

# Ultrasonographic Features of Hydatidiform Mole in a 35-Year-Old Woman Treated with Methotrexate: Imaging Findings and Drug-Induced Cutaneous Manifestations

Dria Anggraeny Sutikno<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung/ RS Islam Sultan Agung, Semarang

Corresponding author: [dria.anggraeny@unissula.ac.id](mailto:dria.anggraeny@unissula.ac.id)

Hydatidiform mole is a form of gestational trophoblastic disease (GTD) characterized by abnormal proliferation of trophoblastic tissue. It commonly presents with excessive uterine enlargement in early pregnancy and markedly elevated  $\beta$ -hCG levels. The spectrum of GTD comprises several pathologic entities, that originate from abnormal fertilization that leads to a proliferative process with similarities to the normal trophoblast. These entities include complete and partial hydatidiform moles, which constitutes more than 80% of cases; an invasive mole, which refers to persistent local disease after treatment; and choriocarcinoma, which constitutes 1% to 2% of cases.

Early diagnosis and prompt management are crucial to prevent complications. This report describes a case of complete hydatidiform mole in a 35-years-old, in which diagnosis was primarily established through characteristic imaging findings, particularly on pelvic ultrasonography. The patient subsequently underwent methotrexate chemotherapy, and clinical outcomes were monitored through serial  $\beta$ -hCG measurements and follow-up imaging. The main clinical outcomes included a favorable response to methotrexate therapy, evidenced by a progressive decline in  $\beta$ -hCG levels and significant improvement of ultrasonographic findings. Cutaneous adverse effects were observed during treatment, manifesting as an extensive mucositis, multiple papulovesicular lesions, melanonychia of toenail, and anagen effluvium.

In conclusion, pelvic ultrasonography plays a crucial role in the diagnosis and follow-up of hydatidiform mole. Careful monitoring of methotrexate-related adverse effects, particularly cutaneous manifestations, is essential to ensure patient safety. This case highlights the clinical importance of integrating imaging, laboratory evaluation, and toxicity surveillance in the routine management of gestational trophoblastic disease.

**Keywords:** Mola hydatidosa, gestational trophoblastic disease, uterus ultrasound, methotrexate, cutaneous adverse reactions.

## PENDAHULUAN

*Hydatidiform mole* yang juga dikenal sebagai mola hidatidosa atau kehamilan anggur, adalah kehamilan abnormal yang disebabkan oleh pembuahan yang abnormal. Mola hidatidosa diklasifikasikan menjadi mola tipe komplit dan mola tipe parsial. Mola tipe komplit tidak memiliki jaringan janin dan terkait dengan tingkat  $\beta$ -hCG yang lebih tinggi serta risiko komplikasi yang lebih besar. Meskipun umumnya jinak, mola hidatidosa dapat berkembang menjadi penyakit trofoblastik gestasional persisten (Cunningham et al, 2022).

Mola hidatidiformis merupakan bagian dari *Gestational Trophoblastic Disease* (GTD), dan dapat muncul sebagai tumor jinak atau ganas. Insidensi GTD dipengaruhi oleh etnis. Faktor risiko meliputi usia, riwayat keluarga, paritas, riwayat pribadi mola hidatidiform, dan riwayat keguguran sebelumnya (Cunningham et al, 2022; Bonomo et al, 2024).

Penegakan diagnosis dini melalui pemeriksaan kadar  $\beta$ -hCG yang tinggi di awal kehamilan dan deteksi melalui imajing seperti ultrasonografi (USG) uterus memegang peranan penting untuk tatalaksana yang tepat dan cepat. Secara klasik, pada pemeriksaan USG akan ditemukan pembesaran uterus yang tidak sesuai dengan usia kehamilan, disertai tidak ditemukannya *gestational sac* (GS) intracaviter uteri pada *complete mola* dan gambaran *snow storm* yang menunjukkan proliferasi jaringan trophoblast (Cunningham et al, 2022).

Kematian ibu akibat kehamilan mola jarang terjadi karena diagnosis dini, evakuasi tepat waktu, dan pemantauan pascaevakuasi yang ketat. Evaluasi praoperasi bertujuan untuk mengidentifikasi komplikasi potensial, seperti preeklampsia, hipertiroidisme, anemia, kekurangan elektrolit akibat hiperemesis, dan penyakit metastasis. Sebagian besar merekomendasikan rontgen dada, sedangkan *computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) tidak dilakukan secara rutin kecuali rontgen dada menunjukkan lesi paru atau kecurigaan penyakit ektrauterin lainnya (Cunningham et al, 2022).

Tatalaksana mola hidatidosa terdiri dari evakuasi jaringan trofoblastik atau placenta melalui kureterase dan kemoterapi dengan sitostatika. Kuretase dapat dengan segera menurunkan kadar  $\beta$ -hCG serum dengan signifikan pasca evakuasi, meski tidak langsung dalam batas normal. Kemoterapi dengan Metotreksat (MTX) membantu menurunkan kadar  $\beta$ -hCG serum dan mencegah perkembangan mola menjadi tumor trofoblas gestasional. Namun, MTX memiliki efek samping dengan manifestasi pada kulit dan rambut yang dapat menyebabkan trauma psikologis dan mempengaruhi kualitas hidup sehingga perlu dikenali dan diwaspadai.

Laporan kasus ini mendeskripsikan gambaran umum pasien mola hidatidosa pada Wanita 35 tahun yang dapat ditangani secara dini melalui pemeriksaan USG transabdominal sebagai langkah awal diagnosis dan mendapatkan tatalaksana kuretase serta kemoterapi dengan MTX untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Manifestasi mucocutaneous akibat MTX juga menjadi pembahasan pada laporan kasus ini. Hal ini penting dievaluasi dan diwaspadai oleh dokter mengingat trauma psikologis yang muncul sehingga kualitas hidup pasien tetap terjaga.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang Wanita 35 tahun G2P1A0 dengan amenorrhea sekunder setelah 10 tahun sejak kehamilan pertama, dengan tes kehamilan positif, terdeteksi mola hidatidosa melalui USG di usia kehamilan 8 minggu. Gejala yang muncul dominan pada pasien adalah rasa mual dan muntah yang dirasa lebih berat dibandingkan kehamilan pertama. Hal ini menyebabkan pasien tampak lemah. Pada pemeriksaan fisik, didapatkan kesadaran pasien *compos mentis*, tekanan darah 100/60 mmHg, nadi 100x/ menit, laju pernafasan 20x/ menit, suhu 35,9°C. Pemeriksaan status generalis

didapatkan dalam batas normal kecuali konjungtiva anemis. Inspeksi abdomen cembung, tinggi fundus uteri di bawah umbilikus, teraba massa *mobile*, tak terdapat nyeri tekan. Tidak dilakukan pemeriksaan inspekulo. Hasil laboratorium pasien didapatkan Hb 11,2 g/dl; Ht 31,3%; Leukosit 8.650 /uL; Trombosit 243.000 /uL; GDS 68 mg/dl; ureum 14 mg/dl; creatinine 0.72 mg/dl; natrium 132.1 mmol/L; Kalium 4.40 mmol/L; Chloride 95.8 mmol/L.

Pada pemeriksaan USG transabdominal, didapatkan ukuran uterus membesar ringan. Pada cavum uteri tampak lesi anechoic bentuk oval, batas tegas yang menyerupai *gestational sac* di dalamnya (diameter 2.75 cm), yang sesuai dengan usia kehamilan 7 minggu 1 hari, namun tak jelas gambaran *double decidua sign* yang harusnya muncul pada kehamilan normal (Gambar 1). Dan, di dalam *gestational sac* tersebut hanya ditemukan lesi solid iso-hipoechoic batas tak tegas, tidak ditemukan *yolk sac* maupun *fetal pole*. Pada regio adneksa, tak ditemukan adanya kista ovarium, massa, fluid collection, maupun abnormal shadowing lain. Seminggu kemudian dilakukan USG ulang, dan ditemukan ukuran uterus yang semakin membesar, lesi solid iso-hipoechoic yang semakin besar pula menyerupai gambaran *snow-storm appearance*, dan masih belum ditemukan adanya *yolk sac* maupun *fetal pole*. Pemeriksaan laboratorium didapatkan level  $\beta$ -hCG serum yang sangat tinggi yaitu 915.107 mIU/mL (nilai normal pada wanita hamil tertinggi 288.000 di usia kehamilan 9-12 minggu). Dengan temuan imaging dan laboratorium tersebut, pasien didiagnosa dengan *complete mola hydatidosa*.



**Gambar 1. Pemeriksaan pelvic ultrasound**

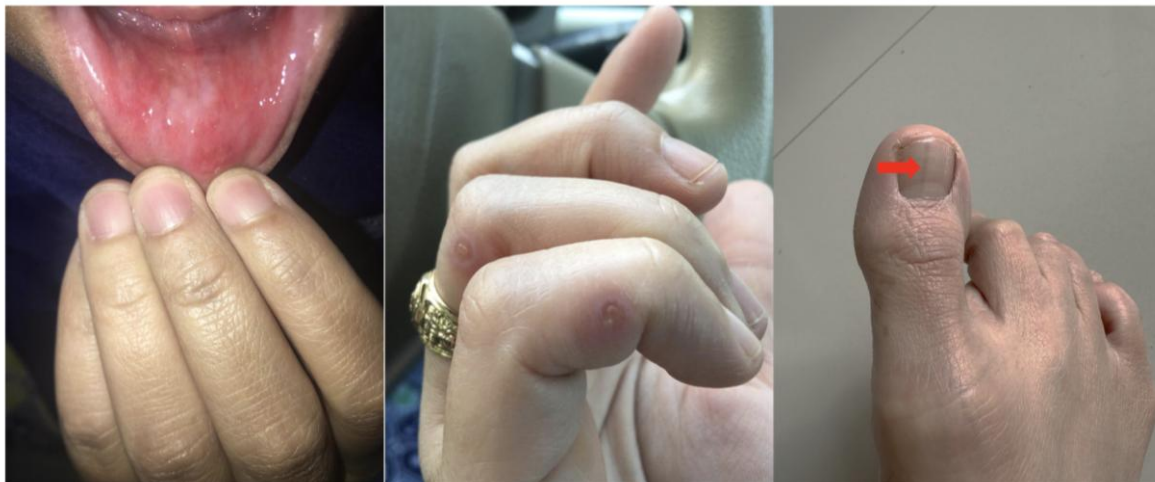
Didapatkan ukuran uterus membesar ringan, disertai lesi anechoic menyerupai *gestational sac* sesuai dengan usia kehamilan 7 minggu, 1 hari. Namun, hanya ditemukan lesi solid iso-hipoechoic batas tak tegas intrasac, tanpa *yolk sac* maupun *fetal pole*.

Kemudian, pasien dilakukan kuretase dua kali dengan hasil patologi anatomi kuretasi terakhir ditemukan sel-sel trofoblas dan sinsitiotrofoblas yang sebagian atipik. Setelah kuretase ke II, level  $\beta$ -hCG serum menurun drastis hingga 115.998 mIU/mL namun masih lebih dari batas normal (nilai normal pada Wanita tidak hamil <5 mIU/mL). Dengan temuan histopatologi dan laboratorium tersebut, pasien mendapatkan kemoterapi dengan MTX injeksi intramuscular, sebanyak 6 siklus dengan interval 3 minggu dengan dosis *tapering off*. Level  $\beta$ -hCG serum berangsur menurun hingga normal di akhir siklus kemoterapi.

**Tabel 1. Hasil pemeriksaan level  $\beta$ -hCG serum pada pasien dari selama kemoterapi**

		Level $\beta$ -hCG serum (mIU/mL)	Nilai normal $\beta$ -hCG serum (mIU/mL)
Minggu ke-8 kehamilan		915.107	Perempuan hamil:
Siklus kemoterapi			3 minggu : 5-50
Minggu ke-			4 minggu : 5-426 5 minggu : 18-7340
I (Post kuretase	1	115.998	6 minggu : 1080-56500
II)			7-8 minggu : 7650-229000
II	4	22.940	9-12 minggu : 25700-288000
III	7	5.061,46	13-16 minggu : 13300-254000
IV	10	695,30	17-24 minggu : 4060-165400
V	13	26,11	25-40 minggu : 3640-117000
VI	16	4,93	Perempuan tidak hamil : < 5
			Post Menopausal : < 9.5

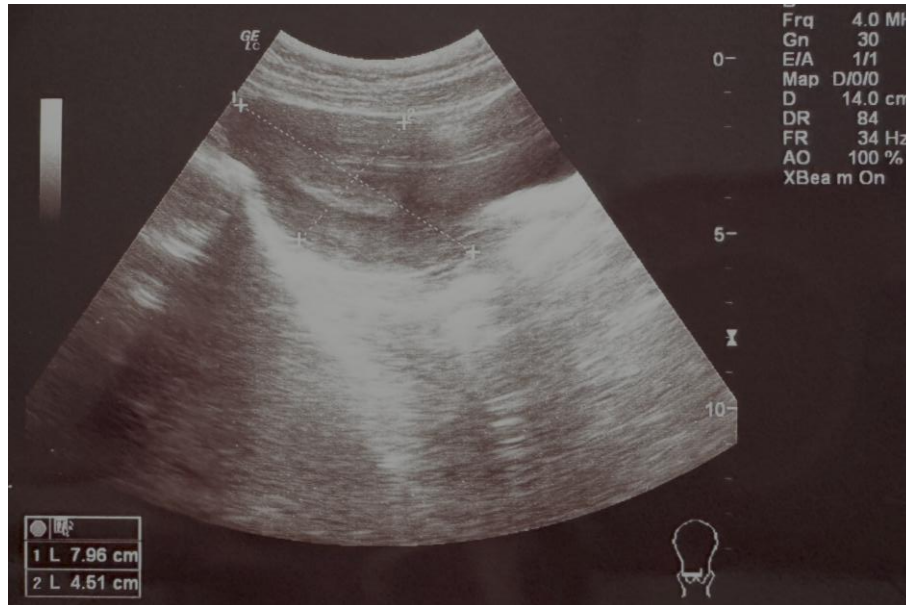
Namun, selama menjalankan kemoterapi, muncul beberapa manifestasi kelainan pada kulit dan mucosa sebagai efek samping, seperti mucositis luas dari mucosa bibir hingga nasofaring yang mulai muncul di hari ke-7 post injeksi dan berangsur sembuh di hari ke-14 post injeksi. Mucositis ini berulang di setiap siklus kemoterapi. Selama muncul mucositis ini, pasien mengalami kesulitan mengunyah dan menelan karena rasa perih yang timbul akibat proses inflamasi tersebut. Selain itu, muncul pula lesi papulo-vesicular exanthema multiple di kulit jari tangan yang hanya muncul pada siklus kemoterapi ke II, yang kemudian berangsur hilang dengan sendirinya. Lesi ini terasa gatal yang hilang dan timbul. Efek lain yang muncul adalah melanonychia atau garis hitam longitudinal yang tampak pada kuku jari I kaki kanan, yang mulai timbul di akhir siklus kemoterapi dan menetap hingga tahun-tahun berikutnya. Pasien juga mengalami kerontokan rambut yang mulai dirasakan sejak siklus kemoterapi ke V, yang berangsur pulih setelah kemoterapi berakhir.



**Gambar 2. Manifestasi kelainan kulit dan mucosa pada pasien selama kemoterapi.**

Urut dari kiri ke kanan: mucositis, papulo-vesicular exanthema pada kulit jari tangan, dan melanonychia pada kuku jari I kaki kanan.

Follow up ultrasonografi dilakukan pada pasien pasca kuretase dan kemoterapi berakhir. Endometrial line kembali normal, tak ditemukan adanya sisa jaringan trophoblast (placenta).

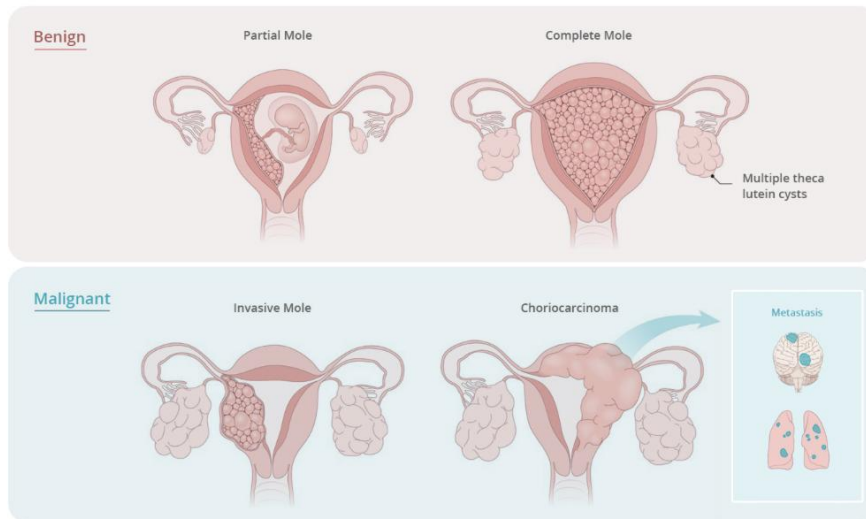


**Gambar 3. Ultrasonografi uterus pasca kuretase menunjukkan cavum uterus yang sudah bersih, tak tampak sisa jaringan placenta**

## PEMBAHASAN

### Definisi

Mola hidatidosa merupakan bagian dari Gestational Trophoblastic Disease (GTD) yang ditandai oleh proliferasi abnormal jaringan trofoblas dan degenerasi hidropik vili korialis, akibat kelainan genetik pada proses fertilisasi. Berdasarkan klasifikasi WHO, GTD terdiri dari kehamilan mola dan tumor trofoblastik. Kehamilan mola dibagi menjadi Mola Hidatidosa (komplit dan parsial) dan Mola invasif. Sedangkan, Tumor trofoblastik dibagi menjadi Choriocarcinoma, Tumor trophoblastic-placental site, dan Tumor trophoblastic epithelioid (Cunningham, 2022).



**Gambar 4. Ilustrasi klasifikasi Gestational Trophoblastic Disease (GTF) (Avisena Specialist Hospital, 2025).**

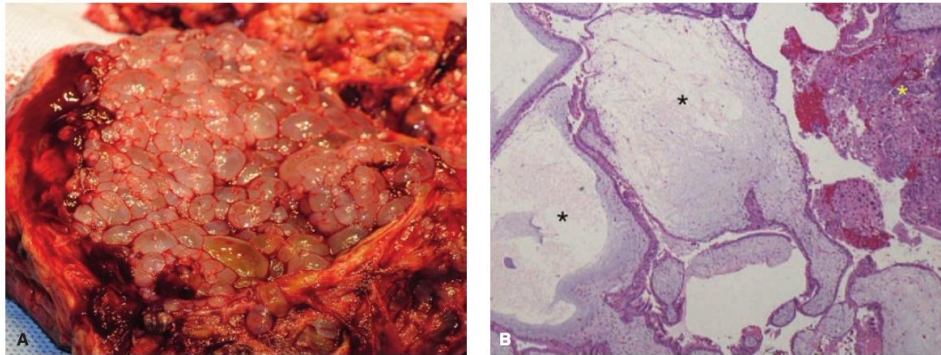
### Epidemiologi dan Faktor risiko

Pasien pada laporan kasus ini beretnis Asia dan berusia 35 tahun sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa ras, usia, dan riwayat kehamilan mola sebelumnya meningkatkan risiko terjadinya kehamilan mola. Etnis Asia, Hispanik, dan Suku Indian Amerika dilaporkan memiliki prevalensi lebih tinggi untuk terjadi mola hidatidosa. Insidensi di Amerika Serikat dan Eropa relatif stabil pada 1 per 1.000 kelahiran. Wanita usia sangat muda dan usia lebih tua dalam masa reproduksi juga dilaporkan memiliki insidensi lebih tinggi terjadinya kehamilan mola. Sedangkan, wanita dengan riwayat mola hidatidosa tipe komplit meningkatkan risiko mola berikutnya sekitar 0,9 persen, dan dengan riwayat mola hidatidosa tipe parsial sebelumnya, tingkatnya adalah 0,3 persen (Cunningham, 2022).

Di Indonesia kejadian mola hidatidosa adalah 1 : 85 kehamilan. Hal ini harus dianggap penting karena insidensinya tinggi dibandingkan dengan negara barat yang sekitar 1 : 2000 kehamilan. Mola hidatidosa perlu diwaspadai, karena sekitar 10-20% dapat berkembang menjadi tumor trofoblas gestasional (Nasution et al, 2024). Peluang terjadinya mola hidatidosa tipe komplit pada wanita berusia  $\geq 35$  tahun 13,5 kali lebih tinggi dibandingkan wanita  $< 25$  tahun, 6,2 kali lebih tinggi pada usia kehamilan melewati trimester pertama, dan 4,3 kali lebih tinggi pada wanita dengan riwayat abortus sebelumnya (Mulisya et all, 2018).

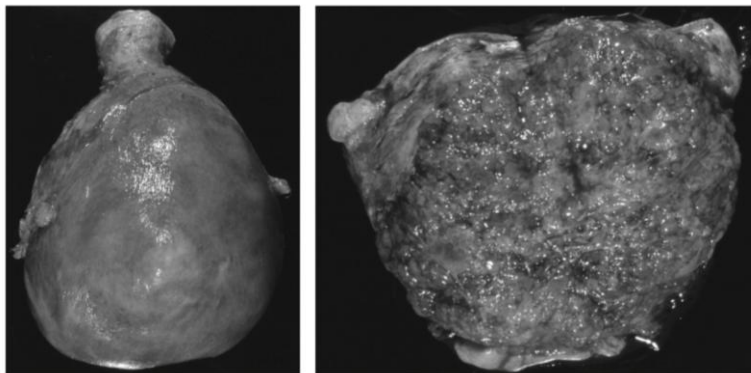
### Patofisiologi

Kehamilan mola umumnya terjadi akibat fertilisasi yang abnormal secara kromosom. Abnormalitas fertilisasi menyebabkan dominasi genetik paternal, sehingga terjadi proliferasi abnormal jaringan trofoblas dan degenerasi hidropik vili korialis (Gambar 5). Pada mola komplit, ovum kosong dibuahi oleh satu sperma yang mengalami duplikasi atau dua sperma sehingga terbentuk kariotipe diploid androgenetik tanpa jaringan janin, sedangkan pada mola parsial terjadi fertilisasi ovum normal oleh dua sperma yang menghasilkan kariotipe triploid dan masih dapat ditemukan jaringan janin (Gambar 6). Dominasi gen paternal menyebabkan proliferasi sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas yang berlebihan disertai peningkatan kadar  $\beta$ -hCG, yang berperan dalam timbulnya manifestasi klinis seperti perdarahan pervaginam, uterus lebih besar dari usia kehamilan, hiperemesis, dan hipertiroidisme, serta meningkatkan risiko progresi menjadi gestational trophoblastic neoplasia (Cunningham, 2022).

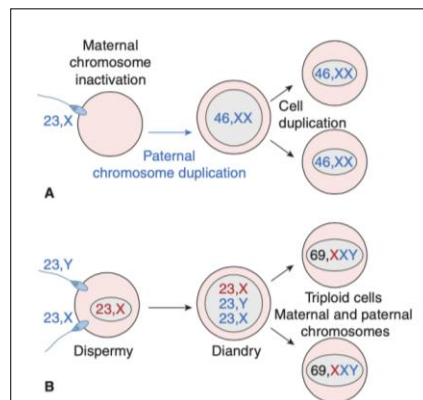


**Gambar 5. Mola hidatidosa tipe komplit**

A. Spesimen makroskopis dengan vesikel khas berukuran bervariasi. B. Foto mikroskop menunjukkan edema dan pembentukan kista (bintang hitam) di dalam villi tanpa pembuluh darah. Hiperplasia trofoblastik yang acak ditandai dengan bintang kuning di sebelah kanan. (Cunningham, 2022.)



**Gambar 6. Gambaran makroskopik kehamilan mola yang dilakukan histerektomi.**  
 Tak tampak infiltrasi massa ke ekstrasuterin (LOK, 2005).

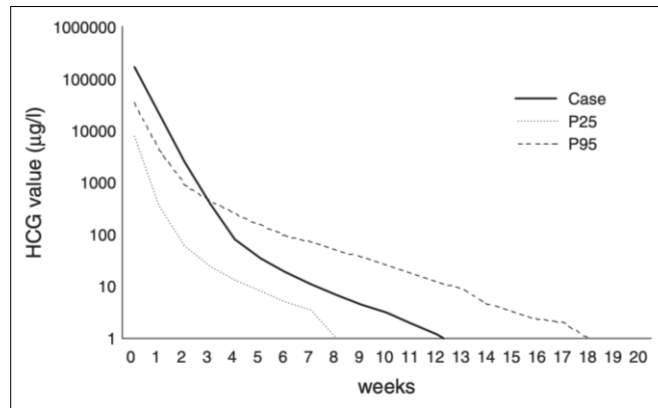


**Gambar 7. Patogenesis mola tipe komplit dan parsial.**

A. Mola hidatidosa tipe komplit, 46,XX dapat terbentuk jika sperma haploid yang membawa kromosom 23,X menembus sel telur haploid yang mengandung kromosom 23,X dan gen-gennya telah “dinonaktifkan. B. Mola hidatidosa tipe parsial dapat terbentuk jika dua sperma baik yang membawa kromosom 23,X maupun 23,Y, keduanya membuahi (dispermi) sel telur haploid yang mengandung kromosom 23,X dan gen-gennya belum dinonaktifkan (Cunningham, 2022).

Jaringan trophoblastic menghasilkan human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG). Sehingga, pada kehamilan mola,  $\beta$ -hCG yang tinggi merupakan parameter penting untuk penegakan diagnosis

(Cunningham, 2022). Evakuasi kehamilan mola dengan kuretase menunjukkan penurunan level  $\beta$ -hCG yang signifikan (LOK, 2005). Hal ini tampak pula pada pasien di laporan kasus ini yang menunjukkan penurunan level  $\beta$ -hCG post kuretase.



Gambar 8. Grafik human Chorionic Gonadotropin ( $\beta$ -hCG ) menunjukkan penurunan yang signifikan setelah histerektomi (LOK, 2005).

### Diagnostik Imaging

Penegakan diagnosis dini perlu dilakukan untuk menghindari komplikasi serius yaitu perkembangan menjadi penyakit trofoblastik gestasional persisten (Cunningham et al, 2022). Pasien pada laporan kasus ini mendapatkan tata laksana yang cepat karena telah terdeteksi dini melalui pemeriksaan ultrasonografi uterus. Ultrasonografi merupakan modalitas imaging yang cukup sensitif dan spesifik serta mudah dikerjakan. Berdasarkan data meta-analisis oleh Newhouse et all tahun 2022, meskipun sensitivitas ultrasonografi dalam mendeteksi mola hidatidosa relatif rendah (52,2%), namun spesifisitasnya tinggi (92,6%), sehingga tetap menjadi alat diagnostik yang berguna. Dengan keterampilan operator yang baik, diagnosis mola hidatidosa dapat ditegakkan sedini mungkin (Newhouse et all, 2022). Evaluasi pemeriksaan imaging melalui sonografi uterus dilakukan berkala untuk monitoring keberhasilan terapi. Pasca kuretase, endometrial line terlihat normal kembali, dan tidak ditemukan adanya sisa jaringan mola.

### Ultrasonografi uterus

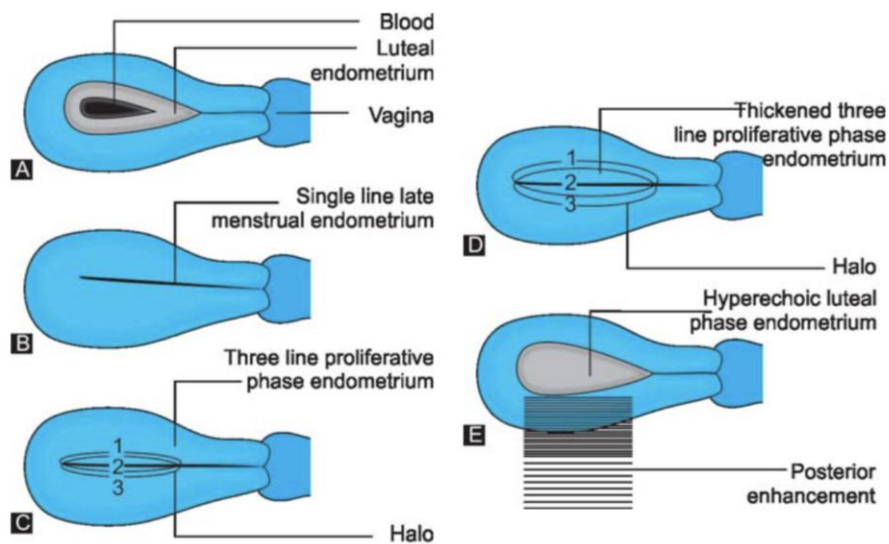
Kehamilan mola hidatidosa tipe komplisit akan menunjukkan lesi isoeoik intracaviter uteri yang menyerupai endometrium tanpa *yolk sac* maupun *fetal pole*. Pada awal kehamilan, perubahan yang tampak pada uterus adalah penebalan endometrium (Bhargava, 2013). Penebalan endometrium secara fisiologis terjadi selama masa menstruasi. Analisa fase menstruasi fisiologis perlu dilakukan untuk menentukan apakah penebalan endometrium masih dalam fase normal atau merupakan kehamilan mola. Tabel 2 dan Gambar 5 menunjukkan perubahan ketebalan endometrium secara fisiologis pada siklus menstruasi.

Pasien pada laporan kasus ini terdeteksi mola hidatidosa melalui USG pada usia kehamilan 7 minggu, dimana didapatkan ukuran uterus membesar ringan, disertai lesi anechoic bentuk oval, batas tegas yang menyerupai *gestational sac* (diameter 2.75 cm) yang sesuai dengan usia kehamilan 7 minggu, 1 hari (Gambar 1). Namun, di dalam *gestational sac* tersebut hanya ditemukan lesi solid iso-hipoechoic batas tak tegas, tidak ditemukan *yolk sac* maupun *fetal pole*. Seminggu kemudian dilakukan USG ulang, dan ditemukan ukuran uterus yang semakin membesar, lesi solid iso-hipoechoic yang semakin besar pula menyerupai gambaran *snow-storm appearance*, dan masih belum ditemukan adanya *yolk sac* maupun *fetal pole*. Pada kehamilan normal usia 8 minggu, seharusnya ekstremitas atas dan bawah sudah terbentuk meski janin masih berbentuk bulatan.

Bagian placenta terlihat terpisah dari bagian janin dan terhubung oleh tali pusat. *Crown-rump length* (CRL) terukur sekitar 17-23 mm. Bagian *Forebrain, midbrain, hindbrain*, dan cranium dapat dibedakan dengan jelas (Yigiter dan Kavak, 2008).

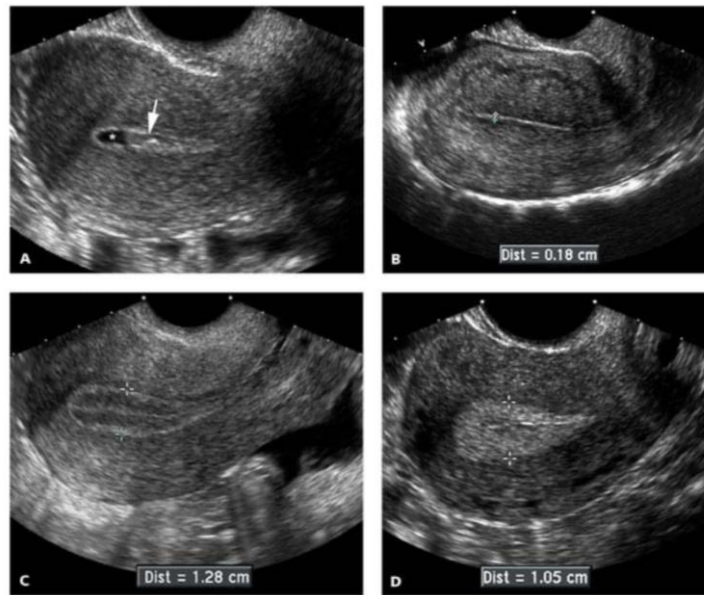
**Tabel 2. Perubahan ketebalan endometrium dan gambaran sonografinya.**

Siklus menstruasi hari ke-	Fase	Tebal endometrium (mm)	Gambaran sonografi
1-4	Menstruasi	1-4	Terdapat penumpukan cairan minimal intracaviter uteri yang tampak sebagai lesi hiperekoik inhomogen. Penumpukan cairan ini juga dapat ditemukan di endovaginal.
5-14	Proliferasi	4-8	Tampak “triple-hyperechoic line” dikelilingi oleh halo hipoeoik.
	Periovulatory	6-10	“triple-hyperechoic line” dikelilingi oleh halo hipoeoik yang semakin menebal.
15-28	Sekretori	8-16	Endometrium menjadi garis hiperekoik yang tebal dengan posterior enhancement.



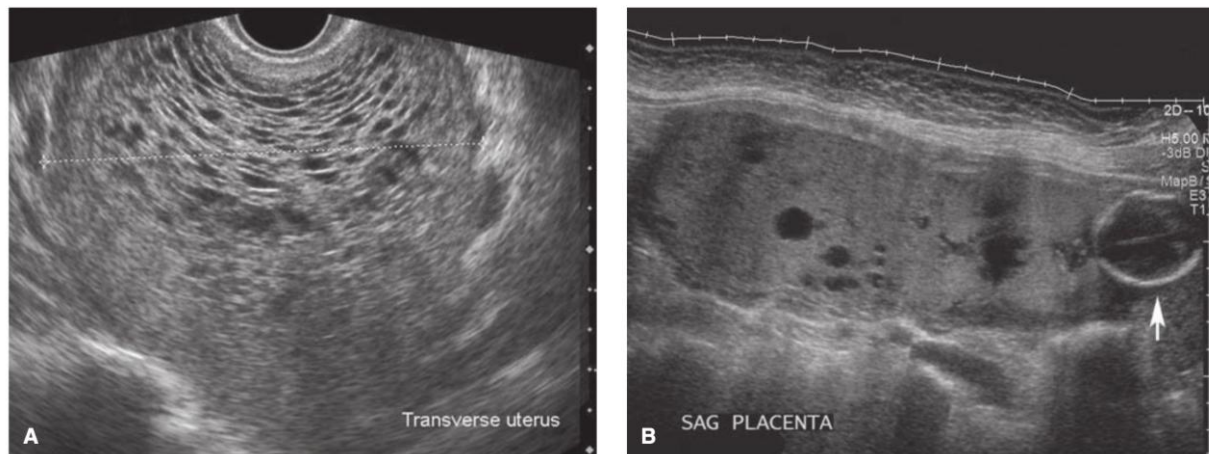
**Gambar 9. Perubahan endometrium dalam siklus menstruasi.**

A. Fase menstruasi. B. Fase menstruasi akhir. C. Fase proliferasi. D. Fase proliferasi-perioovulatory. E. Fase sekretori (Bhargava, 2013).



**Gambar 10. Gambaran ultrasonografi**

Potongan sagittal uterus di siklus menstruasi normal. A: Fase menstruasi, tampak blood clot (panah putih) dan penumpukan cairan (\*) intracaviter uteri; endometrium tampak sebagai garis ekogenik tipis yang mengelilingi clot dan cairan. B: Fase proliferasi awal, Endometrium (calipers) tampak sebagai garis ekogenik tipis pada, sesaat setelah fase menstruasi berakhir. C: Fase proliferasi akhir, endometrium (calipers) tampak sebagai “triple-hyperechoic line” dengan halo hypechoic. D: Fase sekretori, endometrium (calipers) tampak hyperechoic. (radiologykey).



**Gambar 11. Ultrasonografi mola hidatidosa.**

A. Transvaginal sonogram pada mola hidatidosa tipe komplit, menunjukkan gambaran “snow-storm appearance”. B. Panoramic view pada transabdominal sonogram pada mola hidatidosa tipe parsial, tampak lesi isoeikoin inhomogen dengan multiple lesi kistik intracaviter uteri yang merupakan jaringan plasenta, disertai gambaran kepala janin (panah putih) (Cunningham, 2020).

### Ultrasonografi Doppler

Salah satu fitur yang bisa digunakan pada ultrasonografi (USG) adalah pemeriksaan Doppler, yang dapat digunakan untuk mengevaluasi dan mengukur aliran darah. Ultrasonografi Doppler mencakup mode warna (*color doppler*), daya (*power doppler*), dan spectral (*spectral doppler*). Pencitraan *color doppler* mengevaluasi arah aliran darah dan didasarkan pada perubahan

frekuensi. Di sisi lain, *power doppler* didasarkan pada perubahan amplitudo dan oleh karena itu lebih sensitif terhadap aliran dengan kecepatan lambat, tetapi tidak memberikan informasi arah. Sedangkan, *spectral doppler* memberikan penilaian fungsional sirkulasi dengan menghitung indeks velocimetri Doppler berdasarkan bentuk gelombang aliran darah. Indeks Doppler yang paling sering digunakan adalah rasio kecepatan sistolik puncak terhadap kecepatan diastolik akhir (S/D), indeks resistensi (RI; dihitung sebagai [kecepatan sistolik puncak - kecepatan diastolik akhir / kecepatan sistolik puncak]) dan indeks pulsasi (PI, dihitung sebagai [kecepatan sistolik puncak - kecepatan diastolik akhir / kecepatan rata-rata]). Berdasarkan 28 literatur yang direview oleh Lin et al tahun 2015 tentang aplikasi USG Doppler dalam pengelolaan pasien dengan neoplasia trofoblastik gestasional, menjelaskan bahwa USG Doppler tampaknya tidak mampu membedakan mola hidatidosa tipe parsial dari mola hidatidosa tipe komplit, tetapi mungkin berguna saat mengevaluasi kehamilan di mana mola hidatidosa parsial yang muncul dengan janin normal, dan lebih diutamakan untuk menilai viabilitas janin. USG Doppler juga berguna dalam diagnosis neoplasia trofoblastik gestasional karena vaskularisasi myometrium yang abnormal (Lin et al, 2015).

### **Tatalaksana**

Mola hidatidosa ditatalaksana terutama dengan evakuasi uterus, yang umumnya dilakukan melalui kuretase hisap (*suction curettage*), khususnya pada pasien yang masih menginginkan fertilitas. Tindakan ini bertujuan untuk mengangkat seluruh jaringan mola dan menurunkan kadar  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG). Pada kondisi tertentu, seperti usia lanjut atau pasien yang tidak menginginkan kehamilan di masa depan, histerektomi dapat dipertimbangkan, meskipun tindakan ini tidak sepenuhnya menghilangkan risiko terjadinya penyakit trofoblas gestasional pascamola (Cunningham et al, 2022; Seckl et al., 2010; Berkowitz & Goldstein, 2013).

Setelah evakuasi, pemantauan serial kadar  $\beta$ -hCG merupakan komponen esensial dalam tatalaksana mola hidatidosa. Pemeriksaan  $\beta$ -hCG dilakukan secara berkala hingga mencapai nilai normal dan dipertahankan normal sesuai pedoman. Selama masa pemantauan, pasien dianjurkan untuk menunda kehamilan dengan menggunakan kontrasepsi yang efektif agar interpretasi kadar  $\beta$ -hCG tidak terganggu. Evaluasi lanjutan diperlukan untuk mendeteksi secara dini kemungkinan berkembangnya penyakit trofoblas gestasional persisten (Ngan et al., 2021).

Kemoterapi tidak diberikan secara rutin pada mola hidatidosa tanpa komplikasi, namun menjadi indikasi bila terdapat kriteria penyakit trofoblas gestasional, seperti kadar  $\beta$ -hCG yang menetap atau meningkat, perdarahan berulang, atau adanya metastasis. Pada kasus risiko rendah, kemoterapi monoterapi seperti Metotreksat atau actinomycin-D menunjukkan tingkat keberhasilan yang tinggi. Dengan tatalaksana yang tepat dan pemantauan yang adekuat, prognosis mola hidatidosa sangat baik dengan angka kesembuhan yang tinggi (NCCN, 2019; Seckl et al., 2010).

Pasien pada laporan kasus ini mendapatkan tata laksana kuretase dengan hasil histopatologi yang menunjukkan adanya jaringan sel-sel trofoblas dan sinsitiotrofoblas yang sebagian atipik dengan kadar  $\beta$ -hCG yang masih tinggi pasca kuretase kedua. Kemoterapi dengan Metotreksat menunjukkan penurunan kadar  $\beta$ -hCG serum yang signifikan.

### **Efek samping sitostatika pada kulit dan mukosa**

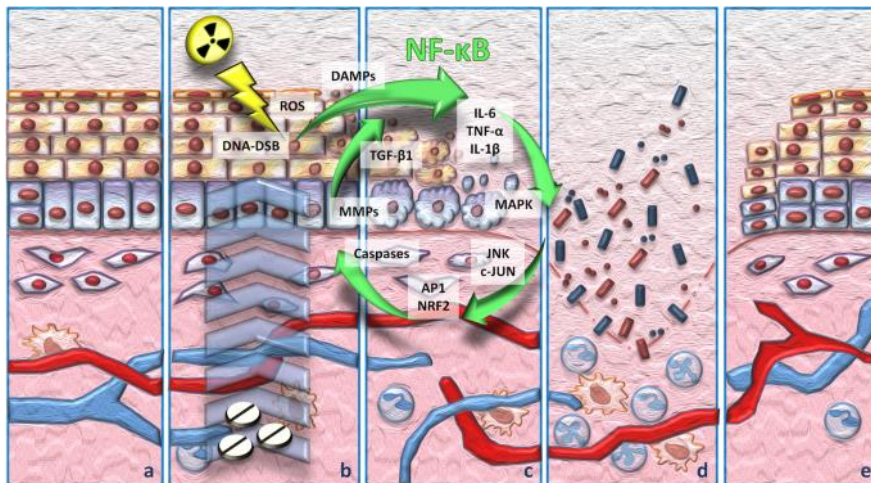
Selama menjalankan kemoterapi dengan Metotreksat (MTX), pasien mengalami manifestasi kelainan kulit dan mukosa, seperti mucositis luas dari mukosa bibir hingga nasofaring, lesi papulo-vesicular exanthema multiple di kulit jari tangan, melanonychia atau garis hitam longitudinal yang muncul pada kuku jari I kaki kanan, serta kerontokan rambut. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Biswal et al. tahun 2018, terdapat beberapa *cutaneous adverse reactions* dari pengobatan kemoterapi, yang terdiri dari anagen effluvium

(78.6%), xerosis (4.4%), tromboflebitis (3.1%), pruritus generalisata (2.9%), melanonychia (2.9%), hand-foot syndrome (2.6%), rekasi ekstrasvasasi (1.8%), flagellate dermatosis (1.3%), prurigo nodularis (0.8%), exfoliation (0.5%), ichthyosis (0.5%), papulopustular rash (0.3%), bullous photodermatitis (0.3%), dan sweet's syndrome (0.3%). Metotreksat menjadi salah satu agen kemoterapi yang dapat menimbulkan beberapa manifestasi kulit tersebut di atas (Biswal, 2018).

### Mucositis

Nyeri yang terkait dengan mucositis secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Mukositis tingkat tinggi seringkali menyebabkan asupan makanan yang tidak memadai; akibatnya, pasien dapat mengalami kekurangan gizi yang serius dan memerlukan nutrisi parenteral. Selain itu, sekitar 15% dari mereka mengalami penghentian terapi dini atau penyesuaian dosis, yang pada gilirannya mempengaruhi survival. Oleh karena itu, penanganan nyeri yang terkait dengan mukositis sangat penting dalam manajemen klinis pasien kanker (Pulito et al, 2020).

Mucositis terjadi melalui 5 tahapan yaitu fase awal dan respons cedera primer. Kerusakan yang disebabkan oleh radioterapi dan kemoterapi menyebabkan peningkatan kerusakan DNA ganda dan produksi ROS, yang mengakibatkan induksi apoptosis sel dan pelepasan DAMPs. DAMPs dan sinyal ROS mempromosikan transkripsi sitokin yang dimediasi oleh NF- $\kappa$ B. Kemudian terjadi amplifikasi sinyal cedera. Efektor yang diproduksi pada fase sebelumnya menyebabkan amplifikasi sinyal cedera. TNF- $\alpha$  yang dilepaskan menginisiasi aktivasi MAPK yang mempertahankan aktivitas NF- $\kappa$ B. Pada tahap ini, sinyal cedera primer diamplifikasi melalui mekanisme loop umpan balik positif. Tahap berikutnya adalah terbentuknya ulserasi. Kerusakan pada submukosa memungkinkan mikroorganisme untuk menginvasi daerah jaringan ini, menyebabkan respons inflamasi yang dimediasi oleh sel-sel mononuclear. Kemudian, fase terakhir adalah re-epitelisasi jaringan. Stimulus dari matriks ekstraseluler submukosa dan mesenkim mempromosikan proses penyembuhan (Pulito et al, 2020).



Gambar 12. Patobiologi mucositis: (a) jaringan normal; (b) fase awal dan respons cedera primer; (c) amplifikasi sinyal cedera; (d) ulserasi; (e) re-epitelisasi jaringan (Pulito et al, 2020).

### Lesi papulo-vesicular exanthema

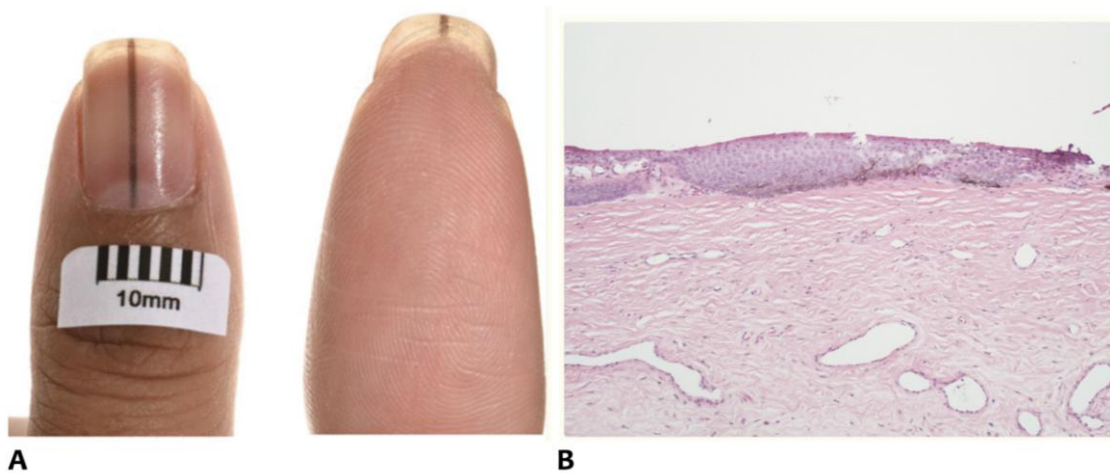
Methotrexate (MTX) adalah analog asam folat yang mengganggu sintesis DNA. Efek farmakologis MTK yang multifungsi, seperti antiinflamasi, antiproliferatif, dan antineoplastik, sering digunakan untuk mengobati psoriasis, artritis reumatoid, meningeosis leukemia, kehamilan ektopik, dan kanker payudara, paru-paru, tulang; koriokarsinoma, dan karsinoma sel

skuamosa. Mucositis dan erosi mukosa merupakan efek samping yang umum dari terapi MTX, terutama akibat efek supresif pada proliferasi sel (Miglani, 2025).

Pasien pada laporan kasus ini mengalami kelainan pada kulit jari tangan berupa lesi papulo-vesicular exanthema multiple yang hanya muncul pada siklus kemoterapi ke II, yang kemudian berangsur hilang dengan sendirinya. Hal ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Goerttler tahun 1999, yang menyebutkan bahwa MTX menimbulkan beberapa efek samping pada kulit berupa lesi papula eritematosa yang mengeras dengan predileksi di area ekstremitas atas. Pemeriksaan histopatologis papul-papul ini menunjukkan infiltrat inflamasi yang terutama terdiri dari histiosit yang tersusun secara interstisial di antara serat kolagen dermis, bercampur dengan sedikit neutrofil. Pada beberapa fokus dermis retikuler yang lebih dalam, terlihat rosette kecil yang terdiri dari kluster histiosit yang mengelilingi serat kolagen sentral yang tebal. Lesi kulit menunjukkan hubungan kronologis langsung dengan terapi metotreksat, dan lesi tersebut menghilang ketika dosis obat dikurangi atau dihentikan, serta kortikosteroid ditingkatkan (Goerttler, 1999).

### **Melanonychia**

MTX dapat pula menyebabkan *drug-induced nail pigmentation* seperti melanonychia, yaitu hiperpigmentasi kuku yang disebabkan oleh peningkatan produksi melanin oleh melanosit matriks kuku atau peningkatan jumlah melanosit. Manifestasi dapat berupa melanonychia longitudinal (paling sering), melano nychia transversal, dan pigmentasi difus pada seluruh lempeng kuku. MTX diduga dapat merangsang aktivitas melanosit matriks kuku tanpa menyebabkan proliferasi melanosit, sehingga terjadi peningkatan produksi melanin, selain itu kerusakan sel epitel matriks kuku akibat kemoterapi dapat memicu pelepasan mediator inflamasi yang menstimulasi melanogenesis. MTX juga meningkatkan efek fotosensitisasi yang dapat memperberat pigmentasi kuku, terutama pada area yang sering terpapar sinar ultraviolet (Hussain et al, 2021).



**Gambar 13. Melanonychia**

A. tampak garis hitam longitudinal pada kuku ibu jari tangan. B. Gambaran mikroskopik dengan pewarnaan Hematoxylin dan eosin, dengan pembesaran 100x, menunjukkan penebalan lapisan melanin (Hussain et al, 2021).

### **Anagen effluvium**

Hal ini serupa dengan kasus yang dilaporkan oleh Sinha et al (2020), dimana MTX dapat menyebabkan *anagen effluvium* atau kerontokan rambut pada pasien psoriasis gutata yang

diterapi dengan 2 dosis 7.5 mg/ minggu. MTX merupakan agen antimetabolit golongan antagonis asam folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase (DHFR), enzim yang mengonversi dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat berperan dalam sintesis purin dan timidilat, dua komponen esensial dalam replikasi DNA dan pembelahan sel. Folikel rambut pada fase anagen merupakan jaringan dengan tingkat proliferasi sel yang sangat tinggi, khususnya pada sel matriks rambut di bulbus folikel. Aktivitas mitosis yang intens pada fase ini menjadikan folikel rambut sangat rentan terhadap agen sitotoksik, termasuk MTX. Inhibisi sintesis DNA oleh MTX menyebabkan gangguan proliferasi sel matriks rambut, sehingga siklus pertumbuhan rambut terhenti secara mendadak (Sinha et al, 2020; Paus et all, 1999).

Akibat gangguan tersebut, rambut yang sedang berada pada fase anagen mengalami kerusakan struktural pada batang rambut dan akar rambut, yang selanjutnya menyebabkan rambut terlepas secara dini dari folikel. Kondisi ini dikenal sebagai *anagen effluvium*, yang secara klinis ditandai dengan kerontokan rambut yang cepat, difus, dan biasanya terjadi dalam waktu beberapa hari hingga minggu setelah pemberian metotreksat. *Anagen effluvium* ini merupakan kelainan yang reversibel, rambut dapat tumbuh Kembali setelah penggunaan MTX dihentikan (Sinha et al, 2020; Paus et all, 1999).

Selain itu, defisiensi folat yang diinduksi oleh metotreksat dapat memperburuk disfungsi sel folikel rambut dengan meningkatkan stres oksidatif dan apoptosis sel, yang semakin menghambat regenerasi folikel. Mekanisme ini menjelaskan mengapa suplementasi asam folat atau asam folinate (leucovorin) dapat mengurangi risiko atau derajat kerontokan rambut pada pasien yang menerima terapi metotreksat (Sinha et al, 2020; Paus et all, 1999).



**Gambar 14.** *Anagen affluvium. chemotherapy-induced hair loss (Biswal et al, 2018)*

## KESIMPULAN

Mola hidatidosa merupakan kehamilan abnormal akibat pembuahan yang tidak normal dan termasuk dalam spektrum gestational trophoblastic disease, dengan potensi berkembang menjadi penyakit trofoblastik gestasional persisten. Diagnosis dini melalui pemeriksaan kadar  $\beta$ -hCG dan ultrasonografi sangat penting untuk memungkinkan tatalaksana yang cepat dan tepat, sehingga dapat menurunkan risiko komplikasi dan mortalitas maternal. Penatalaksanaan utama meliputi

evakuasi jaringan mola melalui kuretase, disertai pemantauan ketat kadar  $\beta$ -hCG pascaevakuasi, serta pemberian kemoterapi sitostatika pada indikasi tertentu. Meskipun kemoterapi seperti metotreksat efektif dalam mencegah progresivitas penyakit, potensi efek sampingnya perlu diperhatikan karena dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. (2022). Chapter 13. Gestational Trophoblastic Disease. *Williams Obstetrics*. 26th ed. New York: McGraw-Hill Education. Pg.235-8.
- Iris Bonomo, Suzy Fopa, et al. (2024). Giant Complete Hydatidiform Mole: A Case Report and Review of The Literature. *Journal of Medical Case Reports*. 18:277. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04474-7>
- Avisena Specialist Hospital. (2025). <https://awcsh.avisena.com.my/health-articles/gestational-trophoblastic-disease-symptoms-treatment-more/>
- Nasution RA, Algifari MZ, Zulfadli. (2024). Usia Lebih dari 40 Tahun sebagai Faktor Risiko Mola Hidatidosa: Laporan Kasus. *Journal of Medula*, Volume 14, Nomor 6, Hal. 1185-89. <http://www.journalofmedula.com/index.php/medula/article/view/1150/910>
- Mulisyah O, Roberts DJ, Sengupta ES, Agaba E, Laffita D, Tobias T, Mpiima DP, Henry L, Augustine S, Abraham M, Hillary T, Mugisha J. (2018). Prevalence and Factors Associated with Hydatidiform Mole among Patients Undergoing Uterine Evacuation at Mbarara Regional Referral Hospital. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Apr 1;2018:9561413. doi: 10.1155/2018/9561413. PMID: 29805452; PMCID: PMC5901474. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5901474/>
- C. A. R. LOK, A. F. Zurcher, J. Van Der Velden. (2005). A Case of A Hydatidiform Mole in A 56-Year-Old Woman. *International Journal of Gynecological Cancer*. 15, 163—166. [https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X\(24\)04458-X/pdf](https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X(24)04458-X/pdf)
- Newhouse I, Spacey A, Scragg B, Szczepura K. (2022). The diagnostic value and accuracy of ultrasound in diagnosing hydatidiform mole: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Radiography*. Volume 28, Issue 4, 897-905. ISSN 1078-8174. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2022.06.005>.
- Bhargava S. dan Bhargava S. (2013). Chapter 20. Gynecology and Obstetrics. *Differential Diagnosis in Ultrasound* 2nd edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. Pg.552-3.
- Yigiter AB, Kavak ZN (2008). Chapter 3. Early Normal and Abnormal Pregnancy. *Donald School Basic Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. Pg.64.
- Radiology Key. (2025). Chapter Uterus: Endometrium, Sonography. <https://radiologykey.com/uterus-2/>
- Lin LH, Bernardes LS, Hase EA, Fushida K, Francisco RP. (2015). Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? *Clinics*. 70(12):810-815.
- Berkowitz, R.S. & Goldstein, D.P. (2013) Clinical practice: molar pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 368(9), pp. 789–798.
- NCCN (2019) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gestational Trophoblastic Neoplasia. Version 2.
- Ngan, H.Y.S. et al. (2021) Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: FIGO consensus update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155(S1), pp. 86–93.
- Seckl, M.J., Sebire, N.J. & Berkowitz, R.S. (2010) Gestational trophoblastic disease. *Lancet*, 376(9742), pp. 717–729.

- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C.L. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 39, 210 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Miglani S, Daljit T, Srivastava A, Rathi A.K. (2025). Acute cutaneous adverse effects of methotrexate: A case report highlighting therapeutic challenges. *Toxicology Reports*, Volume 15, December 2025, 102108, <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2025.102108>.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750025002276>
- Goerttler E., Kutzner H., Peter H.H., Requena L. (1999). Methotrexate-induced papular eruption in patients with rheumatic diseases: A distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in patients with collagen vascular diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 40, Issue 5, Pages 702-707, ISSN 0190-9622, [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70150-7](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70150-7).
- Hussain F, Gnanappiragasam D, Shaffrali F. Chemotherapy-related striate melanonychia: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Jan 31;15(1):27. doi: 10.1186/s13256-020-02612-5. PMID: 33516241; PMCID: PMC7847596. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7847596/>
- Sinha P, Bhatt S, Radhakrishnan S, Neema S, Sinha A. (2020). Anagen Effluvium after Methotrexate: An Idiosyncratic Reaction. *Int J Trichology.* Mar-Apr;12(2):93-96. doi: 10.4103/ijtr.ijt\_49\_20. Epub 2020 May 5. PMID: 32684684; PMCID: PMC7362964. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7362964/>
- Paus R, Cotsarelis G. (1999). The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* Aug 12;341(7):491-7. doi: 10.1056/NEJM199908123410706. PMID: 10441606.
- Biswal SG, Mehta RD. (2018). Cutaneous Adverse Reactions of Chemotherapy in Cancer Patients: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J Dermatol.* 2018 Jan-Feb;63(1):41-46. doi: 10.4103/ijd.IJD\_65\_17. PMID: 29527024; PMCID: PMC5838753. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5838753/>