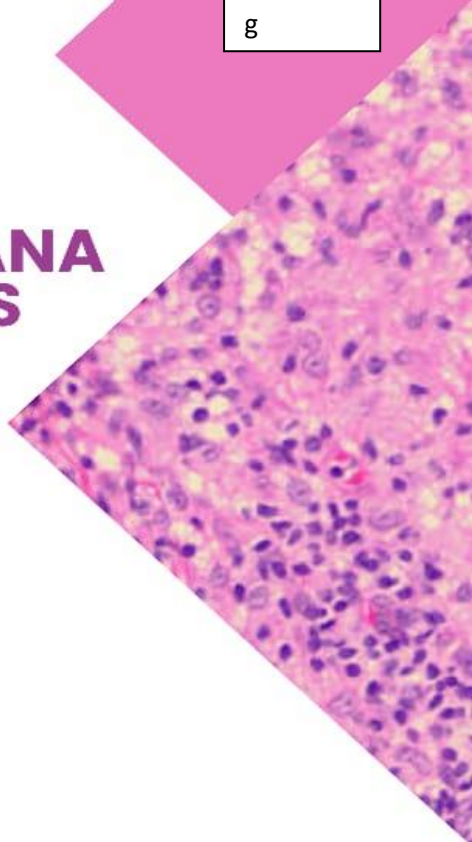


GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN TATALAKSANA HIPERMELANOSIS



GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN TATALAKSANA HIPERMELANOSIS

Penerbit:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

2024

GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN TATALAKSANA HIPERMELANOSIS

Tim Penulis:

Dr. Diah Adriani Malik, Sp.D.V.E., Subsp. O.B.K, FINSADV, FAADV
DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.D.V.E., Subsp. Ven, FINSADV, FAADV
Dr. Buwono Puruhito, Sp.D.V.E., FINSADV, FAADV
Dr. Galih Sari Damayanti, Sp.D.V.E., FINSADV
Dr. Ari Kurniawan

Editor:

DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.D.V.E., Subsp. Ven, FINSADV, FAADV
Dr. Ari Kurniawan

Cetakan pertama : Februari 2024

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

No Hak Cipta : EC00202431271

Diterbitkan oleh:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Dikeluarkan oleh :

RSUP Dr. Kariadi Semarang, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

611.018

Indonesi
a. Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal
Pelayanan Kesehatan

Gambaran Histopatologi dan Tatalaksana Hiper melanosis.—
Jakarta :Kementerian Kesehatan RI. 2024

ISBN 978-623-301-446-5 (PDF)

1. Judul I. SKIN DISEASES
- II. HYPERPIGMENTATION
- III. RSUP Dr. Kariadi Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Gambaran histopatologi dan tatalaksana hipermelanosis.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai Gambaran histopatologi dan tatalaksana hipermelanosis. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan buku ini.

Besar harapan kami bahwa buku ini dapat memberikan kontribusi besar dalam memajukan Bagian Dermatologi Venereologi dan Estetika Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, Februari 2024

Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	III
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
PENDAHULUAN.....	1
Latar Belakang.....	1
TINJAUAN PUSTAKA	4
Kulit.....	4
Melanosit dan Melanogenesis	5
Gangguan Pigmentasi.....	12
Hipermelanosis Kongenital	13
Xeroderma Pigmentosum	13
Inkontinentia Pigmenti.....	21
Hipermelanosis Linear dan Melingkar	29
Nevus Ota dan Nevus Ito	33
Mongolian Spot....	37
Ephelid / Freckles....	40
Penyakit Dowling Degos	44
Sindrom LEOPARD	48
Hipermelanosis Didapat	52
Lentigo Simpleks....	52
Makula Café au Lait (CALM)	55
Akantosis Nigrikans.....	58

Okronosis Eksogen	62
Prurigo Pigmentosa.....	65
Nevus Hori.....	70
Nevus Becker.....	75
Hiperpigmentasi Paska Inflamasi	78
Riehl Melanosis.....	84
Melasma.....	88
KESIMPULAN.....	101
DAFTAR PUSTAKA	103

DAFTAR SINGKATAN

ABNOM	:	<i>Acquired Bilateral Nevus of Ota-like Macules</i>
CALMs	:	<i>café-au-lait macules</i>
DHI	:	5,6-dihidroksiindol
DHICA	:	karboksilat 5,6-dihidroksiindol
FGFR	:	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
GGNER	:	<i>Global Genomic Nucleotide Excision Repair</i>
HPI	:	Hiperpigmentasi Paska Inflamasi
IP	:	Inkontinensia Pigmenti
LEOPARD	:	Lentigo, EKG <i>abnormality</i> (abnormalitas EKG), <i>Ocular hypertelorism</i> (hipertelorisme ocular), <i>Pulmonary valve stenosis</i> (stenosis katup pulmonalis), <i>Abnormality of genitalia</i> (abnormalitas genitalia), <i>Retardation of growth</i> (retardasi pertumbuhan), dan <i>Deafness</i> (tuli).
MSH	:	<i>Melanocyte-Stimulating Hormone</i>
UV	:	Ultra violet
XP	:	Xeroderma pigmentosum

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran epidermis- dermis	5
Gambar 2. Gambaran melanosit pada epidermis- dermis	6
Gambar 3. Variasi distribusi melanosit epidermal	8
Gambar 4. Skema lapisan epidermis dan biogenesis melanosom	10
Gambar 5. Xeroderma pigmentosum	16
Gambar 6. Histopatologi xeroderma pigmentosum	18
Gambar 7. Tatalaksana xeroderma pigmentosum	21
Gambar 8. Inkontinentia pigmenti stadium vesikular	22
Gambar 9. Histopatologi inkontinentia pigmenti stadium vesikular	23
Gambar 10. Inkontinentia pigmenti stadium verukosa	24
Gambar 11. Histopatologi inkontinentia pigmenti stadium verukosa	25
Gambar 12. Inkontinentia pigmenti stadium Hiperpigmentasi	26
Gambar 13. Histopatologi inkontinentia pigmenti stadium Hiperpigmentasi	27
Gambar 14. Garis Blaschko	29
Gambar 15. Hipermelanosis nevoid linear dan melingkar	30
Gambar 16. Histopatologi hipermelanosis nevoid linear dan melingkar	31
Gambar 17. Nevus Ota	34
Gambar 18. Nevus Ito	35
Gambar 19. Histopatologi nevus ota dan nevus ito	36

Gambar 20.Mongolian Spot	38
Gambar 21.Histopatologi mongolian Spot.....	39
Gambar 22.Histopatologi mongolian Spot.....	39
Gambar 23.Freckles	41
Gambar 24.Histopatologi Freckles.....	42
Gambar 25.Penyakit Dowling Degos.....	45
Gambar 26.Histopatologi Penyakit Dowling Degos	46
Gambar 27.Sindrom LEOPARD	49
Gambar 28.Sindrom LEOPARD	50
Gambar 29.Histopatologi sindrom LEOPARD.....	51
Gambar 30.Lentigo simpleks	53
Gambar 31.Histopatologi lentigo simpleks.....	54
Gambar 32.Makula café au lait (CALM)	56
Gambar 33.Histopatologi CALM.....	57
Gambar 34.Akantosis nigrikans	59
Gambar 35.Histopatologi akantosis nigrikans	60
Gambar 36.Okronosis eksogen	63
Gambar 37.Histopatologi okronosis eksogen	64
Gambar 38.Prurigo pigmentosa	67
Gambar 39.Histopatologi prurigo pigmentosa	68
Gambar 40.Nevus Hori	72
Gambar 41.Histopatologi Nevus Hori.....	73
Gambar 42.Nevus Becker	76
Gambar 43.Nevus Becker	76
Gambar 44.Histopatologi Nevus Becker.....	77

Gambar 45.Hiperpigmentasi Paska Inflamasi	80
Gambar 46. Histopatologi Hiperpigmentasi Paska Inflamasi	81
Gambar 47.Melanosis Riehl.....	84
Gambar 48.Histopatologi Melanosis Riehl	86
Gambar 49.Gambaran klinis melasma	91
Gambar 50.Histopatologi melasma epidermal	92
Gambar 51.Histopatologi melasma dermal	93
Gambar 52.Histopatologi melasma epidermal-dermal	94
Gambar 53.Histopatologi melasma dengan berbagai pewarnaan.....	94
Gambar 54.Gambaran mikroskop elektron melasma	96
Gambar 55.Gambaran mikroskopik lesi melasma	97
Gambar 56.Gambaran berbagai kelainan di bagian atas dermis lesi melasma	98

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Warna kulit normal manusia ditentukan oleh jumlah melanin. Perbedaan ras dan etnis dalam warna kulit dikaitkan dengan jumlah, ukuran, bentuk, distribusi dan degradasi dari organel yang mengandung melanin yang disebut melanosom.¹ Terdapat dua jenis pigmentasi melanin pada manusia. Pertama adalah warna kulit konstitutif, yaitu jumlah pigmen melanin yang ditentukan secara genetik tanpa adanya paparan sinar matahari dan pengaruh lainnya, sedangkan yang kedua adalah warna kulit fakultatif (diinduksi) yang dihasilkan dari paparan sinar matahari.²

Kelainan pigmentasi dapat terjadi pada kulit dan dibagi menjadi hipomelanosis dan hipermelanosis. Hipomelanosis yaitu terjadinya kekurangan pigmen di kulit, sehingga kulit tampak putih atau lebih terang dari warna normal. Hiper melanosis, yaitu adanya peningkatan jumlah melanin di kulit. Kelainan hiper melanosis umumnya merupakan hasil dari peningkatan produksi melanin dan terkadang akibat peningkatan kepadatan melanosit aktif. Peningkatan yang timbul dapat terbatas pada epidermis, misalnya ketika kulit tampak lebih coklat dari biasanya, atau pada dermis yang akan

memberikan gambaran abu-abu atau biru. Hipermelanosis dapat disebabkan oleh beberapa faktor yakni secara genetik maupun didapat.¹⁻³

Secara epidemiologi, beberapa kelainan hipermelanosis seperti melasma dan hiperpigmentasi paska inflamasi dapat ditemukan pada semua ras. Pada kelainan ini lebih sering ditemui pada ras seperti Latin, Afrika-Amerika, Afrika-Karibia dan Asia, dengan rentang usia terbanyak 30-50 tahun, namun insiden pastinya tidak diketahui.^{3,4}

Penegakkan diagnosis hipermelanosis dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan tambahan dapat dilakukan dengan pemeriksaan lampu wood serta biopsi jaringan kulit. Secara histopatologi, berbagai variasi klinis dari kelainan hipermelanosis dihasilkan dari pigmentasi basal yang meningkat dan atau inkontinensia melanin. Adanya perubahan konfigurasi epidermal dapat mempengaruhi tampilan pigmentasi pada kulit. Secara garis besar gambaran histopatologi dapat dibedakan menjadi : kelainan hiperpigmentasi basal, kelainan disertai perubahan epidermis, kelainan disertai inkontinensia melanin, dan kelainan inkontinensia melanin disertai atrofi epidermis atau sel diskeratotik.⁵

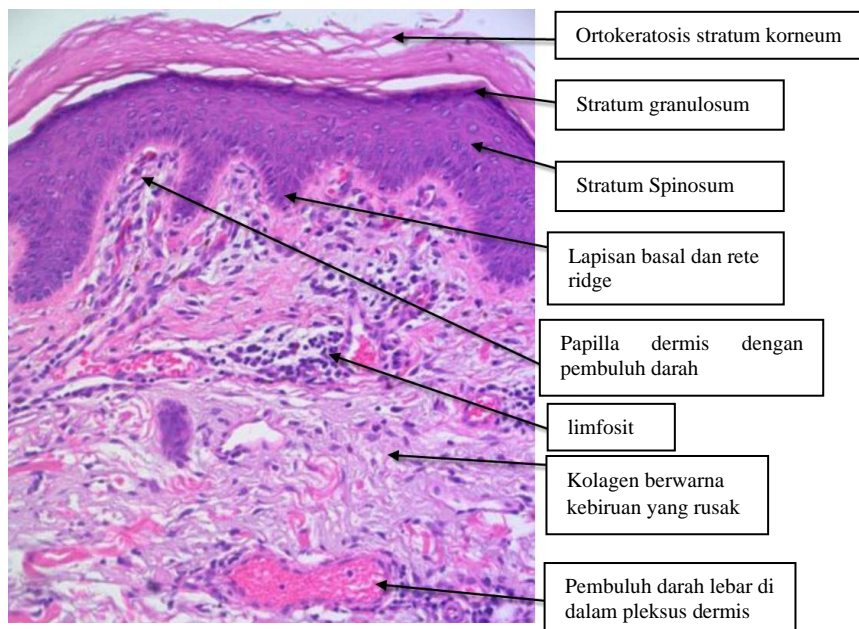
Penatalaksanaan hipermelanosis dilakukan sesuai kondisi klinis dengan medikamentosa dan non medikamentosa. Penatalaksanaan non medikamentosa meliputi fotoproteksi, dan kamuflase kosmetik. Terapi medikamentosa dapat dengan pemberian secara topikal (misalnya hidrokuinon, asam retinoat, asam azaleat, asam glikolat, asam kojik) ataupun sistemik (misalnya sam traneksamat, glutathione, asam askorbat), atau dapat juga dilakukan prosedur tindakan (misalnya peeling kimiawi, maupun laser) yang disesuaikan dengan kondisi klinis.⁶

TINJAUAN PUSTAKA

Kulit

Kulit merupakan organ terluar dan paling besar dalam tubuh manusia. Sebagian besar ulasan tentang anatomi dan fisiologi kulit dimulai dengan detail substansi dasar yang terdiri atas seluler, protein struktural dan matriks ekstraseluler. Substansi tersebut membentuk suatu sistem yang dinamakan sistem integumentari. Sistem ini terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis superfisial, dermis dan hipodermis atau lapisan subkutan.⁷

Epidermis berfungsi untuk membentuk lapisan pertahanan terhadap dunia luar dan tempat aktivasi imunitas tubuh dalam mencegah dan melawan infeksi. Dermis berfungsi dalam menjaga substansi struktural kulit (kolagen) serta membentuk jalinan antara sistem vaskuler dan saraf bersama dengan epidermis dalam menjalankan fungsi kulit. Sedangkan hipodermis adalah area di bawah dermis yang kaya akan kolagen, dimana khasnya terdapat jaringan lemak subkutan serta berperan dalam sistem epidermis dan imunitas tubuh (Gambar 1).^{7,8}

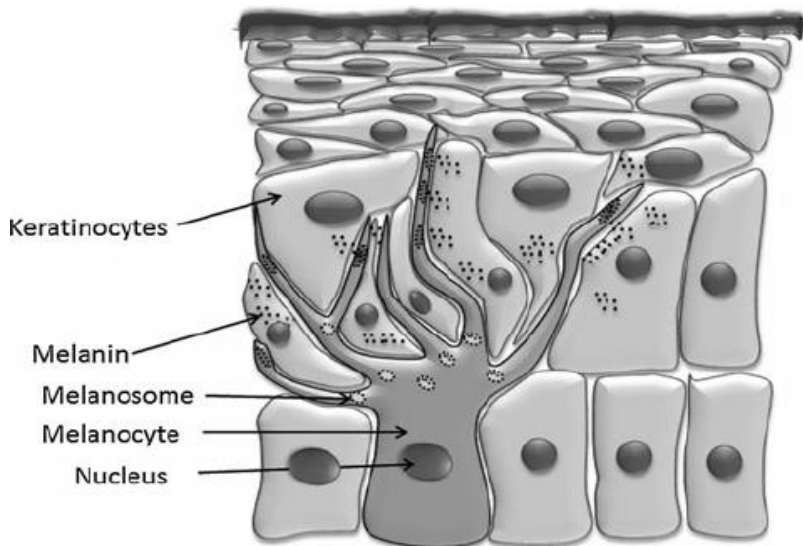


Gambar 1. Gambaran epidermis-dermis. Dikutip sesuai kepustakaan no 9.

Melanosit dan Melanogenesis

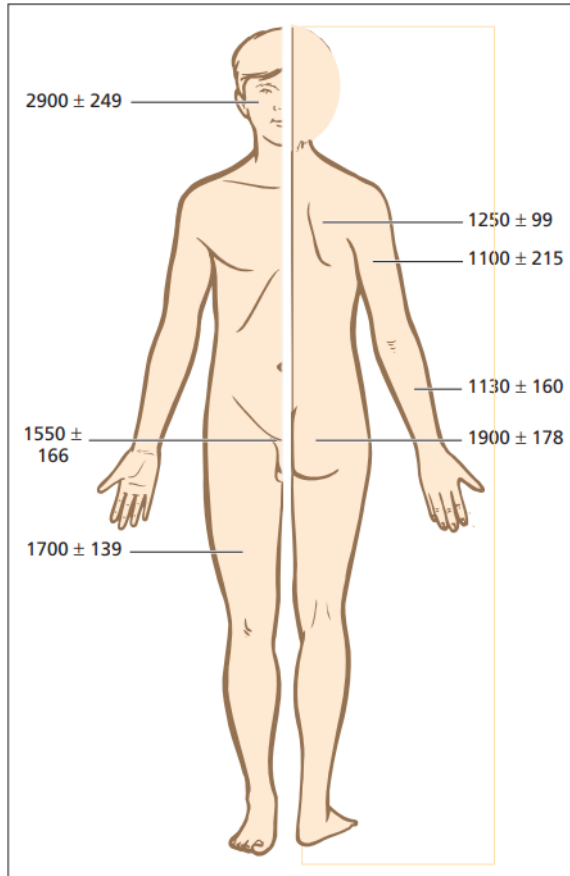
Sel pigmen dalam tubuh kita diperkirakan sebesar 1,5 gram di seluruh tubuh, dimana pada umumnya adalah melanosit di dalam epidermis. Proses produksi melanin merupakan proses tiga tahap yang meliputi tidak hanya produksi dari melanosit pada melanosom yang disebut melanogenesis, namun juga termasuk transfer granula pigmen melalui dendrit menuju keratinosit epidermal. Setiap melanosit epidermal bersama dengan sel epidermal akan membentuk “epidermal melanin unit” yang pertama kali diperkenalkan

oleh Fitzpatrick dan Breathnach pada tahun 1963. Meskipun jumlah epidermal melanin unit ini bervariasi jumlahnya pada area yang berbeda, namun jumlah keratinosit yang dilayani oleh setiap melanosit berjumlah tetap. Peneliti memperkirakan bahwa satu melanosit akan mensuplai melanosom terhadap sekitar 36 keratinosit hidup. Jumlah melanosit akan berbeda tergantung area tubuh. Pigmentasi kulit merupakan hasil interaksi yang adekuat antara transport dan transfer melanosom kepada keratinosit (Gambar 2).¹



Gambar 2. Gambaran melanosit pada epidermis-dermis. Tampak adanya keterkaitan antara melanosit yang berbentuk dendrit hingga mencapai lapisan Malpighi disertai gambaran melanosom dan melanin yang dihasilkan dan berada di keratinosit. Dikutip sesuai kepustakaan no 10.

Melanosit terletak di epidermis basal. Jumlah melanosit dalam kulit akan tampak bervariasi sesuai ras dan jenis kelamin yang berbeda. Namun kapasitas melanosit untuk mensintesis melanin, baik dalam keadaan basal (warna konstitutif) dan setelah stimulasi oleh sinar matahari (warna fakultatif) dapat memberikan perbedaan yang nyata. Melanosit pada tipe kulit gelap memiliki kapasitas mensintesis melanin dan mentransfernya ke keratinosit di sekitarnya secara lebih besar. Sebaliknya, mereka yang memiliki kulit putih memiliki kapasitas yang sangat terbatas. Melanosit ditemukan di hampir setiap jaringan tetapi paling banyak di epidermis, folikel rambut dan mata.¹¹ Penurunan jumlah melanosit terjadi dengan penuaan, dengan penurunan kepadatan melanosit sekitar 6-8% per dekade.¹² Kepadatan melanosit adalah sekitar dua kali lipat lebih tinggi pada kulit yang terpapar daripada kulit yang tidak terpapar. Berikut adalah gambaran sebaran dari melanosit di area tubuh (Gambar 3).

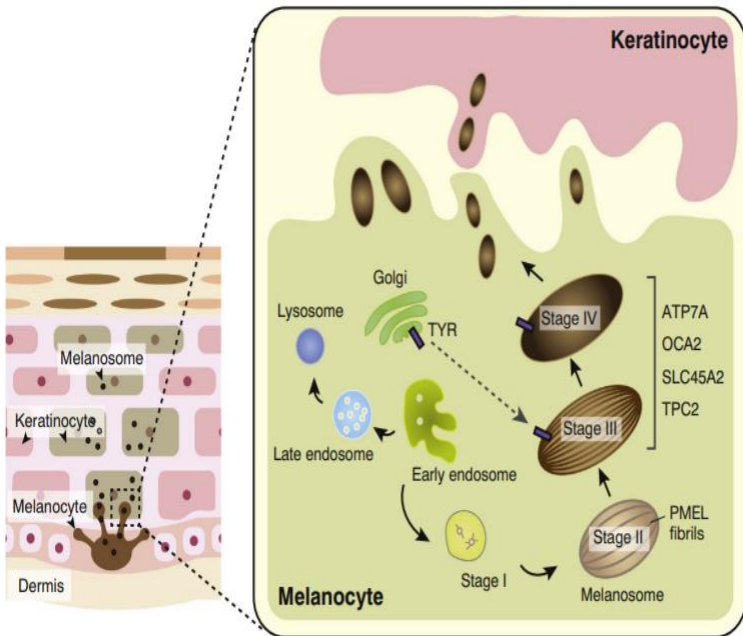


Gambar 3. Variasi distribusi melanosit epidermal.
 Gambar menggunakan rerata per mm². Dikutip sesuai kepastakaan no 2.

Sel-sel pigmen berasal dari *neural crest*, yaitu area yang berasal dari *neural plate* yang mengerut menjadi sistem saraf pusat. Melanoblast berasal dari *neural crest* yang kemudian akan bermigrasi ke arah dermis kemudian lamina basal

epidermis. Studi menggunakan imunositokimia memberikan hasil bahwa melanoblast tampak pada usia kehamilan 7 minggu dengan densitas sel hingga 50% pada saat kelahiran.

Selanjutnya melanosom akan ditransport di dalam melanosit dari pusat sel ke perifer. Transport melanosom dilakukan melalui dendrit melanosit. Paparan sinar UV dan MSH (Melanocyte-stimulating hormone) akan menstimulasi proses ini. Proses ini diikuti transfer melanosom ke keratinosit. Paparan sinar UV dan MSH akan menstimulasi transfer ini, sedangkan niasinamid akan mencegahnya. Namun bagaimana mekanisme sebenarnya melanosom ditransfer dari ujung dendrit menuju keratinosit masih belum jelas, kemungkinannya melalui eksositosis melanosom dari ujung dendrit menuju ke keratinosit secara endositosis (Gambar 4).



Gambar 4. Skema lapisan epidermis dan biogenesis melanosom pada melanosit. Melanosit dan keratinosit berada di lapisan epidermis (kiri). Melanogenesis terbentuk di melanosom, yang berasal dari endosom. Setelah melewati tahap 1 hingga IV, melanosom yang matur menghasilkan melanin yang kemudian akan diantar menuju keratinosit dan disebarkan ke seluruh kulit. Dikutip sesuai kepustakaan no 13.

Melanin diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama yakni coklat hingga eumelanin hitam yang tidak larut, dan kuning hingga coklat kemerahan pheomelanin yang larut dalam alkali. Kedua pigmen tersebut diturunkan dari dopaquinone, yang dibentuk oleh oksidasi asam amino umum

L-tirosin oleh tirosinase. Kedua jenis melanin ini berbeda dalam ukuran, bentuk, dan kemasan butirannya. Eumelanosom memiliki bentuk yang lebih elips, sedangkan phaeomelanin memiliki kontur bulat. Produksi eumelanin atau phaeomelanin ditentukan terutama oleh reseptor melanocortin 1, yang berada di bawah kendali sinyal α -MSH dan protein sinyal agouti.

Dopaquinone adalah zat antara yang sangat reaktif dan bila tidak ada senyawa sulfhidril akan membentuk siklodopa. Pertukaran redoks antara cyclodopa dan dopaquinone kemudian menimbulkan warna pertengahan merah, dopachrome, dan dopa. Dopachrome kemudian mengatur ulang menjadi 5,6-dihidroksiindol (DHI) dan pada tingkat lebih rendah menjadi asam karboksilat 5,6-dihidroksiindol (DHICA). Akhirnya, DHI dan DHICA teroksidasi dan dipolimerisasi untuk menghasilkan eumelanin. Dopachrome tautomerase dan Tryp1 (DHICA oksidase) memiliki peran bersama tirosinase dalam regulasi dan promosi eumelanogenesis. Berbeda dengan eumelanin, phaeomelanin mengandung senyawa sulfur selain nitrogen dan terbentuk dari cysteinyl-dopa. Proses oksidasi lanjut terjadi dengan adduksi tiol mengarah pada pembentukan phaeomelanin melalui zat antara benzothiazine. Pada umumnya pigmen melanin di kulit

merupakan campuran atau kopolimer dari eumelanin dan phaeomelanin.

Regulasi melanosit manusia merupakan suatu proses kompleks dari beberapa faktor yaitu efek stimulasi langsung dari radiasi UV serta efek yang dimediasi oleh faktor endokrin, parakrin dan autokrin. Kandungan melanin konstitutif ditentukan oleh kecepatan sintesis oleh melanosit dan cara pengiriman melanosom ke keratinosit. Respons melanosit yang dikultur terhadap radiasi sinar UV menunjukkan adanya peningkatan kematian sel bersamaan dengan peningkatan melanogenesis. Paparan kulit manusia terhadap radiasi UV menginduksi jumlah sitokin epidermis dan faktor pertumbuhan yang akan menginduksi proliferasi melanosit dan / atau melanogenesis. Perbedaan respon diamati antara melanosit yang berasal dari individu kulit tipe I atau II dan mereka dari kulit tipe V atau IV, dimana pada individu dengan tipe kulit lebih cerah menunjukkan tingkat kematian sel lebih banyak dan lebih lama disertai lebih banyak dimer pirimidin siklobutana dan lebih sedikit melanogenesis.

Gangguan Pigmentasi

Gangguan pigmentasi melanin dapat dibagi atas dasar morfologi menjadi dua jenis. Tipe pertama adalah hipermelanosis, di mana terdapat peningkatan jumlah melanin

di kulit. Peningkatan ini biasanya terbatas pada epidermis yang tampak sebagai warna kulit yang lebih coklat dari biasanya, atau pada dermis yang akan menghasilkan warna abu-abu atau biru. Tipe kedua adalah hipomelanosis yaitu berkurangnya pigmen di dalam kulit sehingga kulit tampak putih atau lebih terang dari warna normal.

Hipermelanosis dan hipomelanosis dapat berupa kelainan yang bersifat generalisata, lokalisata maupun sirkumskripta. Pada jenis lokalisata, biasanya dapat berupa pola segmental atau dermatomal.¹ Hipermelanosis juga dibagi menjadi hipermelanosis kongenital dan hipermelanosis didapat yang akan dijelaskan lebih rinci berikut ini beserta gambaran histopatologi dari masing-masing kelainan tersebut.

Hipermelanosis Kongenital

Xeroderma Pigmentosum

Xeroderma pigmentosum (XP) adalah kelainan genodermatosis resesif autosomal. Penyakit ini merupakan penyakit langka dengan berbagai prevalensi di seluruh dunia. Dilaporkan adanya kasus 45 per 1 juta orang di Jepang, 1 per 1 juta orang di Amerika, dan 2,3 per 1 juta orang di Eropa Barat. Penyebab XP dimungkinkan adanya cacat pada salah satu dari delapan gen. Tujuh kelompok komplementer XP,

yaitu A sampai G, merupakan gen yang terkait dengan berbagai lokasi kerusakan di *Global Genomic Nucleotide Excision Repair* (GGNER), yang mampu menyingkirkan DNA yang rusak dari genom. Kerusakan yang tidak diperbaiki DNA kemudian akan menumpuk, menyebabkan mutasi dan kanker. Mutasi pada gen kedelapan yang mengkode DNA η polimerase mengarah pada fenotipe varian XP. Enzim ini yang bertanggung jawab selama replikasi DNA, sehingga adanya mutasi dapat menyebabkan residu yang salah masuk ke dalam untai DNA.¹⁴

Diagnosis pada pasien *XP* ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis yang didapatkan di awal penyakit didapatkan keluhan berupa fotofobia, kulit terbakar jika terpapar matahari, serta timbulnya pigmen hitam pada daerah yang terpapar matahari. Pada keadaan yang sudah lanjut dapat disertai keluhan timbulnya luka pada kulit yang terpapar matahari yang sulit menyembuh, kelainan pada mata, berupa luka pada selaput mata, atau kelainan yang ditemukan pada oral, yang dapat disertai gangguan syaraf seperti tuli gangguan gerak dan lainnya, serta dapat disertai gejala berupa kecemasan.¹⁵

Pada pemeriksaan fisik di kulit pada stadium dini akan didapatkan *sunburn*. Pasien dengan XP biasanya memiliki fotosensitifitas yang signifikan. Mereka rentan terhadap sengatan matahari, dimana setelah paparan sinar matahari akan muncul eritema, edema, dan lepuh sejak usia yang sangat muda. Gambaran klinis XP sebagian besar ditentukan oleh tingkat paparan sinar ultraviolet pada lokasi tubuh yang terpapar sinar matahari. Gejala kulit rata-rata muncul saat usia 1-2 tahun. Lesi pada pasien XP dapat berupa fotofobia, *freckles* hiperpigmentasi dan hipopigmentasi, xerosis, serta tumor ganas, terutama di daerah yang terpapar sinar matahari. Keratosis aktinik sebagai lesi pra-kanker dapat muncul pada kulit pasien dengan XP usia muda. (Gambar 5).

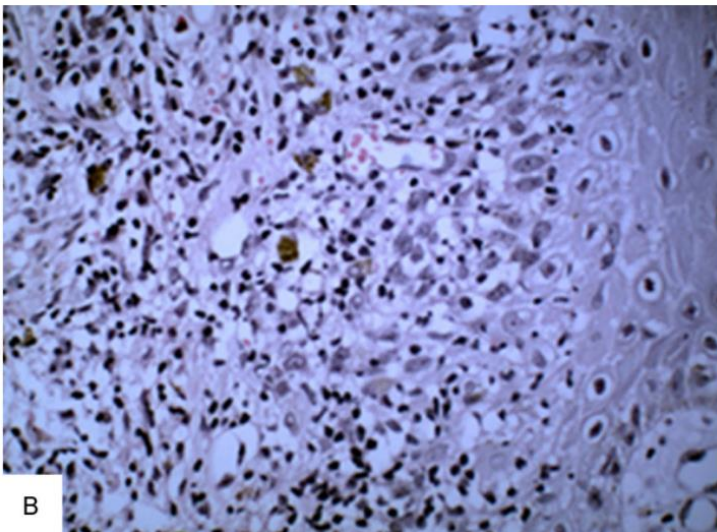
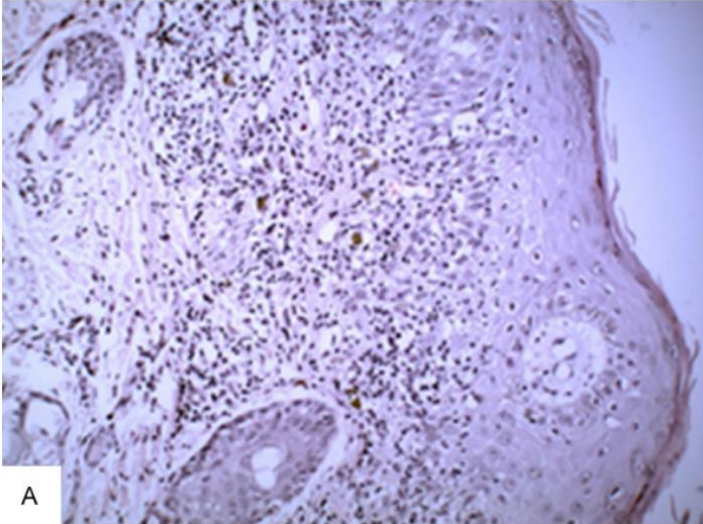


Gambar 5. Xeroderma pigmentosum. Hiperpigmentasi dijumpai pada area wajah, disertai tumor dan papul keratotik pada seorang anak laki-laki. Dikutip sesuai kepustakaan no 14.

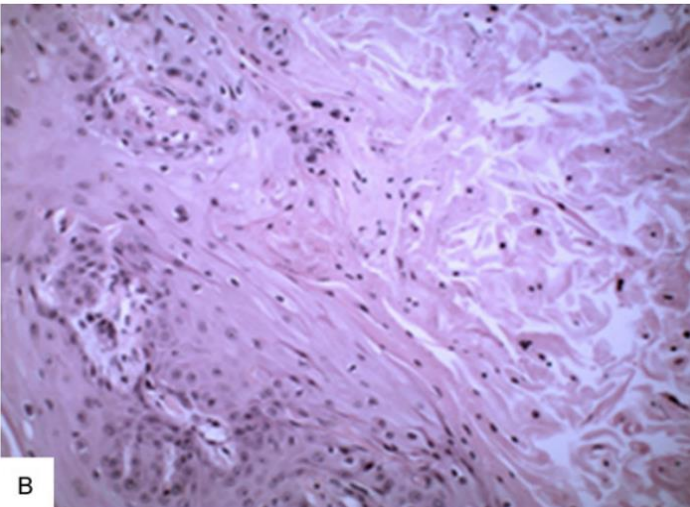
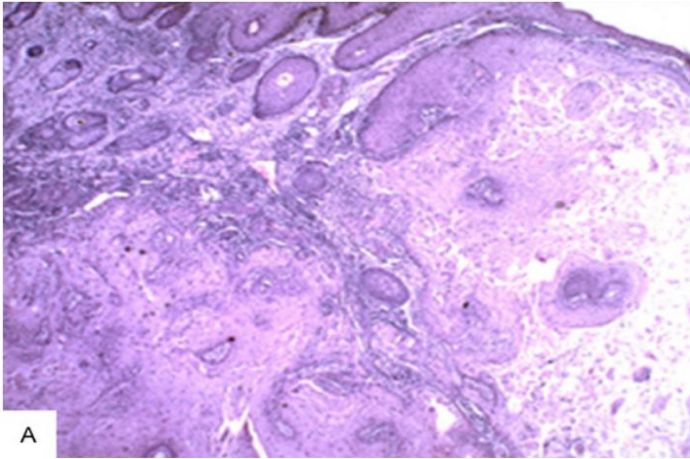
Hampir semua pasien XP memiliki *freckles* sejak usia 2 tahun. Kulit secara bertahap menjadi kering akibat paparan sinar matahari. Pada stadium lanjut dapat ditemukan adanya keganasan berupa keratosis aktinik, karsinoma sel basal,

karsinoma sel skuamosa atau melanoma yang memberikan wujud kelainan kulit sesuai jenis dan tipe keganasan kulit. Abnormalitas pada mata juga dijumpai pada sekitar 40% pasien XP, meliputi fotofobia, keratitis, opasitas korneal yang dapat melanjut menjadi karsinoma sel skuamosa dan melanoma. Sekitar 20%-30% nya juga menderita degenerasi saraf.¹⁵

Gambaran histopatologi pada tahap awal XP umumnya nonspesifik, dengan hiperpigmentasi bervariasi pada epidermis dan infiltrasi perivaskular ringan dari sel inflamasi. Kemudian perubahan pigmen tampak di semua lapisan epidermis dengan hiperkeratosis, melanofag berlimpah, dan elastosis matahari. Epidermis atrofi dapat terlihat pada lesi hipopigmentasi (Gambar 6).¹⁴



Gambar 6. Histopatologi xeroderma pigmentosum. Histopatologi bercak coklat, menunjukkan hiperkeratosis epidermis, peningkatan jumlah melanin, dan infiltrasi kronis sel inflamasi ke dalam lamina dermis. (A: perbesaran 100x, B: perbesaran 200x) Dikutip sesuai kepustakaan no 68.

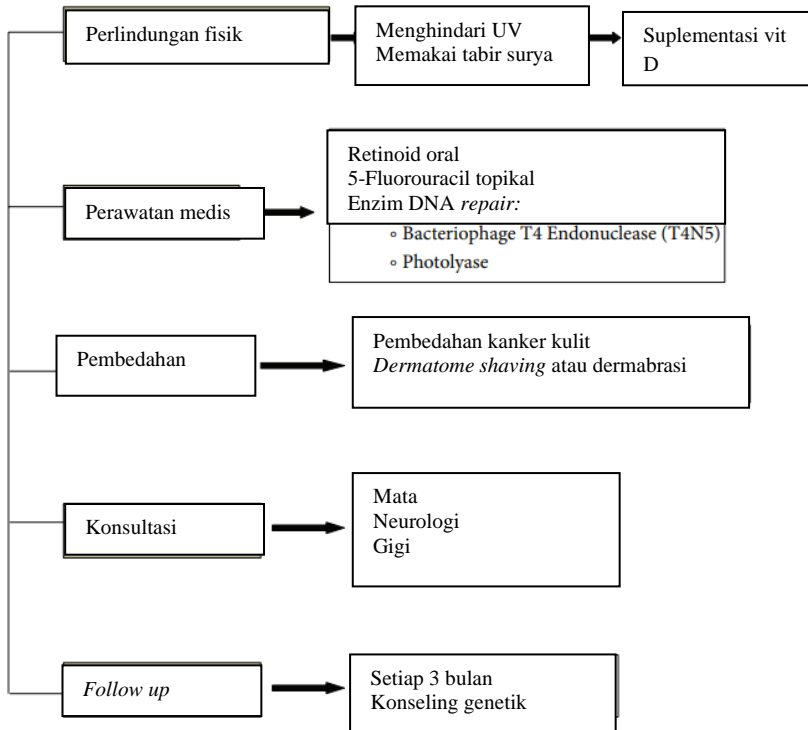


Gambar 6. Histopatologi xeroderma pigmentosum.

Histopatologi akantoma. C: Hiperplasia epidermal di sekitar area tengah, dengan hiperplasia epitel palsu di bagian bawah massa, tampak juga infiltrasi sel inflamasi. (HE \times 40); D : Massa epidermis berisi material keratin, tampak hiperplasia epiteloma palsu adalah di dasar massa (HE \times 100). Dikutip sesuai kepustakaan no 68.

Kerusakan DNA bersifat kumulatif dan ireversibel. Pengelolaan pasien dengan *XP* didasarkan pada diagnosis dini, *follow up* dan perlindungan terhadap sinar matahari seperti menggunakan topi, payung, kacamata atau pakaian serba tertutup bermanfaat untuk mencegah timbulnya kanker kulit pada pasien *XP* dan memperpanjang harapan hidup pasien. Karena kurangnya paparan sinar matahari penderita *XP* dapat mengalami defisiensi vitamin D, apabila terjadi kondisi tersebut dapat diberikan suplementasi vitamin D baik dalam bentuk tablet maupun dalam bentuk injeksi pada kasus berat.

Pemeriksaan rutin dilakukan setiap 3-6 bulan, untuk mendeteksi lesi pra kanker seperti keratosis aktinik. Pengobatan atau tindakan pembedahan dapat diberikan untuk penatalaksanaan terhadap tumor atau kanker kulit pada pasien *XP*.¹⁶



Gambar 7. Tatalaksana xeroderma pigmentosum. Dikutip sesuai kepustakaan no 16.

Inkontinensia Pigmenti

Inkontinensia Pigmenti (IP), yang juga dikenal sebagai sindrom *Bloch-Sulzberger*, pertama kali dideskripsikan oleh Garrod dkk. pada tahun 1906. IP adalah kelainan *X-linked* yang terutama diamati pada wanita, yang menyebabkan hiperpigmentasi kulit linier difus.¹⁵

Perjalanan penyakit biasanya melalui 4 tahapan namun terkadang tumpang tindih:

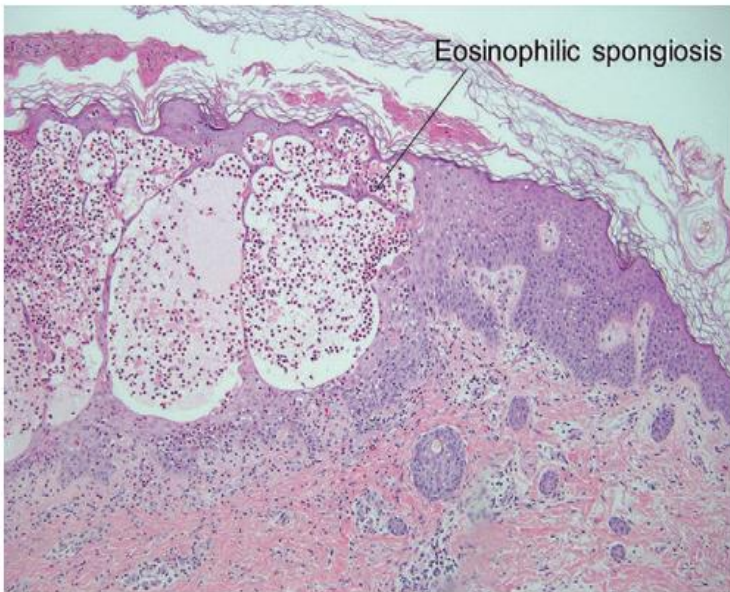
a) Stadium vesikular

Stadium ini timbul pada saat lahir atau segera sesudahnya (sekitar 2 minggu awal kehidupan), yang ditandai adanya erupsi vesikobulosa linear, disertai eritem pada batang tubuh dan ekstremitas mengikuti garis Blaschko (Gambar 8).



Gambar 8. Inkontinensia pigmenti stadium vesikuler. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

Pada pemeriksaan histopatologi dapat dijumpai gambaran spongiosis eosinofilik dengan keratinosit diskeratotik. Gambaran ini merupakan adanya spongiosis disertai eosinophil pada epidermis. Hal ini juga dapat dijumpai pada dermatitis kontak alergi, pemfigoid bulosa dan reaksi gigitan serangga. Meskipun gambaran tersebut tidak spesifik, namun adanya sekumpulan keratinosit diskeratotik yang disertai dermatitis spongiotik pada bayi umumnya berkorelasi dengan inkontinensia pigmenti (Gambar 9).



Gambar 9. Histopatologi inkontinensia pigmenti stadium vesikuler. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

b) Stadium verukosa

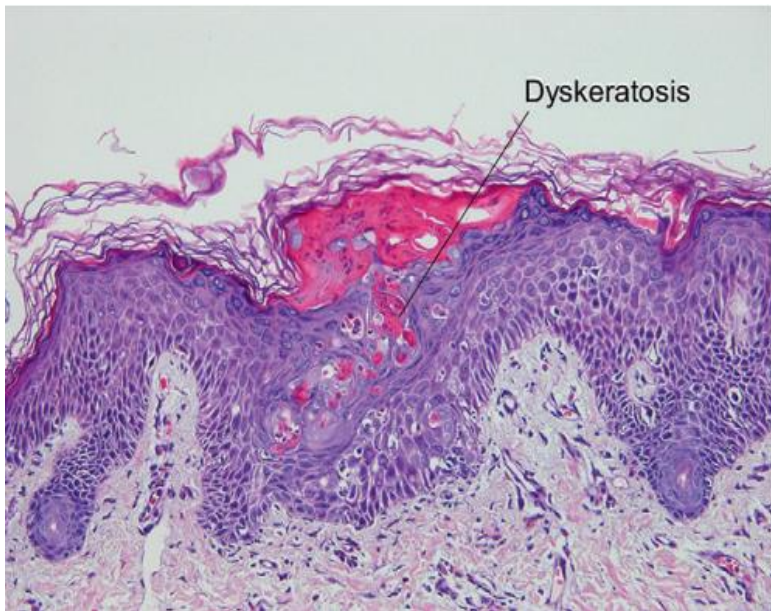
Stadium ini terjadi antara usia 2 hingga 8 minggu, dimana dapat overlap dengan stadium vesikuler. Gambaran klinis yang muncul dapat berupa papul, plak mirip kutil serta penebalan kulit (Gambar 10). Vesikel dapat muncul bersamaan dengan permukaan verukosa yang tebal, sehingga saat penyembuhan dapat terjadi peningkatan pigmentasi (kulit menggelap).



Gambar 10. Inkontinensia pigmenti stadium verukosa. Dikutip sesuai kepustakaan no 17.

Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemukan hiperkeratosis dan papilomatosis dengan eosinophil dan

spongiosis yang sedikit. Diskeratosi prominen juga tampak dengan bentuk melingkar dan berkelompok (Gambar 11).



Gambar 11. Histopatologi inkontinensia pigmenti stadium verukosa.
Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

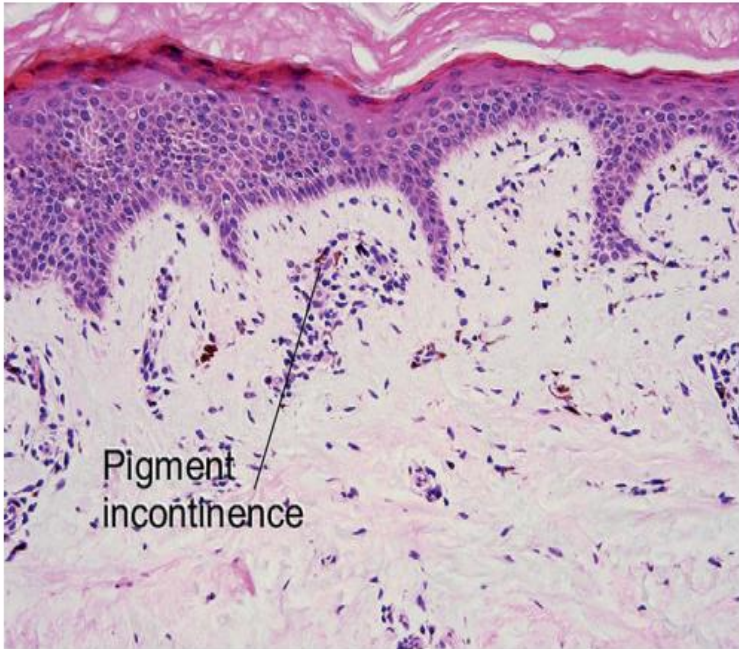
c) Stadium hiperpigmentasi

Stadium ini terjadi pada usia beberapa bulan hingga dewasa. Pada fase ini terjadi hiperpigmentasi dimana kulit menjadi lebih gelap dan pola melingkar sering timbul sebagai “*marble cake*”. Pada beberapa pasien, area kulit yang tipis dapat timbul hipopigmentasi (Gambar 12).



Gambar 12. Inkontinensia pigmenti stadium hiperpigmentasi.
Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

Pada gambaran histologinya dapat ditemukan adanya inkontinensia pigmen, serta lesi hipopigmentasi yang berisi melanosit dengan atau tanpa fibrosis dermis (Gambar 13).



Gambar 13. Histopatologi inkontinensia pigmenti stadium pigmentasi. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

Pemeriksaan histologis menunjukkan jumlah melanosit yang tampak normal, namun penurunan jumlah melanosit terkadang didapatkan. Epidermis yang tipis dan tidak adanya atau berkurangnya adneksa kulit pada dermis dapat menyebabkan kesan hipopigmentasi. Area pigmentasi secara histologis menunjukkan banyak melanofag dengan melanin, dimana area deposit melanin yang luas tampak di

lapisan sel basal dan dermis. Vakuolisasi dan degenerasi lapisan basal epidermis juga dapat ditemui.

Setelah stadium pigmentasi akan ditemui gambaran hipopigmentasi. Keadaan ini akan memudar secara bertahap selama beberapa tahun, dan dapat meninggalkan kulit hipopigmentasi yang merupakan skar kulit paska inflamasi.¹⁵

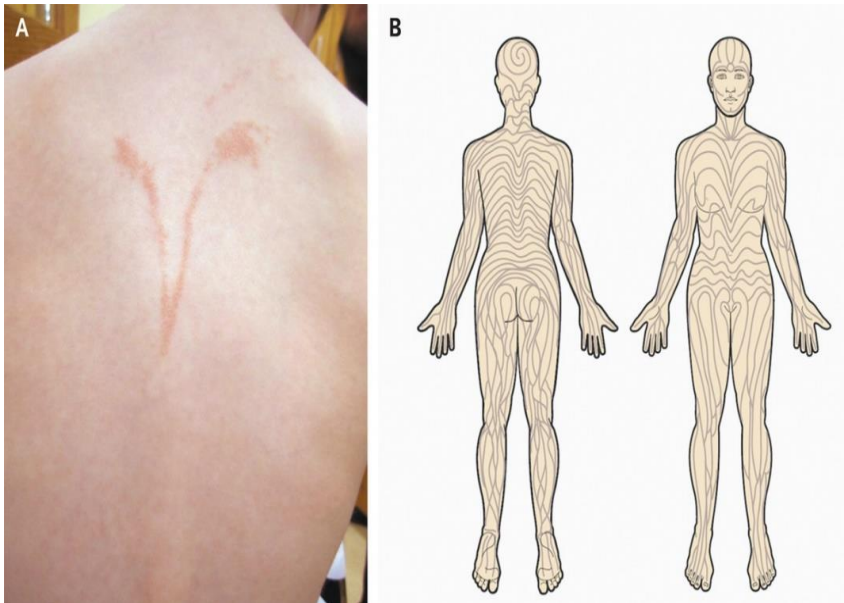
Penatalaksanaan pada inkontinensia pigmenti tidak memiliki kekhususan. Tujuan utama nya adalah untuk menjaga lesi kulit dari infeksi bakteri dan mengamati masalah klinis lain yang terkait. Beberapa hal tersebut antara lain:¹⁹

- Bula yang timbul pada stadium awal dapat salah terdiagnosis sebagai herpes simpleks kongenital, epidermolysis bulosa, dan varisela.
- Seluruh stadium lesi kulit harus dijaga tetap sejuk dan kering dan menghindari trauma.
- Seluruh stadium kulit dapat saling tumpang tindih muncul pada tahun pertama kehidupan
- Hipohidrosis dapat terjadi pada IP, sehingga dapat timbul resiko overhear yang mengancam nyawa. Mandi dengan air dingin, penggunaan es batu dapat membantu.

- Tidak ada pengobatan spesifik untuk lesi kulit. Fokus utama nya adalah untuk merawat luka agar terhindar dari infeksi bakteri.

Hipermelanosis Nevroid Linear dan Melingkar

Hipermelanosis nevoid linear dan melingkar adalah kondisi kongenital yang menyebabkan makula hiperpigmentasi garis-garis difus di sepanjang garis Blaschko (Gambar 14).¹⁵



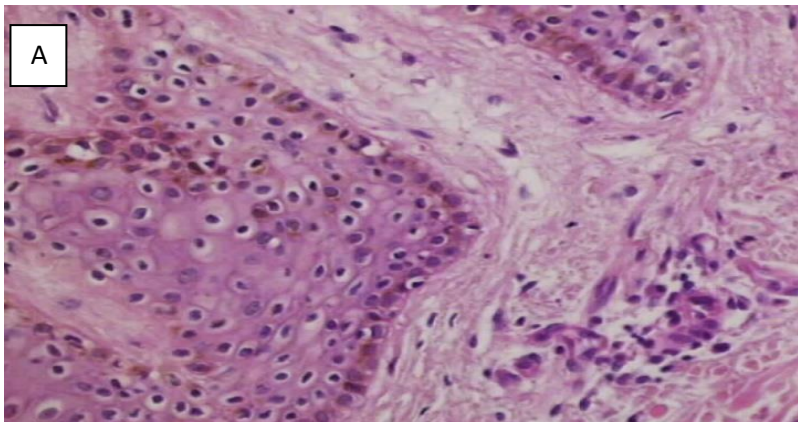
Gambar 14. Garis Blaschko. (A) Gambaran hipermelanosis nevoid linear dan melingkar. (B) Gambaran imajiner garis Blaschko. Dikutip sesuai kepustakaan no 20.

Hipermelanosis nevoid linear dan melingkar ditandai dengan makula hiperpigmentasi bergaris-garis yang tersebar luas di sepanjang garis Blaschko tanpa inflamasi atau atrofi sebelumnya dalam beberapa minggu pertama kehidupan (Gambar 15). Lesi biasanya terletak di badan dan tungkai dan tidak melewati garis tengah tubuh. Wajah, telapak tangan, telapak kaki, mata, dan lapisan mukosa tidak terpengaruh. Kasus serupa telah dijelaskan dengan nama deskriptif yang berbeda (hiperpigmentasi zosteriformis, nevus lentiginosa zosteriformis, hiperpigmentasi seperti zebra). Manifestasi ekstrakutan jarang terjadi, namun dapat berhubungan dengan retardasi perkembangan dan pertumbuhan, asimetri wajah dan tubuh, defek septum ventrikel, dan pseudohermafroditisme.

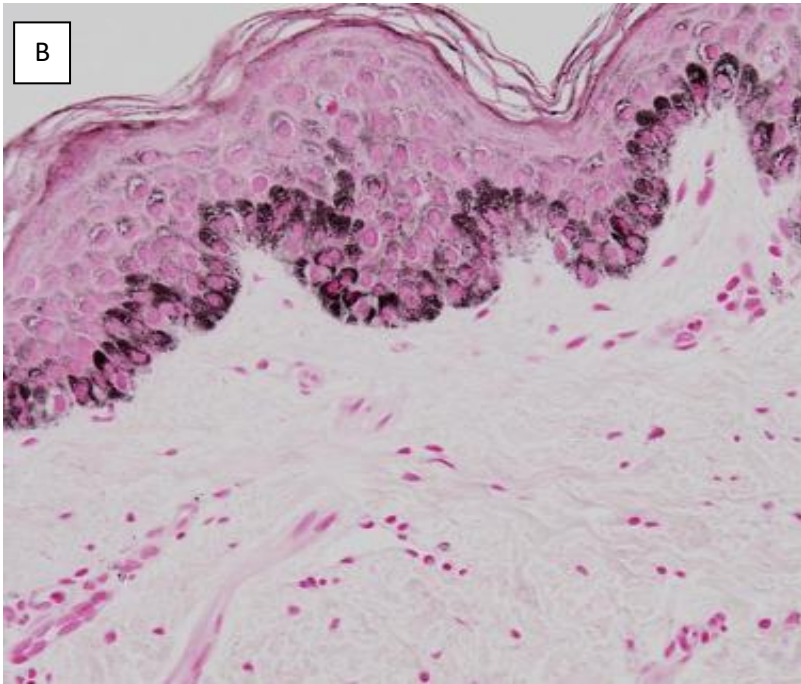


Gambar 15. Hipermelanosis nevoid linear dan melingkar. Dikutip sesuai kepustakaan no 21.

Perjalanan penyakit kelainan ini biasanya dimulai dari beberapa minggu pertama kehidupan dengan perkembangan selama tahun-tahun awal kehidupan. Pigmentasi dapat memudar secara bertahap seiring bertambahnya usia. Penegakkan diagnosis dapat dilakukan melalui gambaran klinis yang khas serta pemeriksaan histologi yang menunjukkan peningkatan pigmentasi pada lapisan basal dan penonjolan atau vakuolisasi melanosit (Gambar 16). Inkontinensia pigmen biasanya tidak ada. Diagnosis banding dari kelainan ini adalah inkontinensia pigmenti (IP) dan nevus epidermis.



Gambar 16 (A). Histopatologi hipermelanosis nevoid linear dan melingkar. Pemeriksaan histopatologi dari spesimen biopsi kulit menunjukkan adanya melanosis difus pada lapisan basal epidermis (Pewarnaan HE, perbesaran x 80) 21,22.



Gambar 16 (B). Histopatologi hipermelanosis nevoid linear dan melingkar. Pemeriksaan histopatologi dari spesimen biopsi kulit menunjukkan adanya hipermelanosis epidermal tanpa inkontinensia pigmen pada dermis. Dikutip sesuai kepustakaan no 21,22.

Tidak ada penatalaksanaan khusus pada kelainan ini. Beberapa metode seperti peeling kimiawi dan agen depigmentasi topikal pernah diberikan namun tidak memberikan hasil yang memuaskan. Penggunaan kosmetik kamufase dapat membantu. Masih dibutuhkan penelitian lanjut untuk pengobatan lesi menggunakan laser.²³

Nevus Ota dan Nevus Ito

Nevus Ota (nevus fuscoseruleus ophthalmomaxillaris) pertama kali dideskripsikan oleh Ota pada tahun 1939. Kondisi ini ditandai dengan pigmentasi melanositik dermal biru-hitam atau abu-abu-coklat pada wajah. Nevus Ota dapat ditemui pada berbagai jenis kulit, namun kondisi ini paling sering terlihat pada populasi Asia. Onset biasanya terlihat saat lahir dan banyak pada wanita, namun biasanya terlihat pertama kali pada masa kanak-kanak atau pubertas.¹⁵ Nevus Ota bersifat persisten dan biasanya tidak mengalami regresi spontan.

Pigmentasi melanositik dermal unilateral ini biasanya terlihat di daerah yang dipersarafi oleh cabang pertama dan kedua dari saraf trigeminal. Sebanyak 60% penderita mengalami pigmentasi skleral, sedangkan tempat pigmentasi mukosa lainnya dapat dijumpai pada konjungtiva dan membran timpani (melanositosis okulodermal) (Gambar 17).



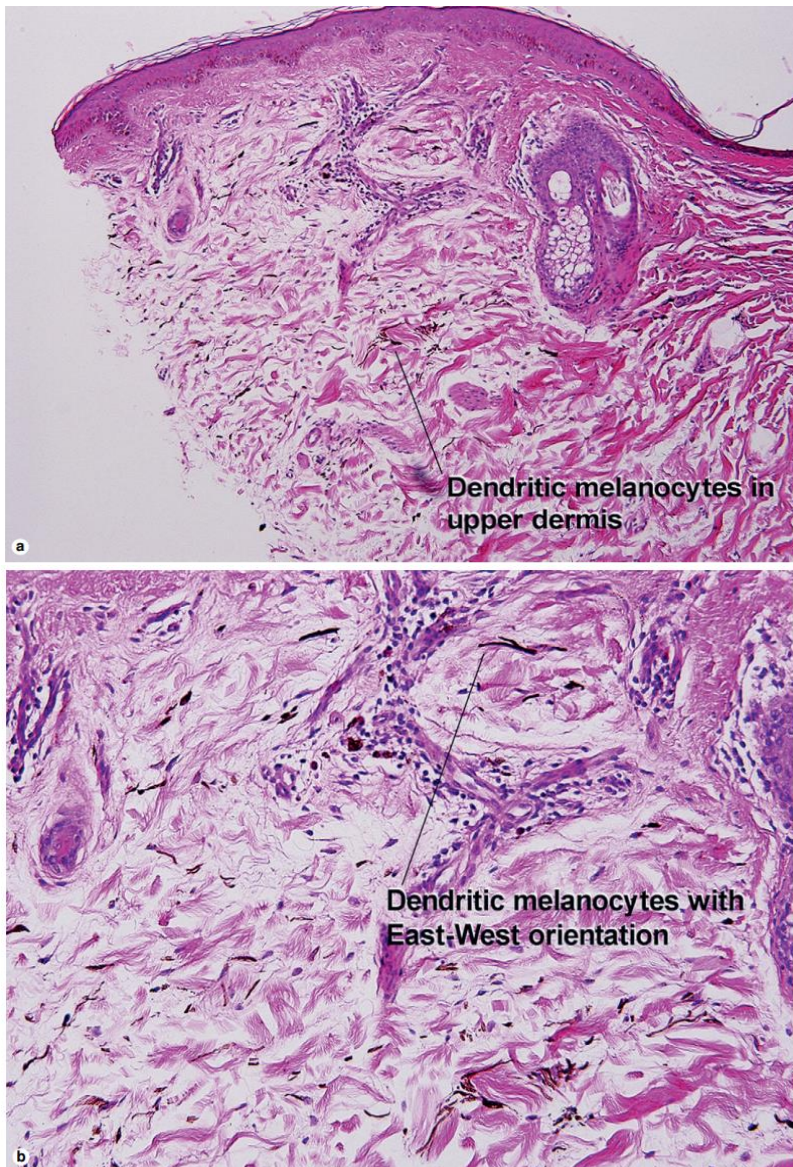
Gambar 17. Nevus Ota. Dikutip sesuai kepustakaan no 15.

Nevus Ito adalah melanositosis dermal kongenital yang pertama kali dijelaskan oleh Ito pada tahun 1954 sebagai *nevus fuscoceruleus acromiodeltoideus*. Kelainan ini dianggap sebagai varian nevus dari Ota. Karakteristik klinis, demografis, dan histologis mirip dengan nevus Ota dan kedua lesi dapat terjadi secara bersamaan, namun pada nevus Ito melibatkan area akromioklavikular dan deltoid (Gambar 18).¹⁵



Gambar 18. Nevus Ito. Dikutip sesuai kepustakaan no 15.

Diagnosis biasanya dibuat secara klinis tetapi dapat ditegakkan dengan pemeriksaan histologi. Pada biopsi didapatkan dendrit melanosit terbentang antara jalinan kolagen di lapisan dermis atas (Gambar 19 dan 20). Tidak didapatkan stroma sklerotik.



Gambar 19. Histopatologi nevus Ota dan Ito. (A) Tampak dendrit melanosit pada lapisan dermis bagian atas. (B) Tampak dendrit melanosit yang terbentang antar jalinan kolagen. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

Terapi topikal tidak efektif dalam pengobatan pigmentasi dermal ini. Krioterapi dan Tindakan pembedahan telah digunakan di masa lalu, namun harus dihindari karena menimbulkan jaringan parut yang signifikan. Terapi laser merupakan modalitas terapi pilihan karena hasil yang cukup memuaskan dalam 17 durasi waktu yang relatif cepat. Laser Q-Switched (QS) Nd:YAG 1064 nm merupakan laser yang paling aman digunakan untuk terapi. Laser ini memiliki tingkat keberhasilan lebih tinggi daripada Laser Q-Switched Alexandrite 755 nm ataupun Laser Q-Switched Ruby 694 nm karena memiliki panjang gelombang yang tinggi sehingga dapat melakukan penetrasi ke kulit yang lebih dalam, melewati epidermis ke melanosit dermal.

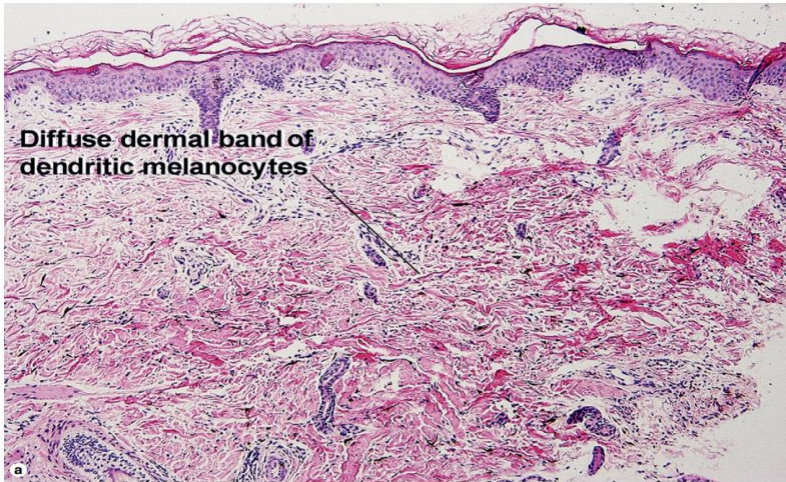
Mongolian Spot

Mongolian spot adalah kelainan kulit berupa makula hiperpigmentasi berbatas tegas berwarna biru yang sering ditemukan di area sakrum. *Mongolian spot* juga dapat ditemukan di daerah gluteal dan lumbal dan di dada, perut, lengan, kaki, dan bahu (Gambar 21).

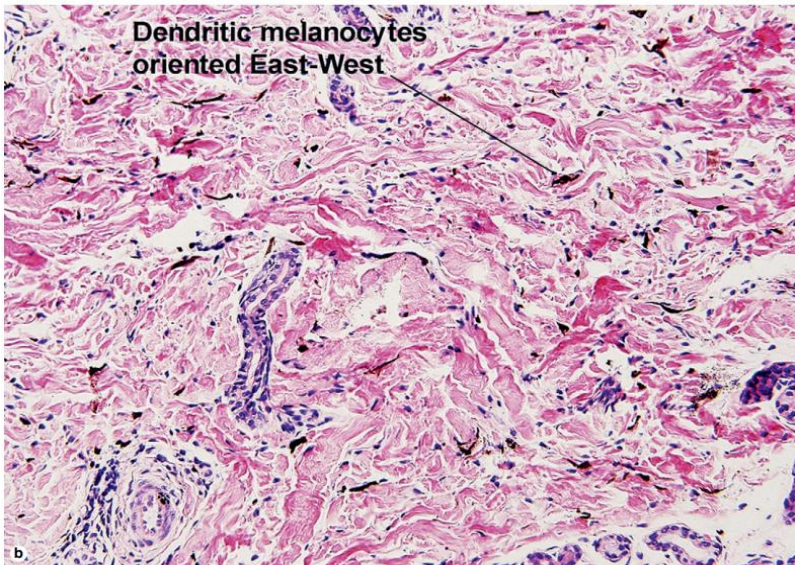


Gambar 20. Mongolian spot. Dikutip sesuai kepustakaan no 15.

Diagnosis biasanya dibuat secara klinis tetapi dapat dikonfirmasi dengan histologi. Pada pemeriksaan histologi, epidermis tampak normal, sedangkan pada area makula tampak dendrit melanosit berbentuk benang spindle pada area dermis dalam yang gagal bermigrasi ke taut dermo-epidermis selama kehidupan janin (Gambar 22 dan 23). Pada umumnya *Mongolian spots* mengalami regresi spontan selama masa kanak-kanak, tetapi terdapat pula kasus yang bertahan hingga dewasa.



Gambar 21. Histopatologi mongolian spot. Tampak dendrit melanosit difus berbentuk spindel pada area dermis dalam. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.



Gambar 22. Histopatologi mongolian spot. Tampak dendrit melanosit terbentang horizontal. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

Penatalaksanaan pada kelainan ini tidak spesifik. Pada umumnya lesi dapat menghilang pada tahun pertama kehidupan, namun sebagian dapat menetap. Penatalaksanaan secara kosmetik dapat digunakan untuk mengkamufase lesi. Tindakan lain yang dapat dilakukan adalah dengan laser. Studi retrospektif pernah dilakukan terhadap 26 pasien di Jepang menggunakan laser alexandrite yang memberikan hasil lebih baik pada lesi ekstra sakrum usia dini. Pada penelitian lain pernah dilakukan menggunakan laser Q-switched ruby terhadap 53 pasien dengan hasil lebih efektif pada area yang terbuka dibandingkan tertutup. Penggunaan IPL juga pernah dilakukan untuk kasus ini. Studi terbaru menggunakan laser picosecond 755 nm alexandrite dan 1064 nm Nd:YAG yang memberikan hasil baik dalam satu kali terapi dengan efek samping yang minimal.²⁴

Ephelid / Freckles

Efelid, atau *freckles*, adalah makula kecil berwarna coklat muda kemerahan bersifat asimtomatik yang muncul secara simetris pada tempat yang terpapar cahaya, umumnya di area wajah dan bahu. Efelid diwariskan dalam pola autosomal dominan dengan hubungan yang ditandai dengan

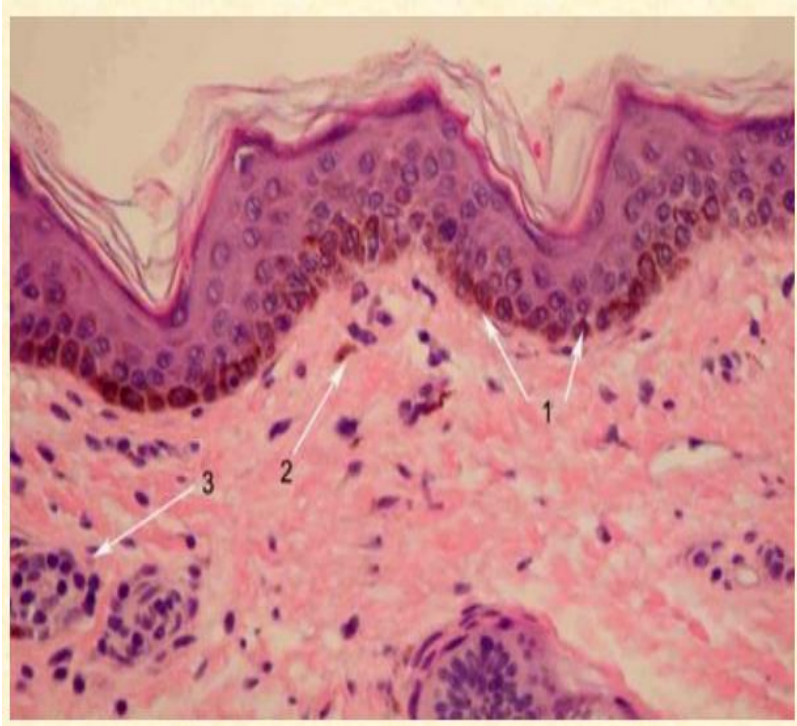
mutasi pada gen *MCR-1*. Lesi akan tampak lebih jelas selama musim semi dan cenderung memudar pada saat musim panas. Lesi muncul di masa kanak-kanak dan sering mengalami regresi di kemudian hari.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis. Pada pasien dengan kulit terang lesi lebih terlihat (Gambar 24). Lesi tidak melibatkan area mukosa mulut, telapak tangan dan telapak kaki.



Gambar 23. Freckles. Dikutip sesuai kepustakaan no 25.

Pada pemeriksaan histopatologis menunjukkan jumlah melanosit hipertrofi yang normal hingga berkurang, tetapi melanin meningkat pada lapisan epidermis basal. Tidak ditemukan adanya rete ridge yang memanjang maupun sarang melanosit (Gambar 25).



Gambar 24. Histopatologi freckles. Gambar menunjukkan peningkatan pigmen coklat (melanin) di stratum basal (1). Terdapat melanofag yang berisi pigmen pada dermis (2), serta dermatitis perivaskular superfisial kronik dengan limfosit dan terkadang sel plasma. Dikutip sesuai kepustakaan no 26.

Lesi freckles dapat dicegah bertambah banyak dengan penggunaan tabir surya secara teratur. Selain itu menghindari paparan sinar matahari dan menggunakan pakaian yang melindungi kulit juga efektif dibandingkan hanya menggunakan tabir surya saja. Tabir surya sebaiknya memiliki perlindungan SPF 50+++ dengan perlindungan broad-spectrum dan dioleskan secara meluas serta diulang setiap 4 jam.

Penatalaksanaan terhadap lesi freckles yang timbul dapat dilakukan dengan beberapa cara. Pada penggunaan obat topikal dapat diberikan agen hiperpigmentasi atau yang mengandung antioksidan, diantaranya : *Alpha-hydroxy-acids* (AHA), vitamin C, retinoid, sisteamin, resveratrol, vitamin E, Inhibitor tyrosinase (arbutin, asam azaleat, asam kojik), Inhibitor melanosom (niasinamid).²⁷

Selain itu dapat dilakukan tindakan melalui peeling kimiawi, krioterapi atau laser yang mentargetkan melanin kulit. Beberapa pilihan tindakan diantaranya: Pulsed dye laser (PDL), Laser (*Q-switched Nd:YAG, alexandrite, ruby*), IPL (intensed pulsed light), Laser CO₂, Laser erbium:YAG, Laser fractional maupun picosecond.²⁷

Penyakit Dowling Degos

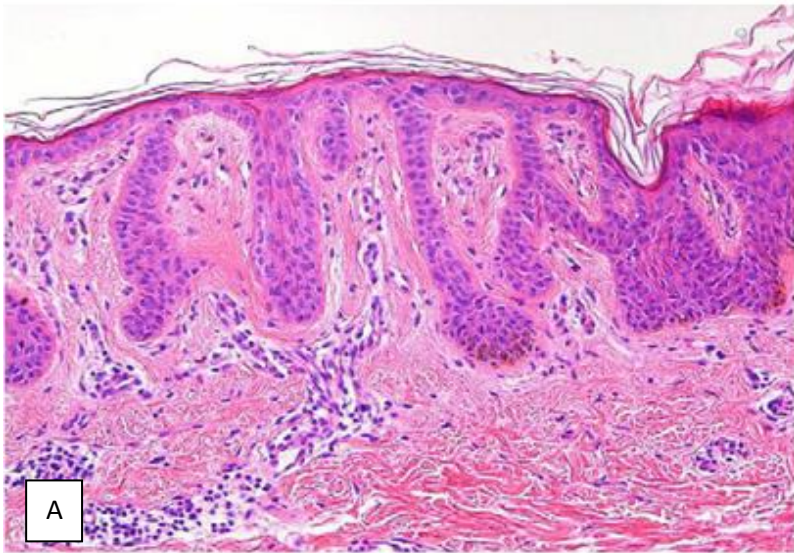
Penyakit ini merupakan penyakit genodermatosis yang diturunkan melalui autosomal dominan. Kelainan yang timbul adalah akibat adanya mutasi pada gen *KRT5* pada kromosom 12q13.13. Nama lain penyakit ini adalah *reticular pigmented anomaly of the flexures*.⁸

Lesi pada penyakit Dowling Degos biasanya tampak saat pubertas atau dewasa muda, namun dapat juga tampak saat dewasa, yaitu usia 30 hingga 40 tahun. Gambaran klinisnya memberikan tampilan berupa makula coklat-abu-abu kecil yang simetris biasanya dimulai di selangkangan dan aksila pada dekade ketiga atau keempat kehidupan, kemudian menyebar ke lipat intergluteal dan inframammaria, leher, badan, dan lengan. Papula hiperkeratotik seperti komedo pada leher dan aksila serta skar akneiformis perioral juga dapat ditemukan (Gambar 26).²⁹

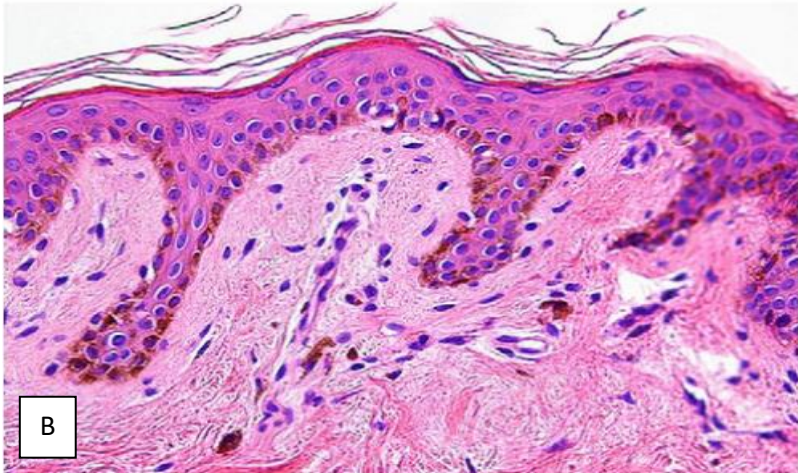


Gambar 25. Penyakit Dowling Degos. Terdapat makula retikulata berpigmen pada aksila, lipatan paha dan area inframamae. Papul folikuler hiperkeratotik berpigmen juga ditemui pada aksila. Dikutip sesuai kepastakaan no 29.

Pada pemeriksaan histologi terdapat gambaran khas yakni adanya peningkatan pigmen pada lapisan basal dan elongasi berbentuk filiform pada rete ridges epidermis dengan penipisan suprapapiler. Melanofag dermis dan infiltrasi limfohistiosit perivascular dapat dijumpai namun ringan (Gambar 27).²⁸



Gambar 26 (A). Histopatologi penyakit Dowling Degos. pemanjangan rete ridges ke bawah pola retikulasi atau penetrasi dan kadang-kadang kista tanduk. Epidermis di atasnya tipis dan atrofi. Infiltrat perivaskular limfositik superfisial sedang terdapat pada eritematosa papula.



Gambar 27 (B). Histopatologi penyakit Dowling Degos. Spesimen biopsi kulit dari kulit hiperpigmentasi di perut menunjukkan basal hiperpigmentasi dengan sedikit pemanjangan epidermis. Dikutip sesuai kepustakaan no 29.

Tatalaksana pada penyakit dowling degos masih belum memuaskan dan belum ada pedoman standar untuk pengobatan penyakit ini. Berbagai modalitas terapi telah dicoba dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Pasien disarankan untuk menghindari gesekan pada pakaian dan menggunakan tabir surya untuk melindungi dari paparan sinar matahari. Terapi topikal kurang bermanfaat dalam penyakit ini. Modalitas lain yang dapat dilakukan seperti *peeling* kimiawi, *Intense pulsed light (IPL)*, Laser (ablatif Er:YAG, Fractional Co2, Q-Switched Nd:YAG).⁶⁶

Satu laporan kasus menunjukkan perbaikan lesi dengan menggunakan terapi kombinasi laser Q-Switched Nd:YAG 1064 Nm bergantian dengan peeling Jessner dikombinasi dengan TCA 10 % untuk mengangkat pigmen melanin yang terletak pada lapisan epidermis sebanyak 2 kali sesi menunjukkan hasil yang cukup memuaskan.⁶⁷

Sindrom LEOPARD

Sindrom LEOPARD adalah kondisi dominan autosomal langka yang disebabkan oleh mutasi *missense* heterozigot pada gen *PTPN11*, yang mengkode protein tirosin fosfatase SHP-2 dan terletak pada kromosom 12 (12q24.1). Akronim LEOPARD merupakan singkatan dari : Lentigo, abnormalitas EKG, hipertelorisme ocular, stenosis katup pulmonalis, abnormalitas genitalia, retardasi pertumbuhan, dan tuli. Sindrom LEOPARD mirip dengan sindrom Noonan dan memiliki beberapa persamaan dalam gambaran klinis dengan gangguan ini.¹⁵

Karakteristik lentigin biasanya berkembang selama masa kanak-kanak dan pada bulan-bulan pertama kehidupan. Hampir 90% pasien biasanya disertai dengan lentigo ini. Kardiomiopati merupakan anomaly tersering dan paling mengancam nyawa. Diagnosis klinis terutama didasarkan pada

gambaran wajah yang khas dan adanya kardiomiopati hipertrofik dan/atau makula *café-au-lait* (CALMs) (Gambar 27 dan 28).⁸

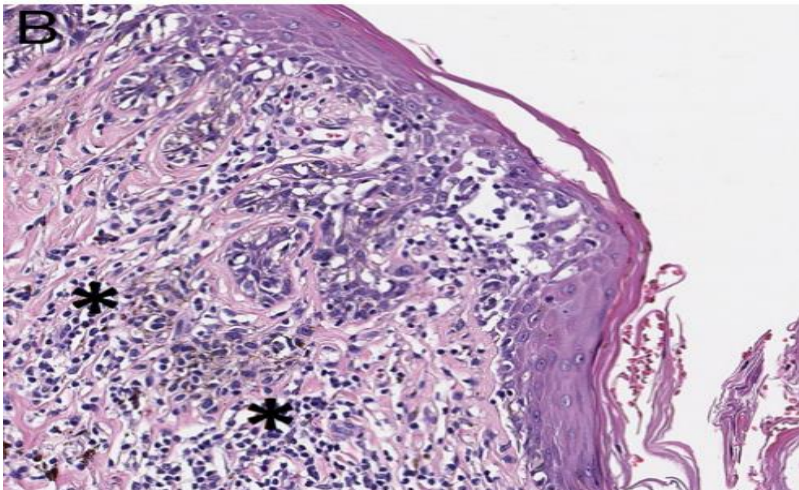
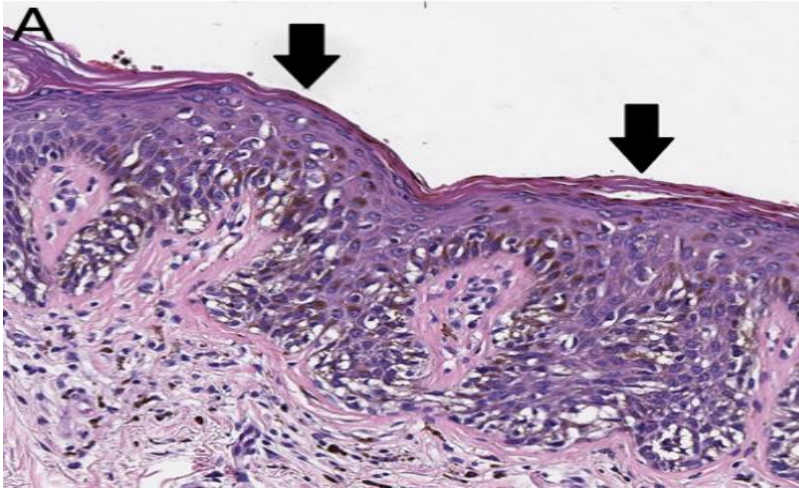


Gambar 27. Sindrom LEOPARD. Banyak makula coklat tua pada area wajah. Dikutip sesuai kepustakaan no 8.



Gambar 28. Sindrom LEOPARD. Plak lebar yang tumpang tindih dengan papul kehitaman. Dikutip sesuai kepustakaan no 8.

Biopsi dari lentigo pada umumnya didapatkan adanya peningkatan sejumlah melanosit per unit area kulit dan rete ridges yang prominen. Pada pemeriksaan dengan mikroskopelektron tampak akumulasi melanosom dengan sel Langerhans dan melanosom yang besar (Gambar 29).³⁰



Gambar 29. Histopatologi sindrom LEOPARD. (A) melanositik atipikal dengan pola pertumbuhan lentiginosa, pagetoid (sesuai pana) di epidermis (hematoxylin-eosin, $\times 200$). (B) Di area lain, kita dapat melihat melanosit atipikal menginfiltrasi bagian paling dangkal dari dermis (tanda bintang), bersamaan dengan fibroplasia pada papiler dermis dan infiltrasi inflamasi (hematoxylin-eosin, $\times 200$).

Pengobatan kulit pada sindroma LEOPARD hanya bertujuan untuk memperbaiki secara kosmetik, misalnya pada daerah wajah untuk mengurangi warna bercak kecoklatan, namun lesi kulit dapat terus bertambah. Pasien dianjurkan menghindari paparan sinar matahari langsung dan pemakaian tabir surya dengan SPF 30 karena kelainan kulit dapat berkembang menjadi tumor atau keganasan kulit. Tatalaksana penyakit ini terutama ditujukan pada kelainan multiorgan dan mencari kemungkinan kelainan sistem lain melalui penapisan/screening. Tujuannya agar kelainan dapat ditemukan pada tahap awal sehingga lebih cepat dan lebih mudah ditangani sehingga prognosis lebih baik. Prognosis sangat bergantung pada kelainan multi organ yang ada, deteksi dini, dan tatalaksana secara multidisiplin.³⁰

Hipermelanosis Didapat

Lentigo Simpleks

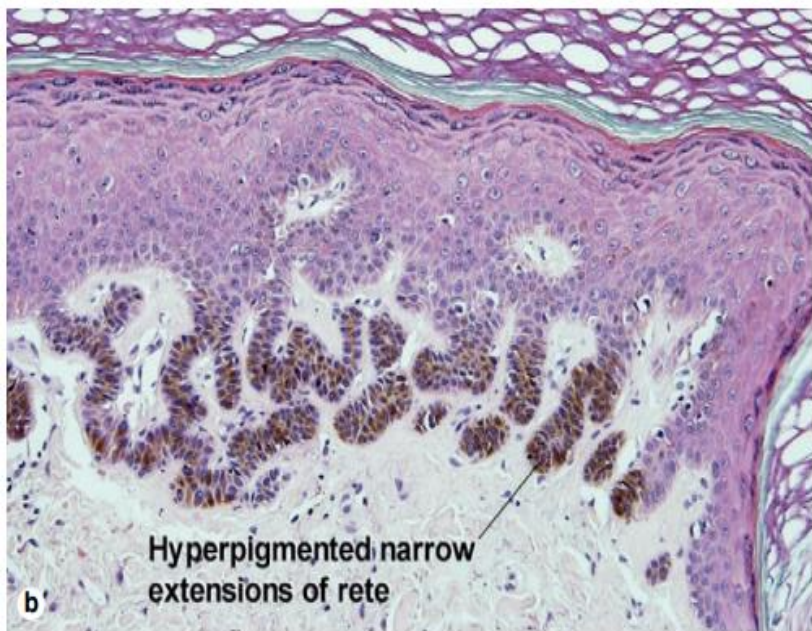
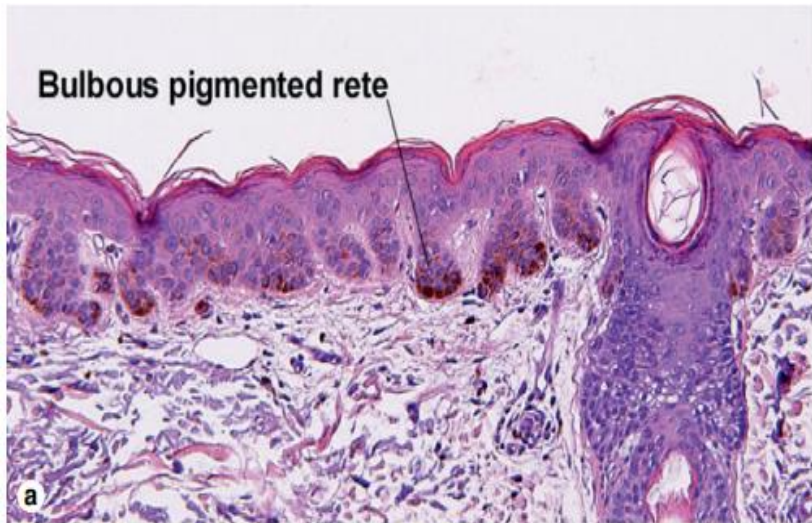
Lentigo simpleks merupakan jenis tersering dari lentigo. Biasanya ditemui berupa lesi tunggal atau multipel yang timbul saat lahir atau pada periode awal anak-anak. Awalnya berjumlah sedikit namun dapat bertambah banyak seiring bertambahnya usia. Lentigo simpleks tidak berhubungan dengan pengaruh paparan sinar matahari maupun kondisi penyakit lainnya.

Pada gambaran klinisnya, lentigo dapat dijumpai pada kulit atau mukosa di seluruh tubuh. Biasanya berupa makula oval atau bulat berukuran 3-15 mm yang memiliki batas tegas dan berwarna coklat terang hingga kehitaman. Lesi ini tidak memiliki rasa gatal maupun nyeri (Gambar 30).



Gambar 30. Lentigo simpleks. Makula kecoklatan pada wajah. Dikutip sesuai kepustakaan no 31.

Penegakkan diagnosis dilakukan melalui pemeriksaan klinis. Pemeriksaan histopatologis dapat dilakukan untuk membantu dan ditemukan gambaran akantosis epidermal ringan, peningkatan melanosit tunggal tanpa atypia pada lapisan basal dan hiperpigmentasi pada lapisan basal. Gambarannya dapat tampak rete yang tipis dengan ujung bulat atau disebut dengan “*dipped in chocolate*” (Gambar 31).



Gambar 31. Histopatologi lentigo simpleks. Dikutip sesuai kepustakaan no 18.

Lesi lentigo simpleks adalah lesi jinak (non kanker) yang tidak membahayakan. Namun gambaran klinisnya terkadang menyerupai melanoma atau lesi kanker lain sehingga perlu diperiksa dengan detail. Pada beberapa pasien lesi dapat menghilang spontan dalam beberapa tahun, namun banyak yang menetap. Pada kasus ini lentigo dapat dihilangkan melalui beberapa cara seperti peeling kimiawi, krioterapi, laser atau dengan bedah eksisi sederhana.³²

Makula Café Au Lait (CALM)

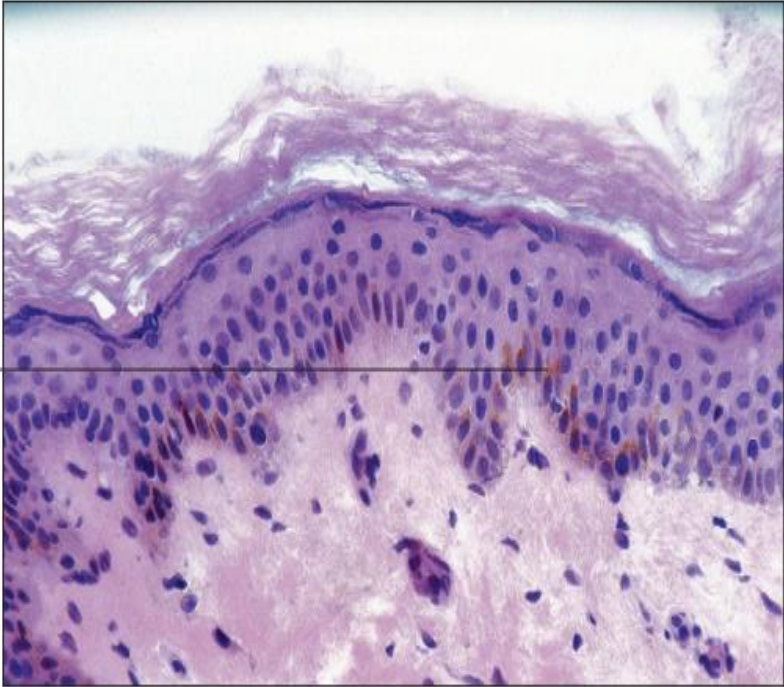
Makula Café au Lait (*Café-au-Lait Macules* – CALMs), juga dikenal sebagai *café-au-lait spot* adalah makula atau bercak hiperpigmentasi homogen berbatas tegas berwarna coklat muda hingga coklat gelap yang dapat terlihat di bagian tubuh manapun. Kelainan ini dapat terjadi secara spontan atau sebagai bagian dari genodermatosis seperti NF1 dan sindrom McCune-Albright.

Penegakkan diagnosis dilakukan melalui pemeriksaan fisik serta histopatologis. Pada pemeriksaan fisik lesi paling sering terlihat di area batang tubuh, bokong, dan tungkai bawah. Kelainan ini disebabkan oleh jumlah melanosit yang normal menghasilkan jumlah melanin yang tidak normal (Gambar 32). Pada pemeriksaan histopatologis menunjukkan

jumlah melanosit hipertrofik yang normal hingga berkurang dan peningkatan melanin pada lapisan epidermis basal (Gambar 33).



Gambar 32. CALM. Dikutip sesuai kepustakaan no 15.



Gambar 33. Histopatologi CALM. Dikutip sesuai kepustakaan no 33.

Lesi CALM tidak memerlukan perawatan khusus. Beberapa tindakan yang dapat mengurangi lesi diantaranya seperti:

- a. Pulsed-dye Laser
- b. Er:YAG laser
- c. Q-switched Nd:YAG, ruby atau alexandrite laser

Namun hasil tindakan tersebut tidak konsisten, dari studi yang pernah dilakukan didapatkan hasil bahwa lesi dengan batas ireguler memiliki respon yang lebih baik dibandingkan lesi

yang memiliki batas tegas. Tindakan laser juga memiliki resiko seperti hiperpigmentasi, hipopigmentasi dan skar.³⁴

Akanthosis Nigrikans

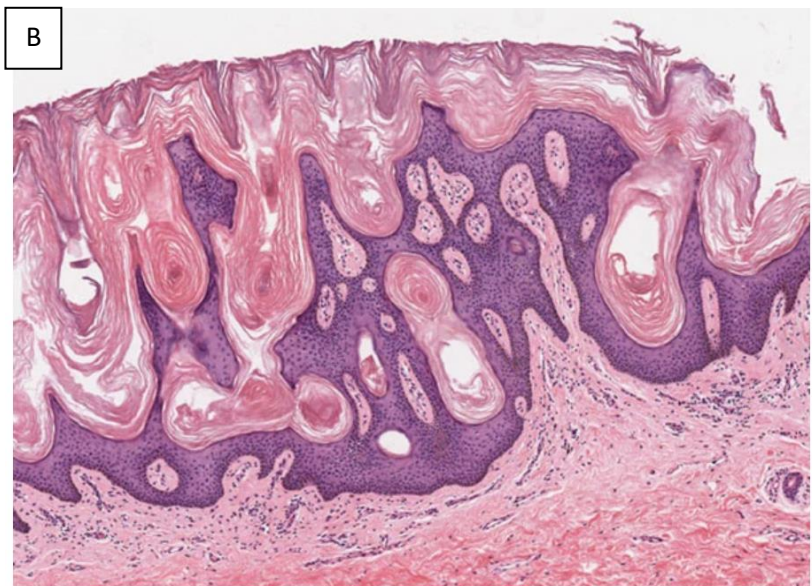
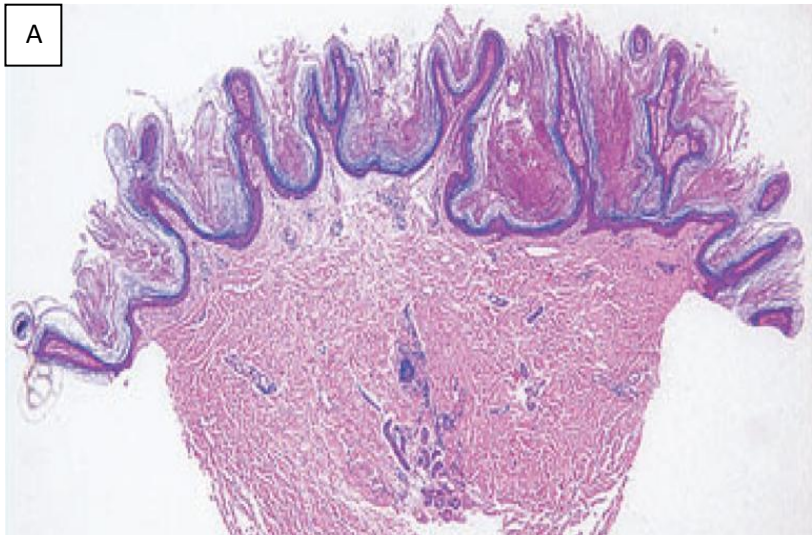
Akantosis nigrikans (AN) adalah suatu dermatosis yang ditandai dengan adanya plak yang menebal disertai hiperpigmentasi khususnya di area leher dan intertriginosa. Kelainan ini sering dihubungkan dengan resistensi insulin dengan penyakit yang mendasari seperti diabetes tipe 2, sindrom metabolik dan sindrom polikistik ovarium, serta mutasi dari reseptor *fibroblast growth factor* (FGFR). Kelainan ini juga dapat timbul sebagai efek samping dari pengobatan yang menyebabkan hiperinsulinemia seperti glukokortikoid, niasin, insulin, kontrasepsi oral serta inhibitor protease.³⁵

Akanthosis nigrikans ditandai dengan penebalan kulit hiperpigmentasi seperti beludru yang paling sering terlihat pada leher, aksila, fosa poplitea dan antekubital, dan lipatan inguinal. Umumnya pada anak mengenai area leher, meskipun pada dewasa dapat mengenai lipatan mata, bibir, vulva, permukaan mukosa, permukaan tangan, lutut dan siku. Penyakit ini biasanya asimtomatik namun terkadang dapat timbul gatal (Gambar 34).¹⁵



Gambar 34. Acanthosis nigrikans. Tampak di leher seorang gadis muda asal Filipina. Dikutip sesuai kepustakaan no 35.

Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan penebalan stratum korneum dengan keterlibatan minimal dermis berupa penebalan dan elongasi. Meskipun terdapat kata “akantosis”, namun penebalan dari stratum spinosum cenderung ringan. Warna kehitaman cenderung berasal dari hiperkeratosis daripada peningkatan pigmentasi melanin (Gambar 35).



Gambar 35. Histopatologi akanthosis nigrikans. Terdapat gambaran papillomatosis dan hyperkeratosis (A. perbesaran 40x, B perbesaran 200x). Dikutip sesuai kepustakaan no 35.

Penatalaksanaan pada AN lebih diutamakan pada koreksi terhadap penyebab utamanya. Reduksi berat badan pada AN akibat obesitas dapat menghilangkan lesi hiperkeratotik, sedangkan koreksi dari hyperinsulinemia dapat menurunkan jumlah lesi AN. Pada AN akibat konsumsi obat tertentu, maka penghentian obat dapat menghilangkan lesi, juga pada AN akibat keganasan maka operasi tumor merupakan langkah utama dalam menghilangkan lesi. Penatalaksanaan dilakukan untuk resolusi secara kosmetik dan meningkatkan kualitas hidup.

Beberapa pilihan terapi yang dapat dilakukan:³⁶

a. Terapi topikal

- retinoid topikal seperti tretinoin, adapalene, sebagai lini pertama untuk AN yang mempengaruhi keratinisasi epidermal
- vitamin D analog topikal seperti kalsipotriol yang berfungsi untuk menghambat proliferasi keratinosit
- peeling kimiawi, misalnya dengan TCA

b. Terapi oral

- Isotretinoin, acitretin yang bermanfaat untuk mengontrol pertumbuhan dan diferensiasi epitel

- Metformin, rosiglitazone, yaitu *insulin-sensitizing agents*
 - Ajuvan lain seperti *fish oil*
- c. Terapi lainnya
- Kombinasi dengan urea, asam salisilat topikal
 - Laser alexandrite dengan *long-pulsed* (5 msec) dengan interval 4-8 minggu

Okronosis Eksogen

Okronosis eksogen (OE) merupakan kelainan kulit yang dikarakteristikan dengan adanya pigmentasi berwarna biru kehitaman yang merupakan hasil komplikasi dari penggunaan jangka panjang hidrokuinon, serta dapat diakibatkan oleh akibat kontak dengan fenol atau resorsinol. Hal ini juga dapat terjadi akibat konsumsi oral obat antimalaria kina.

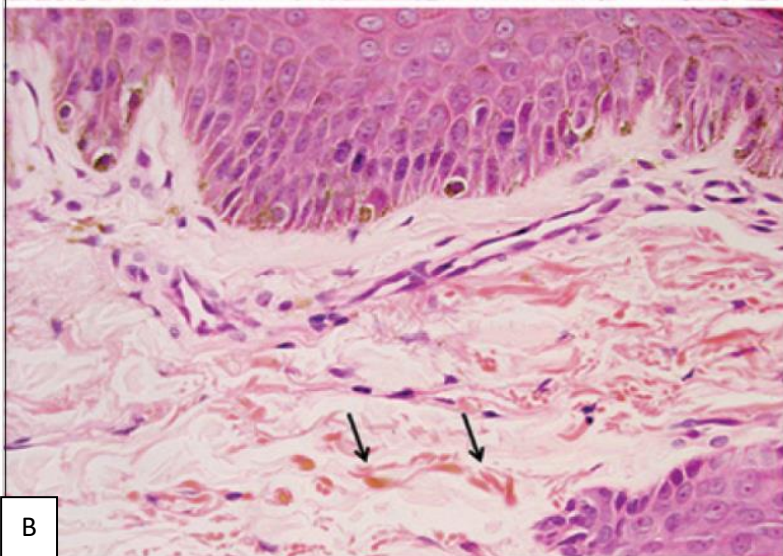
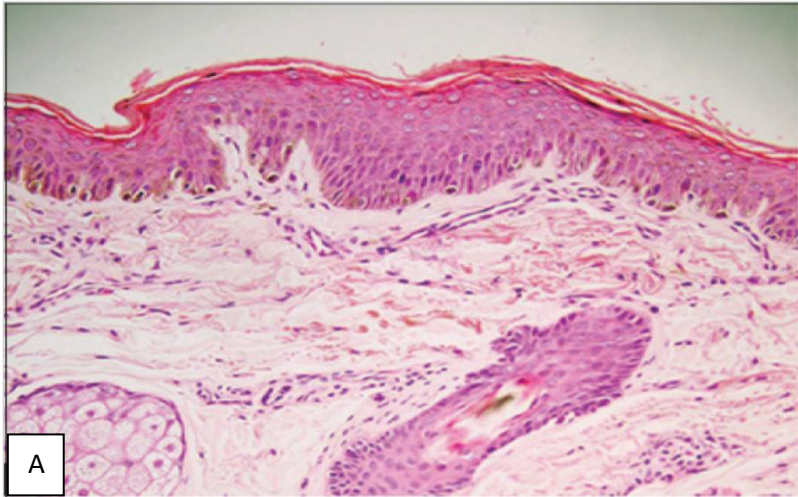
Gambaran klinisnya dapat dijumpai seperti makula hiperpigmentasi biru-hitam dan abu-abu-hitam yang dapat ditemukan pada wajah (malar, pelipis, pipi bawah), leher posterolateral, punggung, dan kulit ekstensor ekstremitas. Tahap awal okronosis eksogen mungkin tampak mirip dengan melasma, namun dermoskopi dapat membantu membedakan keduanya. Tahap selanjutnya termasuk milium koloid

hiperpigmentasi progresif (“lesi seperti kaviar”), lesi papulonodular, dan area jaringan parut. Tidak ada keterlibatan sistemik pada okronosis eksogen (Gambar 36).¹⁵



Gambar 36. Okronosis eksogen. Hiperpigmentasi berwarna biru kehitaman pada area wajah. Dikutip sesuai kepustakaan no 35.

Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemui pigmen kuning-kecoklatan. Pigmen ini dapat ditemui bersama jalinan kolagen yang tampak seperti bentuk pisang atau koma. Pada melasma, pigmen ini tidak dijumpai (Gambar 37).³⁸



Gambar 37. Histopatologi okronosis eksogen. (A) deposit pigmen pada lapisan epidermis dan dermis (perbesaran 200x). (B) Tanda panah menunjukkan pigmen yang menyatu dengan jalinan kolagen yang terpecah secara transversal menjadi bentuk pisang atau tanda koma (perbesaran 400x). Dikutip sesuai kepustakaan no 38.

Penatalaksanaan pada OE dapat menggunakan terapi nonfarmakologikal dan farmakologikal. Pada terapi nonfarmakologikal dapat menghindari paparan sinar matahari untuk mencegah kondisi yang lebih buruk, selain itu juga dapat menggunakan topi lebar, kacamata hitam untuk perlindungan.

Sedangkan pada terapi farmakologi dengan menggunakan tabir surya dan kombinasi dengan farmakologi lain dan tindakan. Agen topikal yang dapat digunakan seperti asam retinoate topikal, asam glikolat, dan kortikosteroid topikal (potensi rendah). Antioksidan seperti vitamin C, vitamin E dapat membantu sebagai agen depigmentasi dan bekerja sinergis sebagai fotoproteksi. Beberapa terapi prosedural yang dapat dilakukan adalah peeling kimiawi dengan asam glikolat dan TCA, dermabrasi serta laser CO₂.³⁹

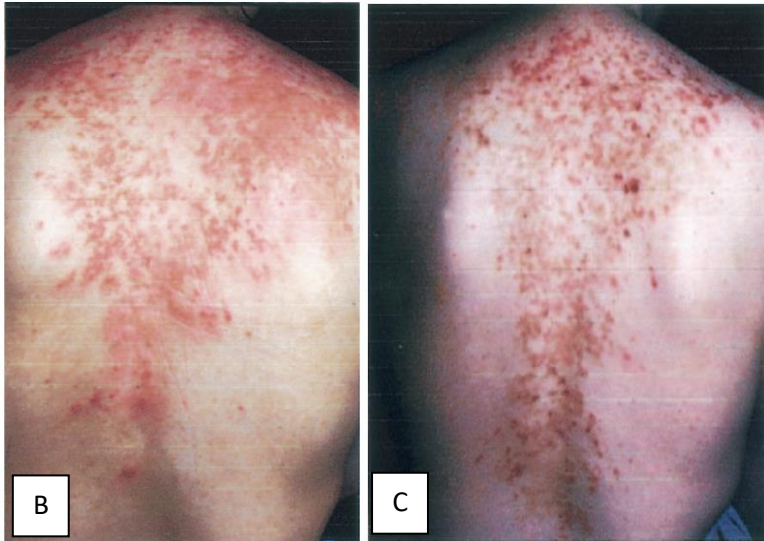
Prurigo Pigmentosa

Prurigo pigmentosa adalah kondisi langka, pertama kali dijelaskan di Jepang oleh Nagashima dkk. pada tahun 1971. Kondisi ini sering mengenai batang tubuh dan menghasilkan hiperpigmentasi retikuler. Umumnya terjadi paling sering pada wanita muda berusia 20-an dengan rasio wanita dan pria $\geq 2:1$. Laporan kasus ini sebagian besar muncul dari Jepang, namun saat ini banyak terjadi di bagian lain dunia.¹⁵

Prurigo pigmentosa muncul dengan urtikaria simetris yang sangat gatal, papula eritematosa, papulovesikel, dan vesikel yang berkembang menjadi hiperpigmentasi retikuler. Lesi berkembang di punggung atas, dada, leher, dan daerah lumbosakral. Lesi papulovesikular sembuh secara spontan dalam waktu kurang lebih 1 minggu, meninggalkan hiperpigmentasi retikuler nonpruritus (Gambar 38). Tidak ditemukan adanya kaitan prurigo dengan penyakit sistemik. Faktor lingkungan dan metabolik diduga sebagai agen penyebab, tetapi patogenesisnya masih belum diketahui. Penyakit ini memiliki perjalanan yang berfluktuasi dengan eksaserbasi dan kekambuhan.¹⁵



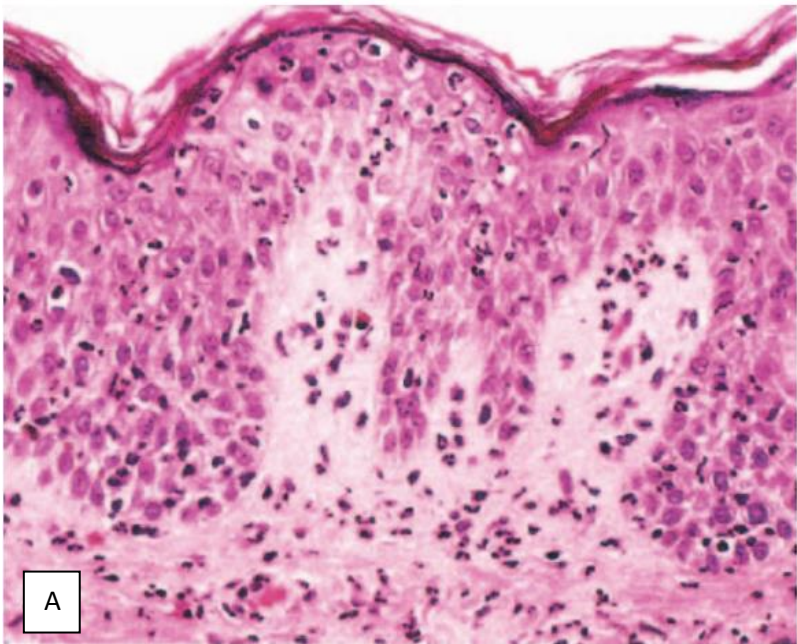
Gambar 39. Prurigo pigmentosa. (A) Pigmentasi retikulat terlihat pada prurigo pigmentosa pada wanita Jepang. Dikutip sesuai kepustakaan no 15



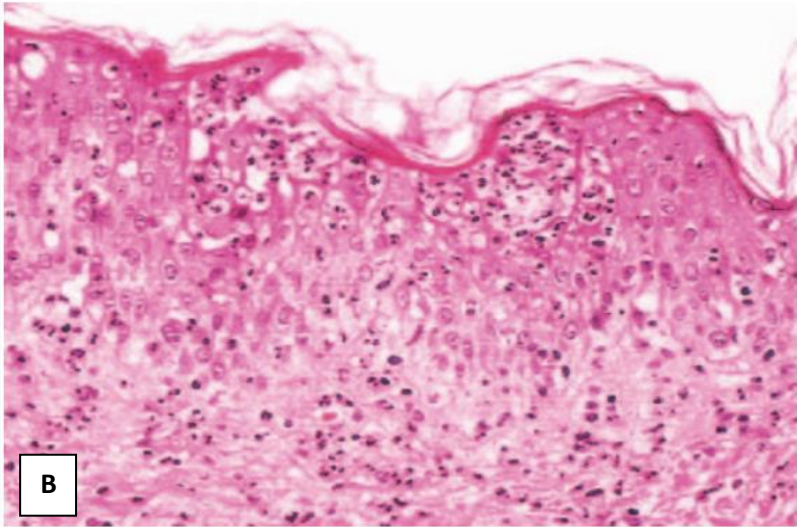
Gambar 38. Prurigo pigmentosa di punggung. (B) Fase awal yang bermanifestasi sebagai erupsi papula urtikaria yang tersebar secara simetris di punggung. (C) Pasien yang sama pada stadium lanjut yang dibuktikan dengan resolusi papula, beberapa di antaranya tertutup krusta. Pola retikuler muncul sebagai konsekuensinya resolusi papula urtikaria. . Dikutip sesuai kepustakaan no 69

Pemeriksaan histopatologi pada prurigo pigmentosa lesi awal menunjukkan infiltrasi perivaskular neutrofilik superfisial dan interstitial. Perjalanan penyakit lesi dapat menunjukkan peradangan likenoid dengan dominasi limfosit. Spongiosis, keratinosit nekrotik, eosinofil, dan vesikulasi juga dapat ditemukan (Gambar 39). Terdapat 3 tahap yang dapat diidentifikasi : ⁴⁰

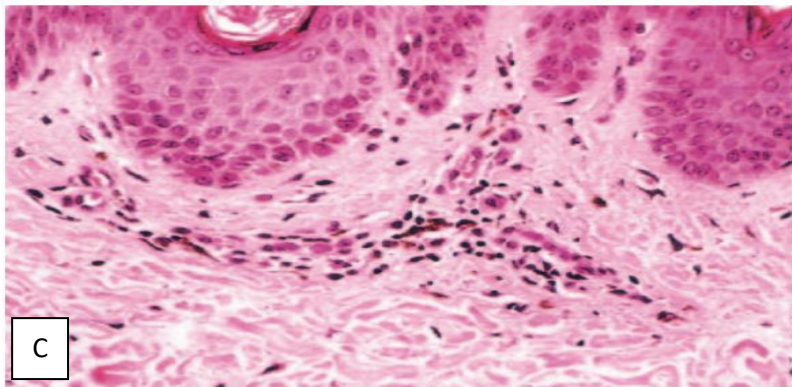
- a. Eksositosi netrofil, spongiosis, edema papiler dermal dan infiltrasi netrofil perivaskuler superfisial
- b. Vesikulasi intra/subepidermal, keratinosit nekrotik, infiltrasi likenoid dari limfosit dan eosinofil
- c. Parakeratosis, akantosis, dan hiperpigmentasi pada epidermis dan melanofag.



Gambar 39 (A). Histopatologi prurigo pigmentosa lesi awal. neutrofil tersebar di papilla dermis dan seluruh epidermis, tampak juga eosinofil. Spongiosis tampak jelas di bagian bawah bagian dari epidermis. Stratum korneum memiliki pola anyaman keranjang. Dikutip sesuai kepustakaan no 69.



Gambar 39 (B). Histopatologi prurigo pigmentosa lesi berkembang sempurna. Agregasi neutrofil terkandung di bagian atas epidermis yang nekrotik. Pada bagian bawah epidermis, tampak spongiosis dan degenerasi balon. Sebaran limfosit di sepanjang dermo-epidermal junction dan di dalam epidermis, dan beberapa neutrophil di papiladermis. Dikutip sesuai kepustakaan no 69.



Gambar 39 (C). Histopatologi prurigo pigmentosa lesi akhir. Tampak infiltrat yang terdiri atas limfosit dan melanofag. Dikutip sesuai kepustakaan no 69.

Penatalaksanaan terhadap prurigo dilakukan dengan menggunakan berbagai pendekatan diet dan farmakologi. Pembatasan terhadap asupan karbohidrat dapat mempengaruhi lesi klinis. Pendekatan farmakologi dapat menggunakan dapson dan antibiotik tetrasiklin yang efektif saat fase inflamasi. Obat ini berperan dalam mempengaruhi pergerakan dan fungsi netrofil. Antibiotik lain seperti eritromisin juga bermanfaat. Selain itu pengobatan kortikosteroid topikal dan sistemik dapat efektif namun masih perlu penelitian lanjut.^{40,41}

Nevus Hori

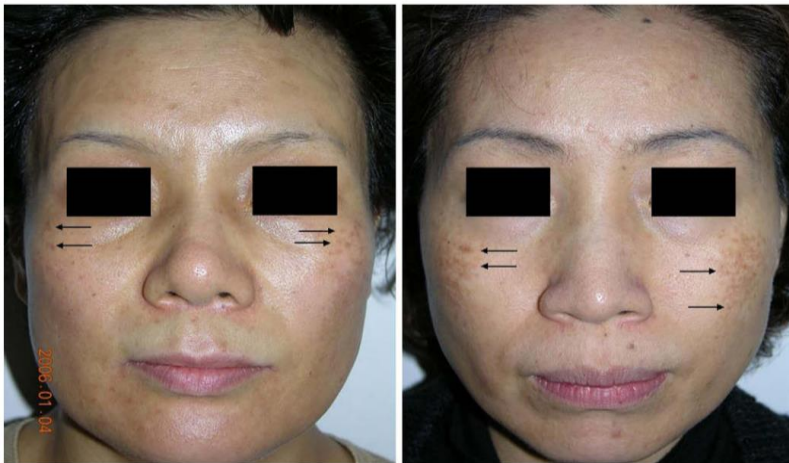
Nevus Hori pertama kali dideskripsikan pada tahun 1984 sebagai nevus bilateral didapat yang menyerupai makula seperti Ota (*Acquired Bilateral Nevus of Ota-like Macules – ABNOM*) atau melanositosis dermal didapat. Secara klinis nevus hori tampak sebagai makula multipel berwarna coklat kebiruan dan keabu-abuan yang timbul bilateral pada area malar atau sedikit mengenai dahi, kelopak mata bagian atas, pipi dan hidung. Biasanya timbul pada wanita setelah dekade ketiga kehidupan.

Patogenesis nevus Hori masih belum jelas. Mekanisme yang diketahui bahwa terjadi migrasi melanosit epidermal ke dermis, migrasi melanosit dari bulbus rambut ke dermis, dan reaktivasi melanosit yang memang sebelumnya sudah berada di dermis. Kondisi tersebut dipicu oleh adanya inflamasi dermal, degenerasi epidermis dan atau dermis akibat penuaan, sinar ultraviolet atau oleh sebab lain yang belum diketahui. Faktor risiko yang mungkin menyebabkan timbulnya nevus Hori, di antaranya pajanan matahari, kehamilan, dan penggunaan obat hormonal. Adanya riwayat keluarga mengarahkan pada perlunya pembuktian ilmiah mengenai kemungkinan keterlibatan faktor genetik.

Tidak seperti *mongolian spot*, yang sering memudar seiring waktu, mengapa melanosit di ABNOM atau ADM lainnya bertahan. Dalam beberapa penelitian, selubung ekstraseluler pelindung melanosit dermal yang terlihat pada mikroskop elektron diduga sebagai mekanisme stabilitas beberapa sel menjadi kehidupan orang dewasa. Selubung ekstraseluler mongolian spot berkurang dengan usia dan biasanya dapat menghilang. Sebaliknya, selubung ekstraseluler nevus Ota bertambah tebal seiring bertambahnya usia. Mekanisme ini diduga karena *melanocyte-stimulating*

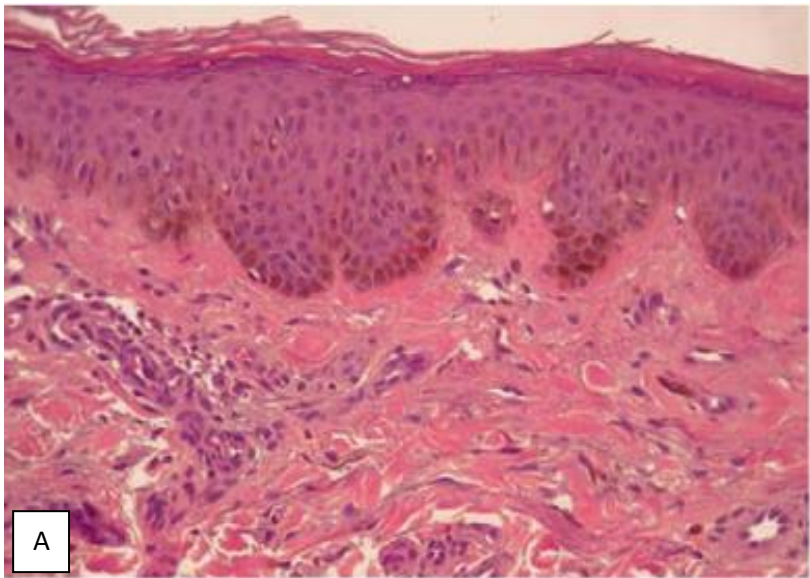
growth factors lokal yang melimpah atau gangguan dalam regulasi proliferasi melanosit di melanin-epidermal unit.

Gambaran klinis nevus Hori berupa makula hiperpigmentasi biru-kecoklatan hingga abu-abu mulai dari ukuran sebesar jarum hingga dengan diameter beberapa milimeter. Lesi cenderung ditemukan sisi lateral pada wajah dan area pipi, meskipun lesi pada pelipis dan hidung tidak jarang. Distribusi bilateral, onset pada usia dewasa muda 20-30 tahun, lebih sering ditemui pada wanita, dan biasanya terapat riwayat pada keluarga. Nevus Hori biasanya bersifat progresif dan rekuren. Tidak seperti nevus Ota, nevus Hori bersifat bilateral dan tidak memiliki keterlibatan membran okular dan mukosa (Gambar 40).

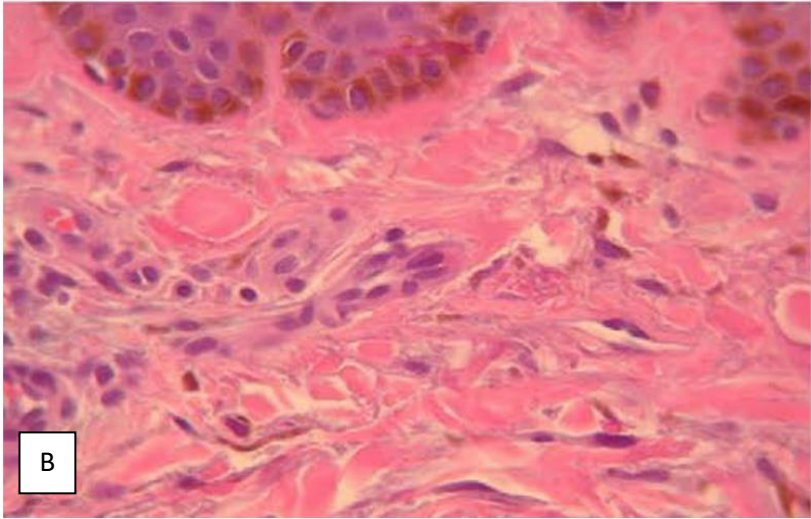


Gambar 40. Nevus Hori. Makula pigmentasi diskret pada area pipi. Dikutip sesuai kepustakaan no 42

Pada pemeriksaan histopatologinya tampak melanosit ireguler, bipolar yang tersebar di papilar dermis dan subpapilar dermis tanpa adanya kerusakan arsitektur kulit. Sebaliknya, pada nevus Ota melanosit akan terdistribusi secara difus pada dermis papiler dan retikuler (Gambar 41).



Gambar 41 (A). Histopatologi nevus Hori. Hiperpigmentasi basiler yang tampak bersamaan dengan dendritik dermal dan melanosit (perbesaran 100x). Dikutip sesuai kepustakaan no 42.



Gambar 41 (B). Histopatologi nevus Hori. Hiperpigmentasi basiler yang tampak bersamaan dengan dendritik dermal dan melanosit (perbesaran 200x). Dikutip sesuai kepustakaan no 42.

Penatalaksanaan untuk nevus Hori dapat menggunakan berbagai metoda, diantaranya adalah kamuflase kosmetik serta tindakan dengan menggunakan laser. Pilihan laser yang dapat digunakan adalah picosecond, Q-switched Nd:YAG, Alexandrite atau QS ruby, selain itu juga dapat menggunakan IPL. Berdasarkan studi tinjauan sistematik tahun 2019 mengenai nevus Hori, didapatkan hasil bahwa penggunaan laser QS NdYAG dengan *high fluence* dan *low fluence* (532 diikuti 1064), kombinasi ErYAG dan NdYAG, laser ruby, laser CO₂ yang diikuti dengan laser ruby serta dermabrasi menunjukkan adanya perbaikan pada nevus Hori. *Picosecond*

alexandrite laser lebih bermakna dan aman bila dibandingkan dengan QS alexandrite laser. Pada penggunaan QS NdYAG laser *high fluence*, resiko hiperpigmentasi lebih banyak terjadi dibandingkan *low fluence*, namun membutuhkan beberapa kali treatment.^{43,44}

Nevus Becker

Nevus Becker atau melanosis Becker adalah bagian dari kelainan hiperpigmentasi didapat. Pertama kali dijelaskan oleh S. William Becker pada tahun 1949, sebagai suatu nevus epidermal jinak dengan onset lambat.

Gambaran klinis yang dapat dijumpai adalah makula coklat lebar, hipertrikosis, yang umumnya lebih banyak ditemukan pada laki-laki saat masa kanak-kanak atau peri pubertas. Lesi biasanya terletak di bahu atau tubuh bagian atas, namun juga dapat dijumpai di bagian tubuh lainnya (Gambar 42 dan 43). Patofisiologi dari nevus Becker belum banyak diketahui namun diperkirakan berhubungan dengan sensitivitas dan stimulasi androgen. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan jumlah reseptor androgen pada lesi.⁴⁵

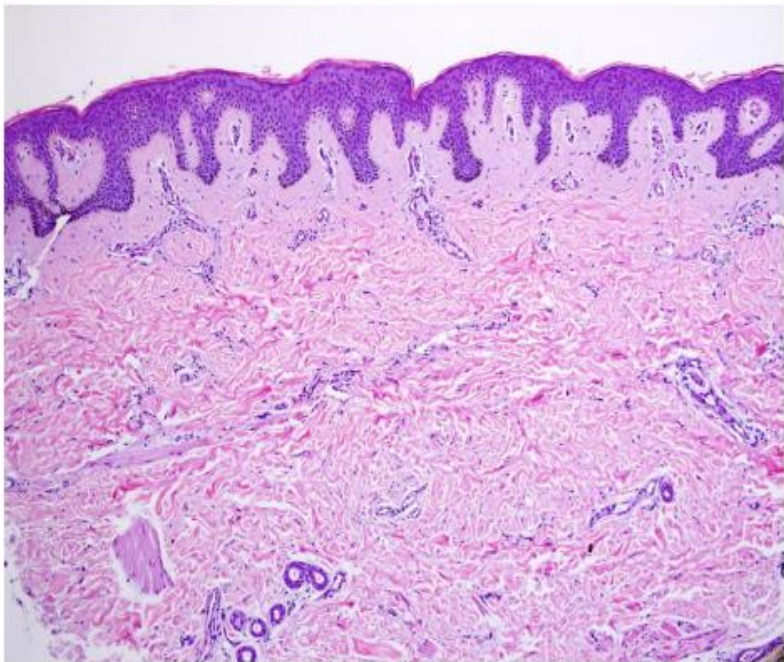


Gambar 42. Nevus Becker. Pigmentasi dan hipertrikosis pada nevus Becker di area bahu. Dikutip sesuai kepustakaan no 46



Gambar 43. Nevus Becker. Pigmentasi dan hipertrikosis pada nevus Becker di area dada. Dikutip sesuai kepustakaan no 46

Pada pemeriksaan histologis menunjukkan adanya akantosis dan hiperkeratosis ringan. Peningkatan melanin tampak pada lapisan basal dan jumlah melanosit normal. Melanofag dermis juga dapat dijumpai. Gambaran lainnya yang dapat dijumpai adalah pemanjangan rete ridges, otot polos dan hiperplasia kelenjar sebacea. Pada dermis, jumlah otot arrector pili meningkat, sehingga sulit dibedakan dengan hamartoma otot polos (Gambar 44).^{15,45}



Gambar 44. Histopatologi nevus Becker. Hiperpigmentasi pada lapisan basal dengan pemanjangan rete ridges dan peningkatan serat otot polos irregular pada dermis. Dikutip sesuai kepustakaan no 47.

Penatalaksanaan pada nevus Becker dilakukan untuk alasan kosmetik. Pada umumnya hiperpigmentasi dan hipertrikosis brespon terhadap laser. Beberapa jenis laser yang biasa digunakan adalah QS ruby, QS NdYAG, long-pulsed Alexandrite dan laser fraksional ablatif. Hipertrikosis biasanya diterapi dengan kombinasi laser fraksional (seperti laser non ablatif 1550 nm) dengan laser penghilang rambut, namun membutuhkan beberapa kali sesi. Selain itu penggunaan tabir surya juga penting untuk hasil yang optimal. Pada lesi akneiformis dapat berespon terhadap retinoid topikal.⁴⁸

Hiperpigmentasi Pasca Inflamasi

Hiperpigmentasi pasca inflamasi adalah melanosis reaktif umum yang disebabkan oleh banyak inflamasi sebelumnya (misalnya, akne vulgaris, liken planus, psoriasis) dan kerusakan kulit, seperti reaksi obat dan fototoksik, infeksi, cedera fisik atau trauma, dan reaksi alergi.¹⁵ Penanda inflamasi diperkirakan turut berperan dalam merangsang melanosit yang mendorong HPI. Kondisi yang menyebabkan inflamasi epidermis menyebabkan peningkatan keratinosit epidermis, sedangkan inflamasi dermal menyebabkan

inkontinensia pigmen ke dalam dermis. Melanin akhirnya dibersihkan oleh makrofag.

HPI setelah peradangan epidermis menghasilkan perubahan warna coklat, sedangkan peradangan pada dermis menghasilkan perubahan warna abu-abu kecokelatan (Gambar 45). Tingkat keparahan HPI sebanding dengan tingkat keparahan peradangan dan tingkat kerusakan membran basal. Penyebab peningkatan kerentanan HPI pada orang dengan kulit berwarna belum sepenuhnya dijelaskan tetapi diperkirakan berhubungan dengan peningkatan jumlah melanin dalam melanosom. Pada penelitian lain juga disebutkan bahwa *fibroblast-derived growth factors*, khususnya *keratinocyte growth factor* berperan dalam menimbulkan hiperpigmentasi. Lebih lanjut terdapat pigmentasi pada dermis bagian atas dengan melanofag dan penurunan pigmentasi sel basal.

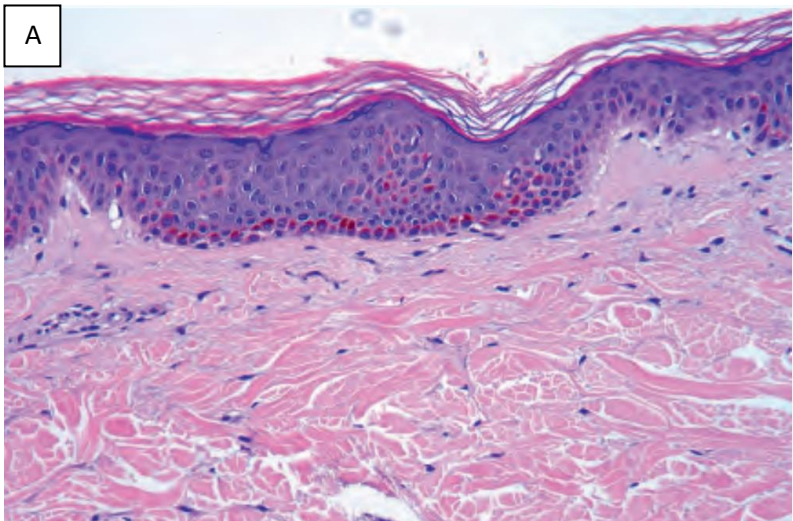


Gambar 45 (A) Hiperpigmentasi Pasca Inflamasi. HPI pada punggung akibat psoriasis Dikutip sesuai kepustakaan no 15.

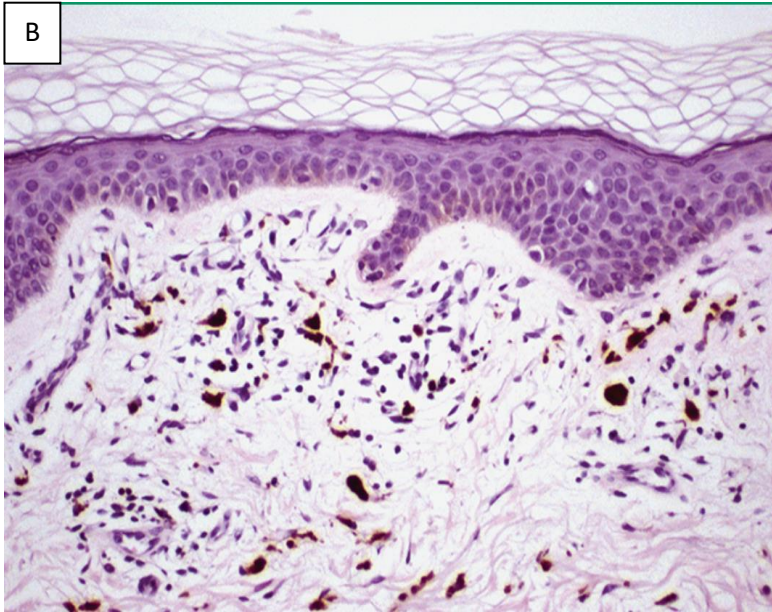


Gambar 45 (B). Hiperpigmentasi Pasca Inflamasi. (B) HPI akibat jerawat di punggung seorang gadis muda Afrika. Dikutip sesuai kepustakaan no 15.

Pada pemeriksaan histopatologis dapat dikategorikan menjadi pola dermis dan epidermis. Pada pola HPI epidermis, dapat ditemukan peningkatan pigmentasi pada sel basal di dalam epidermis, sedangkan pada pola dermis, gambaran yang dapat ditemukan adalah adanya pigmentasi pada bagian dermis atas dengan melanofag dan penurunan pigmentasi sel basal. Hal cukup menarik adalah adanya peningkatan pada jumlah melanosit sel basal pada area yang terkena apabila dibandingkan dengan kulit normal (Gambar 46).^{15,29}



Gambar 46 (A). Histopatologi hiperpigmentasi pasca inflamasi. Terdapat banyak melanofag pada papillary dermis bersamaan dengan infiltrasi limfositik perivaskuler. Epidermis normal. Dikutip sesuai kepustakaan no 49



Gambar 46 (B). Histopatologi **hiperpigmentasi pasca inflamasi**. peningkatan pigmentasi pada lapisan dermis. Dikutip sesuai kepustakaan no 49

Penatalaksanaan HPI biasanya bertahap dan membutuhkan berbagai modalitas terapi. Langkah pertama dilakukan terhadap penyebab peradangan apabila masih aktif. Selanjutnya terapi dapat mengkombinasikan antara agen pencerah topikal, yang diikuti dengan tindakan peeling kimiawi dan/atau terapi laser pada kasus yang lebih berat. Pengobatan dapat berjalan selama beberapa bulan hingga tahun sehingga dibutuhkan edukasi terhadap pasien mengenai

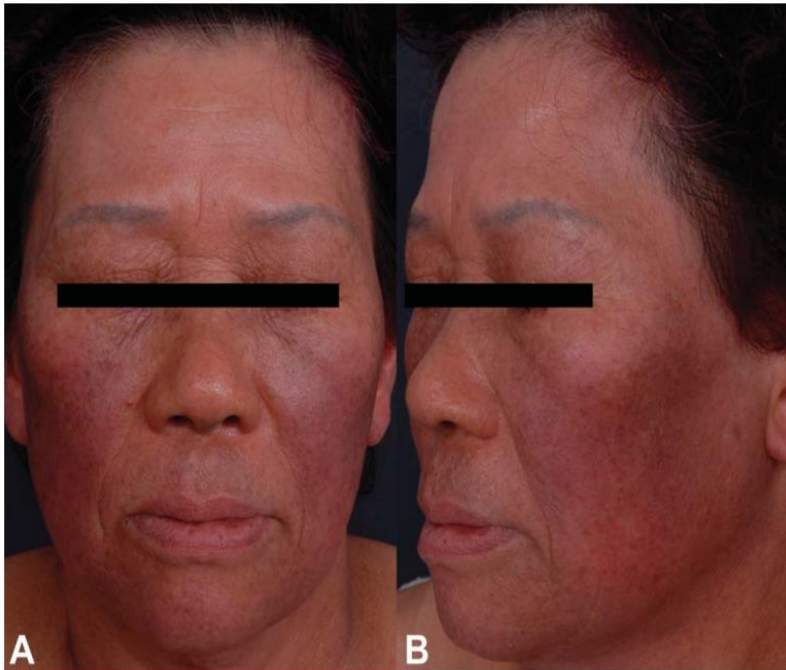
ekspektasi dan hasil yang diperoleh cenderung berjalan lambat dan dapat rekuren.

Terapi lini pertama adalah terapi topikal sebagai inhibitor tirosinase (yang mencegah produksi melanin), misalnya hidrokuinon. Agen tersebut umumnya dikombinasi dengan retinoid topikal dengan atau tanpa steroid topikal untuk menambah efikasinya. Steroid digunakan dalam meminimalisir efek iritasi dari agen pencerah maupun retinoid, namun sebaiknya digunakan maksimal 8 minggu untuk mencegah efek steroid yang menimbulkan perubahan pada kulit. Retinoid topikal seperti tretinoin, adapalene dan tazarotene efektif dalam mengobati akne maupun HPI dan dapat digunakan jangka panjang. Asam azaleik juga dapat digunakan untuk akne maupun PIH.

Tindakan seperti peeling kimiawi dapat dilakukan untuk mengikis sel epidermal yang berisi melanin yang berlebihan. Namun tindakan ini harus di bawah pengawasan dokter karena dapat mengakibatkan iritasi dan hiperpigmentasi yang bertambah. Beberapa contoh peeling ini adalah asam glikolat, asam salisilat, dan asam trikloroasetat. Terapi laser juga dapat digunakan dalam menangani HPI, seperti QS ruby, QS NdYAG dan picosecond laser.⁵⁰

Riehl Melanosis

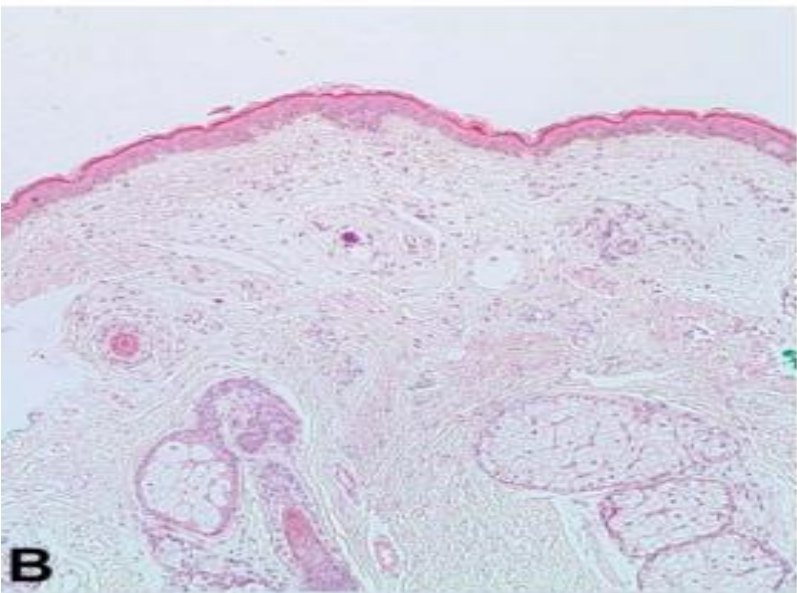
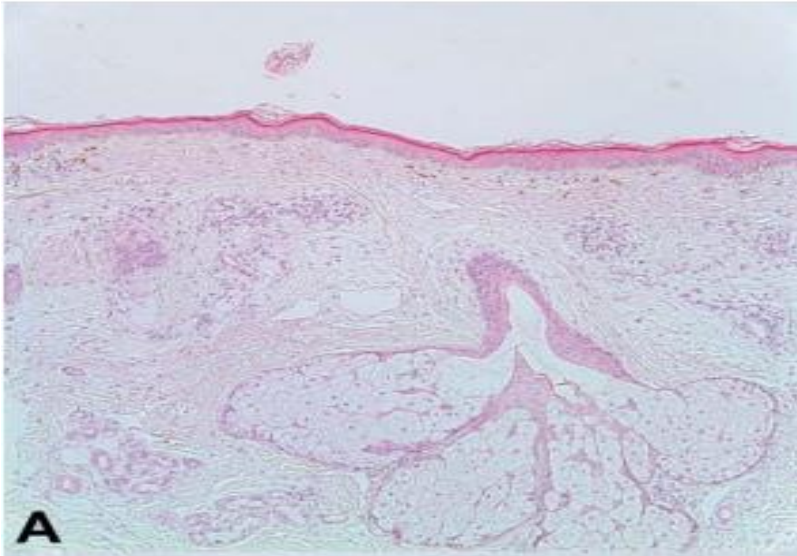
Melanosis Riehl pertama kali dijelaskan pada 1917, yaitu suatu hiperpigmentasi pada wajah yang meliputi dahi dan regio zigomatik dan atau temporal. Biasanya mengenai pada ras Kaukasian dan orang kulit gelap dan wanita lebih banyak terkena. Pada umumnya lesi tampak sebagai gambaran makula retikularis difus berwarna coklat kehitaman dengan batas tegas (Gambar 47).¹⁴



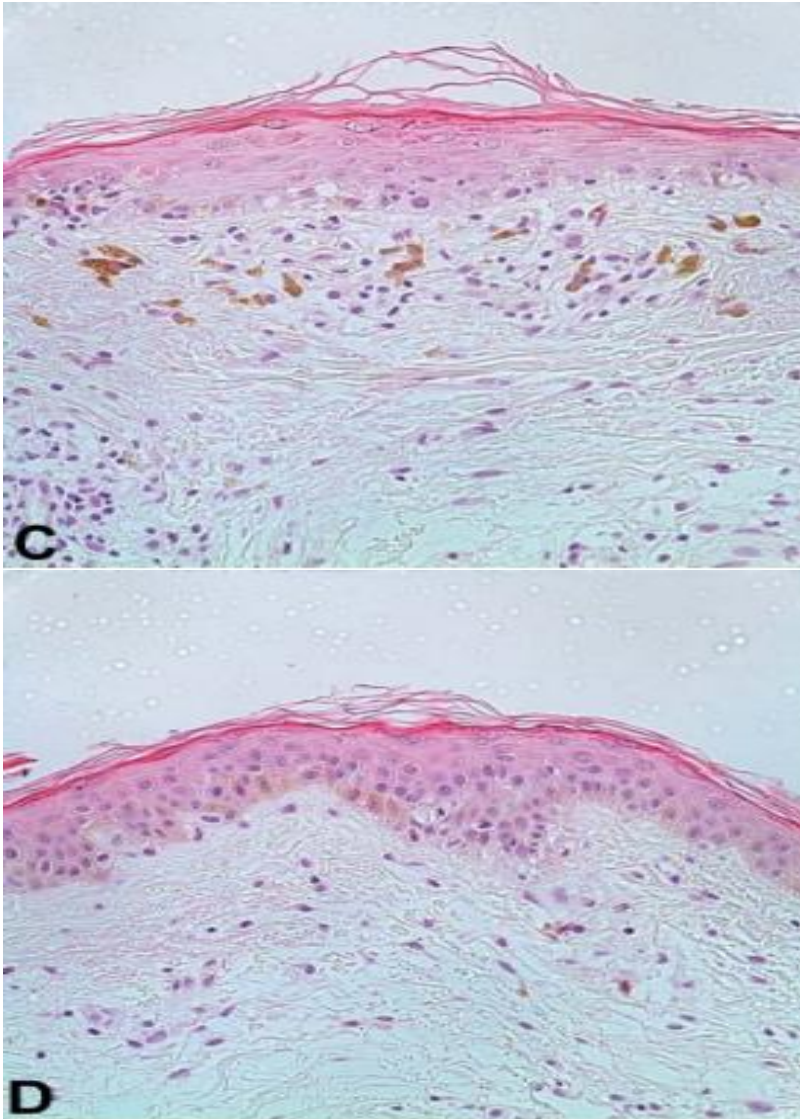
Gambar 47. Melanosis Riehl. Makula difus berwarna coklat keabu-abuan pada area temporal dan zigomatik pada wajah. Dikutip sesuai kepustakaan no 51

Patofisiologi dari melanosis ini banyak belum diketahui, namun diperkirakan karena sensitifitas kontak. Beberapa agen yang berhubungan dengan timbulnya lesi ini adalah hidroksisitronela, karbanilid, geraniol, benzil salisilat, minyak lemon, minyak ylang-ylang, melati, Brilliant Lake Red R dan Sudan 1. bahan-bahan tersebut tidak hanya sebagai stimulator melanogenesis namun juga fotosensitizer yang potensial.

Pada pemeriksaan histopatologinya didapatkan adanya inkontinensia pigmen dan inflamasi perivaskuler pada lesi. Adanya inkontinensia pigmenti, likuefaksi sel basal, pelebaran pembuluh darah dan badan koloid ditemukan baik pada lesi maupun kulit normal perilesi, namun secara signifikan lebih sering pada lesi. Sedangkan inflamasi perivaskuler, spongiosis epidermal dan infundibulum dengan hiperkeratosis dan dilatasi dapat ditemukan pada lesi maupun kulit perilesi. Adanya degenerasi likuefaksi basal menyebabkan inkontinensia pigmen di dermis (Gambar 48).²⁹



Gambar 48. Histopatologi melanosis Riehl. (A) Gambar menunjukkan inflamasi perivaskuler yang padat pada lesi. (B) Gambar area perilesi, didapatkan inflamasi perivascular..



Gambar 48. Histopatologi melanosis Riehl. (C) Perbesaran pada lesi, likuefaksi sel basal difus dan inkontinensia sel pigmen terlihat. (D) Perbesaran pada kulit perilesi, terdapat likuefaksi sel basal dan inkontinensia pigmen sebagian. Dikutip sesuai kepustakaan no 51

Tidak ada standar penatalaksanaan khusus terhadap lesi melanosis Riehl. Beberapa pilihan terapi yang biasanya digunakan adalah:

- a. Make-up untuk kamuflase secara kosmetik
- b. Proteksi terhadap sinar matahari baik fisik maupun menggunakan tabir surya
- c. Menggunakan agen depigmentasi topikal seperti hidrokuinon, steroid topikal, retinoid, vitamin C, asam azaleat, dengan atau tanpa penambahan peeling kimiawi (GA, TCA)
- d. Terapi berbasis cahaya seperti IPL, *low fluence* QS NdYAG.

Pada beberapa studi menunjukkan hasil efektifitas yang lebih besar dengan menggunakan QS NdYAG 1064 nm yang lebih baik dalam menangani pigmentasi yang dalam.⁵²

Melasma

Melasma adalah salah satu penyebab tersering dari hiperpigmentasi yang didapat. Melasma mengenai jutaan manusia pada semua ras dengan jumlah sekitar 9% dari populasi Amerika Serikat hingga sekitar 40% pada populasi Asia Tenggara, dimana terbanyak mengenai wanita di India.⁵³ Melasma biasanya mengenai individu dengan tipe kulit

Fitzpatrick IV hingga VI, termasuk didalamnya bangsa Hispanik, Asia dan keturunan Afrika.⁵⁴ Melasma juga dapat mengenai pria meskipun jumlahnya sedikit, yaitu sekitar 20% dari kasus.

Patogenesis dari melasma tidak sepenuhnya diketahui dan kompleks. Etiologi utama yang diduga terkait adalah predisposisi genetik, paparan sinar UV, dan pengaruh hormonal.⁵⁵⁻⁵⁷ Kadar hormon estrogen dan progesteron yang tinggi berhubungan dengan terjadinya melasma, yang biasanya dijumpai pada wanita hamil, atau sedang mengkonsumsi kontrasepsi oral, atau pada wanita postmenopause yang mendapatkan terapi sulih hormon. Beberapa kasus melasma idiopatik juga ditemukan berhubungan dengan kondisi disfungsi ovarium subklinis akibat adanya kenaikan LH, FSH dan estradiol.⁵⁸ Dari beberapa studi ditemukan adanya peningkatan ekspresi *stem cell factor* dan *α -melanocyte stimulating hormone* (α -MSH) pada lesi melasma, sedangkan dari penelitian lain juga didapatkan adanya peningkatan stress oksidatif dan abnormalitas fungsi sawar kulit.^{59,60} Selain itu observasi yang dilakukan terhadap elastosis solaris juga didapatkan hasil adanya kenaikan sel mast, defek vaskuler, disfungsi sawar dan abnormalitas asam lemak di permukaan

kulit sehingga dapat disimpulkan bahwa melasma merupakan jenis dari *photodamage*.⁶¹

Gambaran klinis melasma umumnya berupa lesi makula tunggal hingga multipel, hiperpigmentasi, distribusi simetris, batas tegas, dengan tepi yang tidak teratur dan warna beragam dari coklat muda sampai coklat tua atau gelap. Melasma umumnya mengenai daerah yang terkena sinar matahari, terutama wajah, dan tidak mengenai membran mukosa (Gambar 5).⁵⁷ Secara klinis melasma dapat dibedakan menjadi 3 tipe, yakni tipe sentrofasial (paling banyak diderita sekitar 63%, meliputi area: dahi, hidung, pipi dan di atas bibir), tipe malar (sekitar 21%, meliputi area hidung dan pipi), tipe mandibular (sekitar 16%, berada pada ramus mandibular) (Gambar 49).⁵⁷

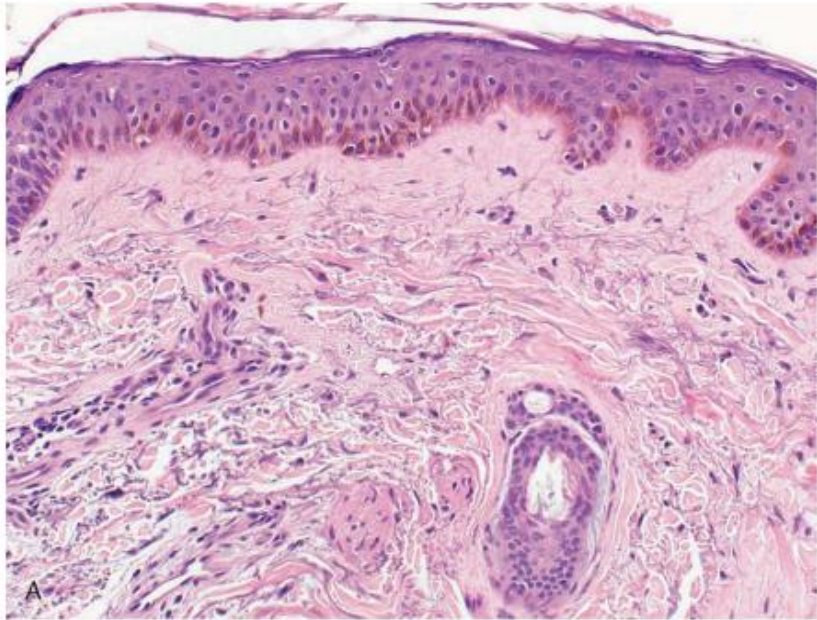


Gambar 49. Gambaran klinis melasma. Dikutip sesuai kepustakaan no 62.

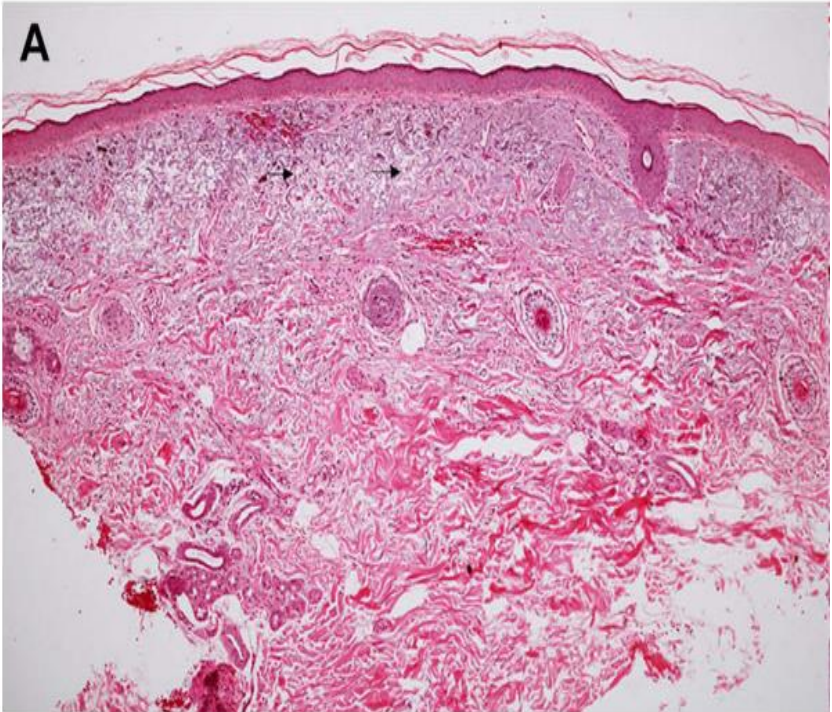
Secara histopatologi terdapat peningkatan melanin pada lapisan epidermis, dermis atau keduanya. Melanin epidermis berlokasi pada keratinosit di area suprabasal dan basal. Melanin dermis juga dapat ditemukan pada dermis superfisial dan pertengahan bersama makrofag yang

mengelilingi pembuluh darah kecil yang melebar. Peradangan dapat timbul menyebar atau tidak tampak (Gambar 50-52).

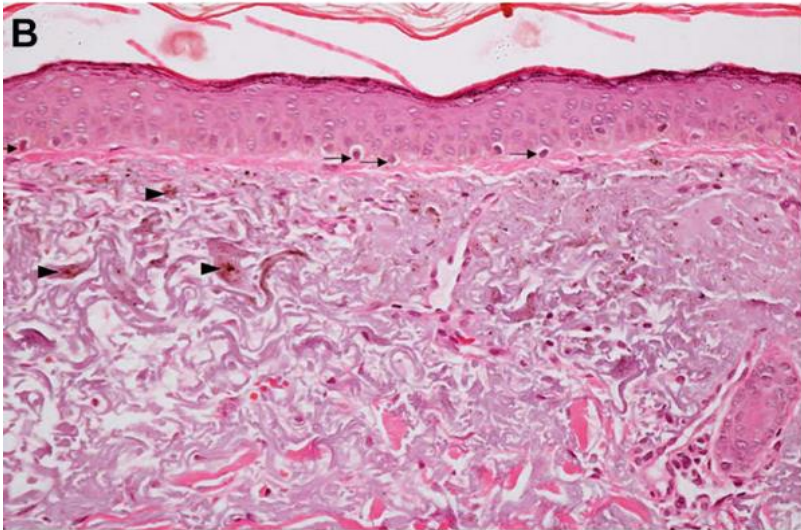
Identifikasi faktor etiologi penting untuk menentukan langkah pencegahan pada penatalaksanaan melasma. Prinsip pengobatan melasma adalah menghambat proliferasi melanosit, pembentukan melanosom, dan menghancurkan granula melanosom.⁶⁴



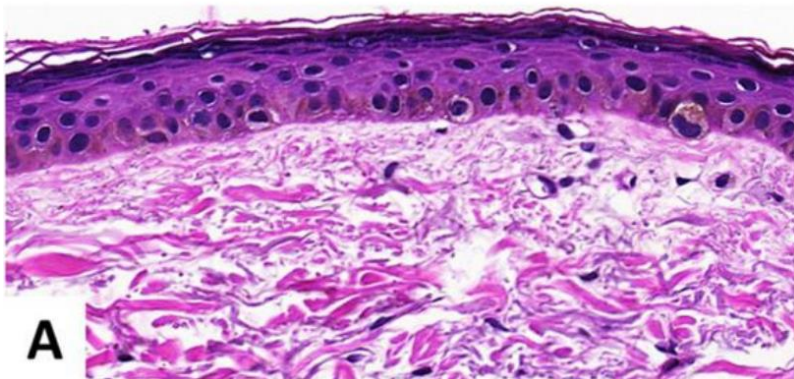
Gambar 50. Histopatologi melasma epidermal. Peningkatan melanin epidermal dan infiltrasi limfohistiositik perivaskuler ringan. Pewarnaan HE. Dikutip sesuai kepustakaan no 63.



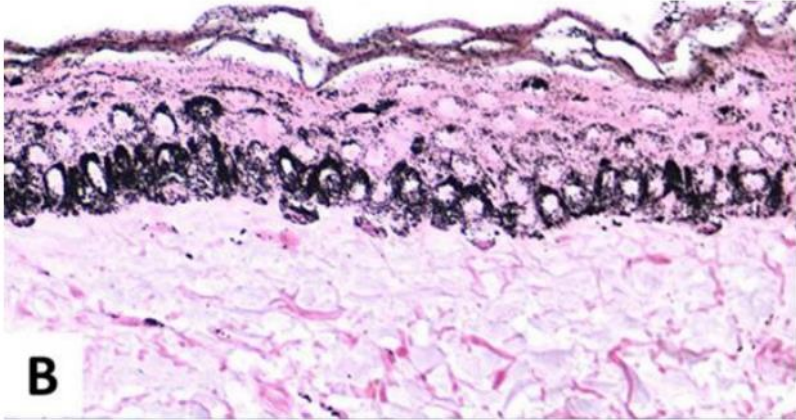
Gambar 51. Histopatologi melasma dermal. Deposisi melanin pada epidermis dan solar elastosis pada dermis (tanda panah). (HE x100). Dikutip sesuai kepustakaan no 62.



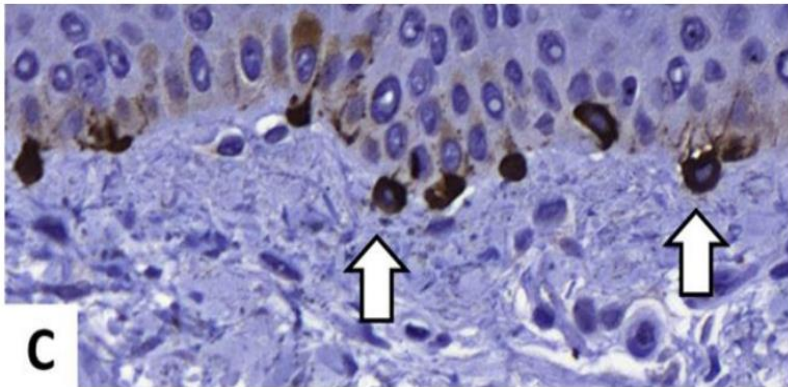
Gambar 52. Histopatologi melasma dermal. Melanosit terjuntaai pada lapisan basal epidermis (tanda panah) dan peningkatan melanofag dermis (panah besar). (HE x400). Dikutip sesuai kepustakaan no 62.



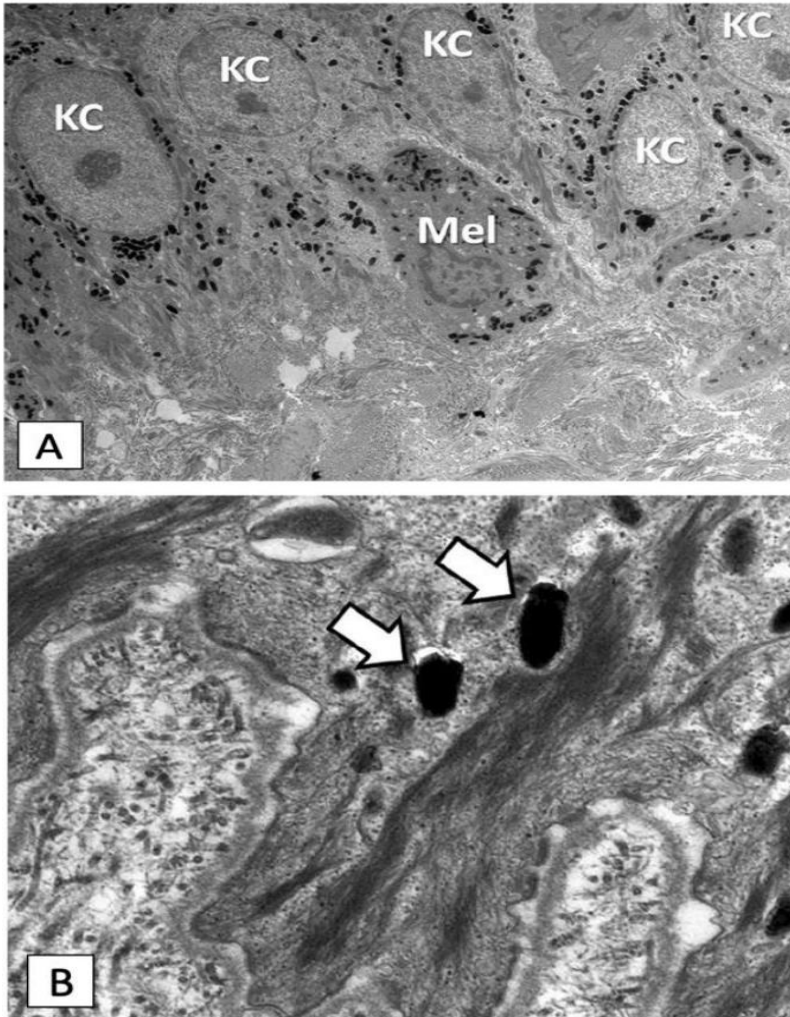
Gambar 53. Gambaran histologis dari lesi melasma di wajah. A. Epidermis yang atrofi dengan stratum korneum yang tipis dan memadat, hipogranulosis, dan hilangnya polarisasi inti sel di lapisan basal. Bagian atas dermis menunjukkan gambaran elastosis solaris dan serabut kolagen yang tersusun tidak beraturan (hematoxylin & eosin, 100x) Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



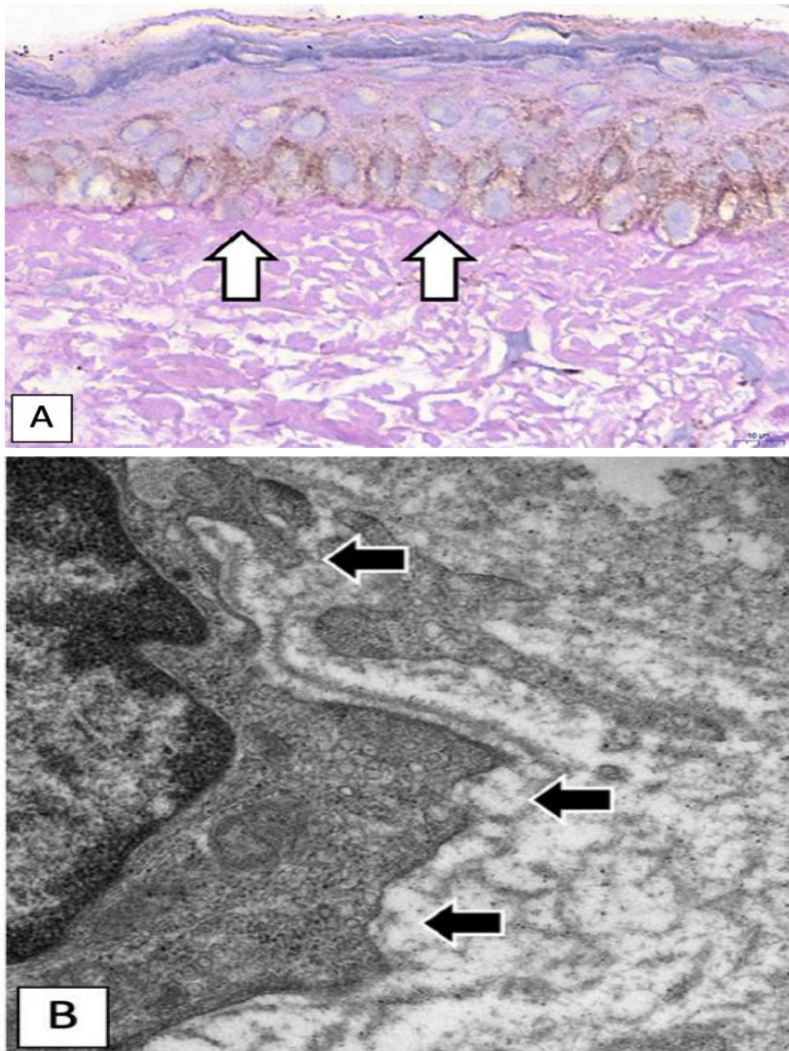
Gambar 53. Gambaran histologis dari lesi melasma di wajah. B. Pigmentasi melanin yang padat dan homogen dengan melanosom yang terlihat kasar di semua lapisan epidermis, termasuk stratum korneum, dan granula melanin ekstraseluler di lapisan atas dermis (Fontana–Masson, 400x). Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



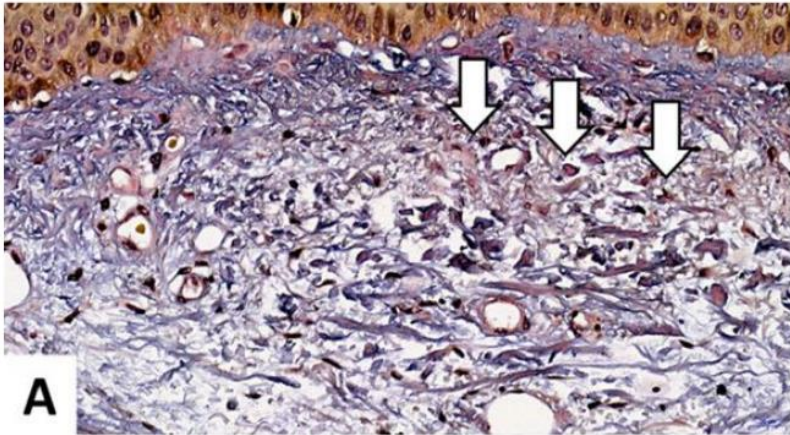
Gambar 53. Gambaran histologis dari lesi melasma di wajah. C. Epidermis yang atrofi dengan melanosit hipertrofik (warna coklat) yang menunjukkan penonjolan dendrit, disertai gambaran protrusi melanosit ke dalam dermis (melanosit pendulosa, panah) yang hilang kontak dengan lapisan basalis (Melan-A, 400x). Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



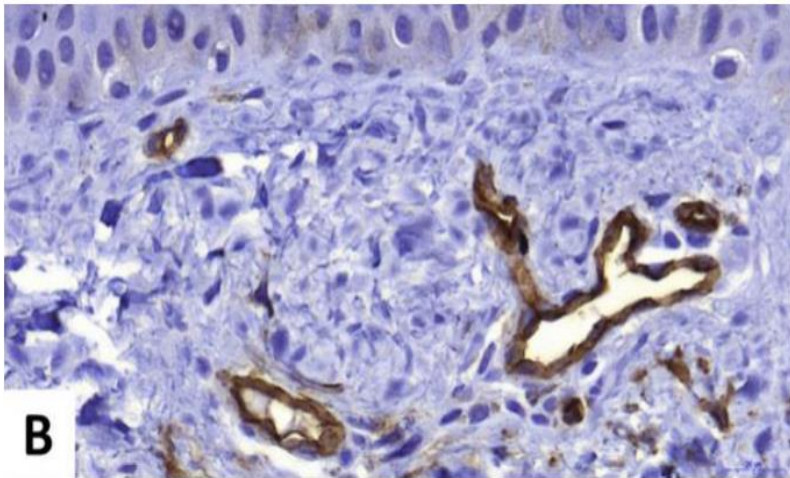
Gambar 54. Gambaran mikroskop elektron melasma. A. Gambaran penyebaran melanosom matur dalam jumlah besar di epidermis (KC, keratinosit; Mel, Melanosit). Terdapat sejumlah kecil melanosom ekstraseluler di dermis bagian atas. B. Melanosom matur yang berukuran besar (panah putih) di dalam sitoplasma keratinosit yang terdapat di lapisan basalis. Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



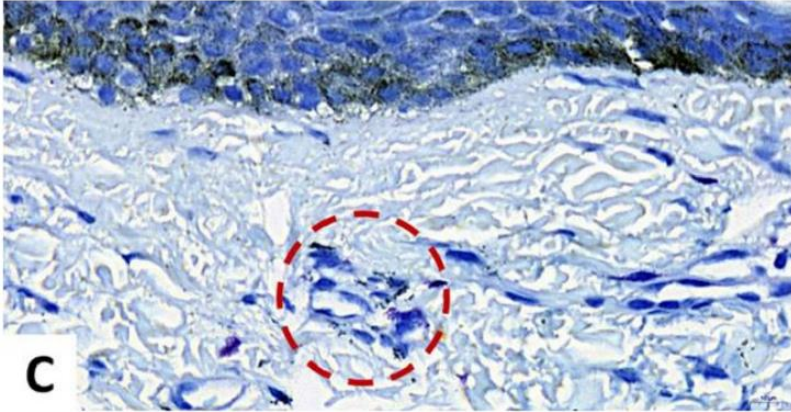
Gambar 55. Gambaran mikroskopik lesi melasma di wajah. A. Gambaran penipisan dan diskontinuitas stratum basalis (panah putih) pada lesi melasma di wajah (Periodic acid-Schiff, 400x). B. Gambaran mikroskop elektron area tautan dermi-epidermal di bawah melanosit menunjukkan terputusnya lamina densa, kerusakan struktural, serta hilangnya serabut jangkar (anchoring fibrils) di stratum luteum (panah hitam). Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



Gambar 56. Gambaran berbagai kelainan di bagian atas dermis lesi melasma. A. Gambaran fragmentasi serabut kolagen disertai hilangnya struktur dan elastonisasi atau elastosis solaris (panah) di bagian atas dermis (Herovici, 200x). Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



Gambar 56. Gambaran berbagai kelainan di bagian atas dermis lesi melasma. B. Gambaran imunohistokimia yang menunjukkan proliferasi endotel (struktur berwarna coklat) di bagian atas dermis (CD34, 400x). Dikutip sesuai kepustakaan no 70.



Gambar 56. Gambaran berbagai kelainan di bagian atas dermis lesi melasma. C. Gambaran sebukan sel Mast di bagian atas dermis, terutama di area perivaskuler (lingkaran merah) (Toluidine Blue, 400x). Dikutip sesuai kepustakaan no 70.

Patofisiologi melasma yang kompleks dan kekambuhan membuat terapi terhadap melasma tergolong tidak mudah. Prinsip utama adalah menghindari kulit dari paparan sinar matahari, menginhibisi aktivitas melanosit, menginhibisi sintesis melanin, menghilangkan melanin dan merusak granul melanin.⁶⁴ Beberapa pilihan dalam penatalaksanaan melasma diantaranya:⁶⁵

1. Non medikamentosa : menggunakan tabir surya dengan SPF ≥ 30
2. Medikamentosa :
 - a. Pengobatan topikal
 - Hidrokuinon 2-5% (krim, gel, losio)

- Asam retinoat 0,05%-0,1% (krim dan gel)
 - Asam azelaik 20% (krim)
 - Asam glikolat 8-15% (krim, gel, losio)
 - Asam kojik 4%
- b. Pengobatan oral : dianjurkan apabila lesi lebih luas dan sampai ke dermis
- Asam askorbat
 - Glutathione
 - Pycnogenol
 - Proanthocyanidin-rich
- c. Bedah kimia
- Larutan asam glikolat 20-70%
 - Larutan asam trikloroasetat 10-30%
 - Larutan Jessner
- d. Bedah laser : *Q switch NdYAG* 532 nm (epidermal), dan *low dose* 1064 nm (dermal)
- e. Cara lain : HF, LED, mesoterapi, skin needling

KESIMPULAN

Kelainan pigmentasi timbul sebagai suatu masalah kulit yang sering dijumpai dan frekuensinya bervariasi pada populasi dewasa maupun anak-anak. Kelainan pigmentasi ini diperoleh baik secara kongenital maupun didapat selama kehidupan. Pasien datang pada umumnya gambaran hiperpigmentasi pada area tubuh, kelainan ini dapat menyebabkan gangguan tampilan fisik maupun psikologis.

Penegakkan diagnosis hipermelanosis dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yaitu histopatologi. Masing masing kondisi hipermelanosis memiliki gambaran histopatologi yang khas sesuai dengan etiopatogenesisnya masing-masing.

Penatalaksanaan hipermelanosis dilakukan sesuai kondisi klinis dengan medikamentosa dan non medikamentosa. Penatalaksanaan non medikamentosa meliputi fotoproteksi, dan kamuflase kosmetik. Terapi medikamentosa dapat dengan pemberian secara topikal (misalnya hidrokuinon, asam retinoat, asam azaleat, asam glikolat, asam kojik) ataupun sistemik (misalnya asam

traneksamat, glutathione, asam askorbat), atau dapat juga dilakukan prosedur tindakan (misalnya peeling kimiawi, maupun laser) yang disesuaikan dengan kondisi klinis

DAFTAR PUSTAKA

1. Geel NV, Reinhart S. Acquired Pigmentary Disorders. In: Christopher Griffiths, Jonathan Barker, Tanya Bleiker RC and DC, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ninth. New York: John Wiley & Sons; 2016. p. 88.1-56.
2. Abdel-Malek Z, Kadekaro AL. Human pigmentation: its regulation by ultraviolet light and by endocrine, paracrine, and autocrine factors. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ et al, editors. *The Pigmentary System*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 410–20.
3. Lapeere L, Boone B, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilshrest BA, Paller AS, Leffell DJ, ed, editor. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 804–26.
4. Pandya AG. Hyperpigmentation post inflammation. In: Sewon Kang, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2019. p. 1378–9.
5. Patterson JW. Disorders of pigmentation. In: Weedon's Skin Pathology. 4th ed. New York: Churcill Livingston; 2016. p. 332–43.
6. Siswati Agnes, Rosita Cita, Triwahyudi Danang, et al. Melasma. In: *Pedoman Praktek Klinis Bagi Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Indonesia*. Jakarta: PERDOSKI; 2021. p. 363–6.
7. Vandergrif TW. Anatomy and Physiology. In: Jean L Bolognia, Schaffer V Julie, editors. *Dermatology*. second. New York: Elsevier; 2017. p. 44–55.
8. Eroschenko VP. *Atlas of Histology with Functional Correlations*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 273–98 p.

9. Skin- normal histology [Internet]. Available from: <https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/wp-content/uploads/2019/06/normal-skin-3.jpg>
10. Gupta A, Avci P, Dai T, Huang Y-Y, Hamblin MR. Ultraviolet Radiation in Wound Care: Sterilization and Stimulation. *Adv Wound Care*. 2013;2(8):422–37.
11. Hearing VJ. Determination of melanin synthetic pathways. *J Invest Dermatol*. 2011;131(E8-11).
12. Hearing VJ. Invited editorial: unraveling the melanocytes. *Am J Hum Genet*. 1993;52:1–7.
13. Wiriyasermkul P, Moriyama S, Nagamori S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).
14. Tan C. Disorders of Hyperpigmentation and Hyperchromia. In: *Atlas of Pigmentary Skin Disorders*. First. Singapore: Springer; 2023. p. 145–408.
15. Rodrigues Michelle. Hypermelanoses. In: Sewon K, Editors, editors. *Fitzpatrick’s Dermatology*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2019. p. 1379–81.
16. Mareddy S, Reddy J. Review Article Xeroderma Pigmentosum: Man Deprived of His Right to Light. *Sci World J Hindawi Publ Corp*. 2013;(9 Oktober).
17. NFED.org. Incontinentia Pigmenti [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://www.nfed.org/learn/types/incontinentia-pigmenti/ip-stages/>
18. Elston DM, Ferringier T. Genodermatosis. In: Christine J Ko, Steven Pechkam, etc, editors. *Dermatopathology*. second. New York: Elsevier saunders; 2015. p. 209–11.

19. Yadlapati S. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome). *Treasure Isl StatPearls Publ.* 2023;(Jan).
20. Hale CS. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. [Internet]. *PathologyOutlines.com.* [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanoctyticlinearandwhorled.html>.
21. Yuksek, Sezer, E Erbi. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Dermatol Online J* [Internet]. 2007;13(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.5070/D34dg7t3t4> Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/4dg7t3t4>
22. Maruani A, Khallouf R, MacHet MC, Lorette G. Diffuse linear and whorled nevoid hypermelanosis in a newborn. *J Pediatr.* 2012;160(1):171.
23. Yap Felix. Linear and whorled nevoid hypermelanosis in a Malaysian Chinese girl. *Egypt Dermatology Online J.* 2008;4(November):1–4.
24. Kibbi A, Elston D. Congenital Dermal Melanocytosis (Mongolian Spot) Treatment & Management [Internet]. 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1068732-treatment#d9>
25. Freckle [Internet]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Freckled.jpg>
26. Bajaj A. The Miniature Macula-Ephelis. *Cell Cell Life Sci J.* 2021;6(2):1–5.
27. Oakley A, Whitterspoon J. Brown spots and freckles [Internet]. 2018. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/brown-spots-and-freckles>
28. Chang Mary Wu. Disorders of hiperpigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* Bologna J. London: Elsevier; 2018. p. 1115–43.

29. Calonje E. Disorders of Pigmentation. In: McKee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations. Fifth. New York: Elsevier; 2020. p. 990-1014.e40.
30. Schwartz RA. LEOPARD Syndrome Treatment & Management [Internet]. Medscape. 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1096445-treatment>
31. Schwartz RA. Lentigo [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1068503-overview>
32. Ngan V. Lentigo simplex [Internet]. 2006. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/lentigo-simplex>
33. Rapini RP. Melanocytic Neoplasms. In: Practical Dermatopathology. second. New York: Elsevier Saunders; 2012. p. 285–306.
34. Krisna MA. Café-au-lait macule [Internet]. 2015. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/cafe-au-lait-macule>
35. Higgins S P. Acanthosis Nigricans: A practical approach to evaluation and management [Internet]. Dermatology Online Journal. 2008. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/7mf6g290#section-1-3-0>
36. Patel NU, Roach C, Alinia H, Huang WW, Feldman SR. Current treatment options for acanthosis nigricans. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018;11:407–13.
37. Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. Int J Dermatol. 2013;52(4):413–7.
38. Vallonthaiel AG, Kakkar A, Singh MK, Ramam M. Ochronosis with subtle histological findings. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015;81(6):623–4.
39. Bhattar PA, Zawar VP. Exogenous Ochronosis. Indian J Dermatol. 2015;60(6):537–543.
40. Chen P. Prurigo pigmentosa [Internet]. 2020. Available from:

- <https://dermnetnz.org/topics/prurigo-pigmentosa>
41. Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, et al. 2020 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Prurigo. *J Dermatol*. 2021;48(9):e414–31.
 42. Park JM, Tsao H, Tsao S. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori nevus): Etiologic and therapeutic considerations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009;61(1):88–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.054>
 43. Kaur H, Sarma P, Kaur S, Kaur H, Prajapat M, Mahendiratta S, et al. Therapeutic options for management of Hori’s nevus: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):1–10.
 44. Ngan V. Naevus of Ota, naevus of Ito and naevus of Hori [Internet]. 2003. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/naevus-of-ota-ito-hori>
 45. Kaliyadan F. Becker Melanosis [Internet]. StatPearls [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435999/>
 46. Dwivedi N. Becker Naevus [Internet]. DermNet. 2022 [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/becker-naevus>
 47. Patel P, Malik K, Khachemoune A. Sebaceous and Becker’s Nevus: Overview of Their Presentation, Pathogenesis, Associations, and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(3):197–204.
 48. Kaliyadan F. Becker Melanosis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435999/>
 49. Elder DE, Elenitsas R, Johnson B Jr, et al (Eds), editor. Pigmentary disorders of the skin. In: *Lever’s Histopathology of the Skin*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

50. Lawrence E. Postinflammatory Hyperpigmentation [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559150/>
51. Kim SM, Lee ES, Sohn S, Kim YC. Histopathological Features of Riehl Melanosis. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(2):117–21.
52. Daadaa N. Riehl melanosis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: [cbi.nlm.nih.gov/books/NBK557437/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557437/)
53. Rodrigues M, AG P. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):151–63.
54. Kang HY. Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139:S92-5.
55. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin*. 2000;18(1):91–8.
56. Mary Wu Chang. Melasma. In: Jean L. Bolognia editors, editor. *Dermatology*. 4th ed. New York: Elsevier Ltd; 2018. p. 118–1121.
57. Pandya AG. Melasma. In: Sewon Kang editors, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2019. p. 1379–81.
58. Hassan I, Kaur I, Sialy KR et al. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol*. 1998;(25):510–2.
59. Lee BW, Schwartz RA JC. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(1):36–45.
60. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648–60.
61. Passeron T PM. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461–5.

62. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(4):1066–73.
63. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(2):96–101.
64. Sheth VM and Pandya AG. Melasma: A comprehensive update – Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:700–11.
65. PERDOSKI. Melasma. *Panduan Praktik Klinis*. Jakarta: PERDOSKI; 2017. 273–5
66. Stephan C, Kurban M, Abbas O. Dowling-Degos disease: a review. *International Journal of Dermatology* 2020;1-7.
67. Superfisial Oematan H, Suryawati N, Praharsini IGAA, Saputra H. Penyakit Familial Asymmetrical Dowling Degos Dengan Terapi Kombinasi Laser Dan Bedah Kimiawi. *MDVI*.2018; 45 (2):94 – 99
68. Zheng JF , Mo HY , Wang ZZ . Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(10):3410-3414
69. Böer A, et al Prurigo Pigmentosa: A Distinctive Inflammatory Disease of the Skin. *J Dermatopathol*, Vol. 25, No. 2, 2003
70. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Sep 29;12(9):1967–88.

ISBN 978-623-301-446-5 (PDF)



KEMENTERIAN KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
2024