




TATA LAKSANA TERKINI VITILIGO

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka
Sistemik Penulis



M. Yulianto Listiawan

TATA LAKSANA TERKINI VITILIGO

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka
Sistemik Penulis

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/ atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/ atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

TATA LAKSANA TERKINI VITILIGO

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka
Sistemik Penulis

Dr. M. YULIANTO LISTIAWAN, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV



TATA LAKSANA TERKINI VITILIGO

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka Sistemik Penulis Yulianto Listiawan

ISBN 978-602-473-785-6 (PDF)

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Sarah Khairunisa)
Layout (Akhmad Riyanto)
Desain Sampul (Erie Febrianto)
Digitalisasi (Tim eBook AUP)
AUP (1142/11.21)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



PRAKATA

Vitiligo merupakan kelainan kulit depigmentasi yang umum, memiliki perkiraan prevalensi antara 0,5–2% dari populasi di seluruh dunia. Kelainan kulit ini ditandai dengan hilangnya melanosit secara selektif yang menghasilkan makula *non-scaly* khas berwarna putih berkapur. Vitiligo terjadi pada kulit di berbagai bagian tubuh dan terkadang pada membran mukosa. Vitiligo memiliki etiologi yang kompleks dan bervariasi dalam manifestasinya, perkembangannya, dan responsnya terhadap pengobatan.

Berbagai mekanisme terlibat dalam hilangnya melanosit pada vitiligo, diantaranya kecenderungan genetik, pemicu lingkungan, kelainan metabolisme, gangguan *renewal*, dan perubahan respons inflamasi serta imunitas. Beberapa modalitas pengobatan tersedia untuk kondisi kulit ini, termasuk modalitas medis konvensional, tindakan bedah, maupun penggunaan laser dan fototerapi, namun berbagai modalitas tersebut tidak menjamin hasil pengobatan yang benar-benar memuaskan. Meski masih belum ada terapi terapeutik yang benar-benar mengatasi permasalahan kelainan kulit untuk vitiligo, namun berbagai pilihan terapi saat ini dapat mengarah pada perbaikan lesi vitiligo yang signifikan.

Buku ini terdiri atas 5 bab, dengan pokok bahasan menggali lebih dalam terkait vitiligo, patogenesis vitiligo, pendekatan imunologis, pilihan terapi pada vitiligo, serta membahas lebih jauh mengenai fototerapi sebagai terapi utama untuk vitiligo. Mengingat adanya kemungkinan bahwa setiap terapi mungkin tidak dapat menimbulkan hasil yang benar-benar memuaskan, buku ini juga

mengeksplorasi evaluasi hasil terapi vitiligo dan berbagai pengembangan terapi bertarget yang saat ini sedang dipelajari dalam berbagai uji klinis.

Tulisan yang terdapat di dalam buku ini merupakan hasil dari kajian implementasi klinis yang sebagian besar berdasarkan riset penulis bersama tim lakukan agar dapat digunakan untuk pelayanan pada pasien. Buku ini ditulis dengan harapan dapat memberikan referensi kepada para sejawat, khususnya Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi, baik yang berprofesi sebagai dosen, praktisi, maupun keduanya dengan sumber utama riset dasar, riset klinis, dan riset pustaka sistematis penulis.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada seluruh staf Departemen Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, seluruh pengurus Pusat PERDOSKI dan Kolegium, juga kepada yang berkontribusi dalam penulisan buku ini (dr. Evy Ervianti, SpKK(K); Prof. Dr. dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, SpKK(K); dr. Astindari, SpKK; dr. Putri Hendria Wardhani, SpKK; dr. Faradillah Mutiani) serta guru besar, senior, sejawat, PPDS, dokter muda dan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo atas kontribusinya pada riset dan pelayanan pasien yang menjadi modal utama dalam penyusunan buku ini. Tak lupa saya ucapkan terima kasih kepada PIPS Universitas Airlangga dan Airlangga University Press atas dukungan dalam penerbitan buku ini.

Penulis berharap semoga buku ini dapat bermanfaat untuk para sejawat dalam mengeksplorasi manifestasi klinis vitiligo, perkembangan, kesulitan dalam penanganan, terapi, dan responsnya terhadap terapi, serta sebagai keluaran dapat memberikan tata laksana yang komprehensif bagi pasien.

Surabaya, Mei 2021

Dr. dr. M. Yulianto Listiawan, dr. Sp.KK(K), FINS DV, FAADV



DAFTAR ISI

Prakata.....	v
Daftar Singkatan.....	ix
Daftar Riset Penulis	x
BAB 1 SITUASI DAN PERMASALAHAN VITILIGO.....	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Situasi dan Permasalahan Vitiligo	2
1.3 Situasi dan Permasalahan Vitiligo di Dunia	10
1.4 Kesimpulan	13
1.5 Tindak Lanjut	13
Referensi.....	13
BAB 2 PATOGENESIS DAN PENDEKATAN IMUNOLOGIS PADA VITILIGO	17
2.1 Pendahuluan	17
2.2 Patogenesis dan Pendekatan Imunologis pada Vitiligo	18
2.3 Kesimpulan	36
2.4 Tindak Lanjut	36
Referensi.....	36
BAB 3 PILIHAN TERAPI VITILIGO	41
3.1 Pendahuluan	41
3.2 Pilihan Terapi Vitiligo	42

3.3 Kesimpulan	56
3.4 Tindak Lanjut	57
Referensi.....	57
BAB 4 FOTOTERAPI SEBAGAI TERAPI VITILIGO	63
4.1 Pendahuluan	63
4.2 Fototerapi sebagai Terapi Vitiligo	64
4.3 Kesimpulan	82
4.4 Tindak Lanjut	82
Referensi.....	83
BAB 5 EVALUASI HASIL TERAPI VITILIGO	87
5.1 Pendahuluan	87
5.2 Evaluasi Hasil Terapi Vitiligo	88
5.3 Kesimpulan	107
5.4 Tindak Lanjut	107
Referensi.....	107



DAFTAR SINGKATAN

BB-UVB	= <i>broadband ultraviolet B</i>
DLQI	= <i>Dermatology Life Quality Index</i>
H ₂ O ₂	= <i>hydrogen peroxide</i>
JAK	= <i>Janus kinase</i>
MITF	= <i>Microphthalmia Associated Transcription Factor</i>
NB-UVB	= <i>narrowband ultraviolet B</i>
NCMKT	= <i>Noncultured melanocyte transplantation</i>
OMP	= <i>Oral mini pulse</i>
PASI	= <i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PUVA	= <i>psoralen plus ultraviolet A</i>
ROS	= <i>Reactive oxygen species</i>
SOD	= <i>superoxide dismutase</i>
UV	= <i>ultraviolet</i>
VASI	= <i>Vitiligo Area Scoring Index</i>
VETF	= <i>Vitiligo European Task Force</i>
VETI	= <i>Vitiligo Extent Tensity Index</i>



DAFTAR RISET PENULIS

BAB 1

- Riset 1.1 Listiawan MY, Wardhani PH. 2018. Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. *Asia Derma*
- Riset 1.2 Listiawan, M. Y. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS)

BAB 2

- Riset 2.1 Putri AI, Sawitri, Indramaya DM, Listiawan MY. 2019. Correlation of Vitiligo Area Scoring Index with the amount of CXCL 10 serum in vitiligo patient. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 29(3): 286-288
- Riset 2.2 Listiawan, M. Y. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS)
- Riset 2.3 Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W.2019. Ekspresi *Microphthalmia Associated-Transcription Factor* (MITF) Dan Protein S100 Pada Vitiligo. MDVI Vol. 46. Edisi 1 Tahun 2019: 3-8

- Riset 2.4 Vaniary TIN, Listiawan MY, Murtiastutik D. 2020. Expression of Melan-A in Depigmented Skin of Vitiligo Patients. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology Vol. 32 / No. 1 / April 2020

BAB 3

- Riset 3.1 Listiawan, M.Y. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (MITF) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS)
- Riset 3.2 Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W. 2019. Ekspresi Microphthalmia Associated-Transcription Factor (MITF) dan Protein S100 Pada Vitiligo. MDVI Vol. 46. Edisi 1 Tahun 2019: 3-8

BAB 4

- Riset 4.1 Listiawan MY, Wardhani PH. 2018. Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. Asia Derma
- Riset 4.2 Listiawan, M. Y. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS)

BAB 5

- Riset 5.1 Listiawan, MY. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (MITF) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS)

- Riset 5.2 Wardhani PH, Prakoeswa CRS, Listiawan MY, Astari L, Zulkarnain I, Murtiastutik D, Setyaningrum T. 2020. Melanocyte count on leukotrichia in vitiligo using S100 protein immunohistochemistry before and after phototherapy: A case report. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2020; 30(2): 355-358
- Riset 5.3 Listiawan MY, Rimadhani M, Sandhika W. 2016 Jumlah dan Fungsi Melanosit Leukotriksia pada Vitiligo Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia S100 dan Microphthalmia Associated Transcription Factor (MITF). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2016; Vol. 28 / No. 3
- Riset 5.4 Listiawan MY, Wardhani PH. 2018. Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. *Asia Derma*
- Riset 5.5 Listiawan MY, Astari L, Wardhani PH. 2019. Comparison amount of microphthalmia-associated transcription factor in vitiligo before and after narrowband-ultraviolet B therapy. *Dermatol Reports*. 2019;11(s1).
- Riset 5.6 Wardhani PH, Listiawan MY, Astari L. 2018. Peningkatan Jumlah Protein S100 pada Vitiligo setelah Terapi Narrowband-Ultraviolet B. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology*. 2018.Vol. 30 / No. 2 / Agustus 2018

1.1 Pendahuluan

Vitiligo merupakan kelainan kulit depigmentasi yang umum, memiliki perkiraan prevalensi antara 0,5–2% dari populasi di seluruh dunia.¹ Penyakit ini ditandai dengan hilangnya melanosit secara selektif yang menghasilkan makula *non-scaly* khas berwarna putih berkapur.¹ Vitiligo dapat terjadi pada kulit di berbagai bagian tubuh dan terkadang juga pada membran mukosa.² Vitiligo memiliki etiologi yang kompleks dan bervariasi dalam manifestasinya, perkembangannya, dan responsnya terhadap pengobatan.³

Vitiligo adalah kelainan pigmen yang terkait dengan banyak kondisi penyakit yang memerlukan banyak rejimen obat, yang membuat pengobatan menjadi rumit.⁴ Penyakit stigmatik ini seringkali memaksa pasien untuk mendekati semua sistem pengobatan serta terkadang pengobatan alternatif yang tidak terbukti nilainya, yang semakin memperburuk keadaan.⁴ Pada saat yang sama, ketidakpatuhan terhadap pengobatan mencerminkan prognosis yang buruk, yang sering disalahpahami karena kurangnya efek pengobatan, mengakibatkan keyakinan yang buruk terhadap pengobatan vitiligo.⁴

Vitiligo seringkali dianggap sebagai masalah kosmetik, meskipun efeknya dapat sangat memengaruhi secara psikologis, seringkali dengan beban yang cukup besar pada kehidupan sehari-hari.¹ Pasien yang mengalami vitiligo menjadi sasaran isolasi, bisikan komentar, antagonisme dan penghinaan.⁴ Di India, penyakit ini dikaitkan dengan banyak kepercayaan agama dan seringkali pasien diasingkan dari keluarga dan masyarakat.⁴ Hal ini membuat pasien dan keluarganya mengikuti berbagai ritual sebagai pengobatan, daripada mencari

pertolongan secara medis.⁴ Penundaan pengobatan semakin memperumit kondisi penyakit.⁴ Pasien mengalami depresi karena dampak kosmetik dari penyakit tersebut, yang selanjutnya memicu kondisi penyakit mereka.⁴

1.2 Situasi dan Permasalahan Vitiligo

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai situasi dan permasalahan vitiligo, serta epidemiologi vitiligo di dunia. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 1.1 Studi literatur situasi dan permasalahan vitiligo

No	Peneliti	Penelitian
1.	Bergqvista C, Ezzedine K., 2020	Vitiligo: A Review. <i>Dermatology</i> 236:571–592.
2.	Aboul-Fettouh, N., & Pandya, A. G., 2018	<i>Epidemiology of Vitiligo. Vitiligo, 15–18.</i>
3.	Kyriakis, K.P., Palamaras, I., Tsele, E., Michailides, C., Terzoudi, S., 2009	Case detection rates of vitiligo by gender and age. <i>Int. J. Dermatol.</i> , 48 (3), 328–329.
4.	Lu, T., Gao, T., Wang, A., Jin, Y., Li, Q., Li, C., 2007	Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. <i>Int. J. Dermatol.</i> , 46 (1), 47–51
5.	Ezzedine, K., Eleftheriadou, V., Whitton, M., van Geel, N., 2015	Vitiligo. <i>Lancet</i> , 386 (9988), 74–84.
6.	Howitz, J., Brodthagen, H., Schwartz, M., Thomsen, K., 1977	Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. <i>Arch. Dermatol.</i> , 113 (1), 47–52.
7.	Yaghoobi, R., Omidian, M., Bagherani, N., 2011	Vitiligo: a review of the published work. <i>J. Dermatol.</i> , 38 (5), 419–431.
8.	Furue, M., Yamazaki, S., Jimbow, K., Tsuchida, T., Amagai, M., Tanaka, T., Matsunaga, K., Muto, M., Morita, E., Akiyama, M., Soma, Y., Terui, T., Manabe, M., 2011	Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. <i>J. Dermatol.</i> , 38 (4), 310–320.
9.	Lee, H., Lee, M.H., Lee, D.Y., Kang, H.Y., Kim, K.H., Choi, G.S., Shin, J., Lee, H.J., Kim, D.H., Kim, T.H., Lee, A.Y., Lee, S.C., Lee, S., Kim, K.W., Hann, S.K., Park, C.J., Oh, S.H., 2015	Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. <i>Yonsei Med. J.</i> , 56 (3), 719–725.

No	Peneliti	Penelitian
10.	Listiawan MY, Wardhani PH., 2018	Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. <i>Asia Derma</i>
11.	Harsoulis, P., Kanakouki-Tsakalidis, F., Vyzantiadis, A., Minas, A., Cassimos, C., 1978	Autoimmunity and vitiligo. <i>Arch. Dermatol.</i> , 114 (10), 1554.
12.	Alkhateeb, A., Fain, P.R., Thody, A., Bennett, D.C., Spritz, R.A., 2003	Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. <i>Pigment Cell Res.</i> , 16 (3), 208–214.
13.	Alikhan, A., Felsten, L.M., Daly, M., Petronic- Rosic, V., 2011	Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> , 65 (3), 473–491
14.	Rahmayanti ND, Rahmadewi, 2016	Studi Retrospektif: Profil Pasien Baru Vitiligo. <i>Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Vol. 28 / No. 2.</i>
15.	Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, <i>et al.</i> , 2016	The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. <i>Plos ONE</i> 11(9): e0163806.
16.	Rodrigues, M., Ezzedine, K., Hamzavi, I., Pandya, A. G., & Harris, J. E., 2017.	New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 77(1), 1–13.
17.	Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I., 2020	The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. <i>Pigment Cell Melanoma Res.</i> 2020 Nov;33(6):778-787.
18.	Listiawan, MY., 2017	Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). <i>International Master Course on Aging Science (IMCAS)</i> . 2017
19.	Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, <i>et al.</i> , 2007	NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. <i>N Engl J Med.</i> 2007;356:1216-1225.

No	Peneliti	Penelitian
20.	Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I., 2016	Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2016;74:295-302
21.	Gey A, Diallo A, Seneschal J, <i>et al.</i> , 2013	Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. <i>Br J Dermatol.</i> 2013;168:756-761.
22.	Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W., 1993	Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. <i>Exp Dermatol</i> 1993;2:145-53.
23.	Hann SK, Lee HJ., 1996	Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> 1996;35:671-4
24.	Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, <i>et al.</i> , 2008	Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. <i>Br J Dermatol</i> 2008;159:1051-76.
25.	Dolatshahi M, Ghazi P, Feizy V, Hemami MR., 2008	Life quality assessment among patients with vitiligo: comparison of married and single patients in Iran. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol</i> 2008;74:700.
26.	Borimnejad L, Parsa Yekta Z, Nikbakht-Nasrabadi A, Firooz A., 2006	Quality of life with vitiligo: comparison of male and female Muslim patients in Iran. <i>Gend Med</i> 2006;3:124-30.
27.	Augustin M, Gajur AI, Reich C, Rustenbach SJ, Schaefer I., 2008	Benefit evaluation in vitiligo treatment: development and validation of a patient-defined outcome questionnaire. <i>Dermatology</i> 2008;217:101-6.
28.	Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP., 2009	The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. <i>J A m Acad Dermatol.</i> 2009;61:411-420.
29.	Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM., 2005	Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. <i>Br J Dermatol</i> 2005;152:1165-72.
30.	Aghaei S, Sodaifi M, Jafari P, Mazharinia N, Finlay AY., 2004	DLQI scores in vitiligo: reliability and validity of the Persian version. <i>BMC Dermatol</i> 2004;4:8.

Epidemiologi vitiligo

Vitiligo merupakan kelainan kulit depigmentasi yang umum, memiliki perkiraan prevalensi antara 0,5–2% dari populasi di seluruh dunia.¹ Prevalensi penyakit bervariasi menurut wilayah geografis dan usia.⁵ Survei epidemiologi selama beberapa dekade terakhir menyoroti pola pewarisan non-Mendelian dari vitiligo dan komorbiditas autoimun terkait, yang kemungkinan terkait dengan patofisiologi vitiligo berupa autoimun.⁵

Meskipun prevalensi vitiligo di seluruh dunia diperkirakan 0,5–2,0% dari populasi, terdapat perbedaan geografis yang besar pada epidemiologi vitiligo.⁶ Misalnya saja, penelitian di Provinsi Shaanxi Cina melaporkan prevalensi pada angka 0,093%, sedangkan wilayah India setinggi 8,8%.^{7,8} Namun, perkiraan yang tinggi ini dapat disebabkan oleh dimasukkannya depigmentasi yang diinduksi secara kimiawi, serta populasi penelitian yang terbatas dan kemungkinan bias pengambilan sampel, karena hanya mencakup satu departemen/pusat dermatologi di Delhi.⁵ Salah satu survei epidemiologi terbesar yang pernah dilaporkan dilakukan di Pulau Bornholm, Denmark pada tahun 1977 menyatakan bahwa 0,38% dari populasi mengalami vitiligo.⁹ Prevalensi juga telah dilaporkan setinggi 4% di beberapa populasi Asia Selatan, Meksiko, dan Amerika Serikat.¹⁰

Perbedaan signifikan dalam distribusi vitiligo telah dilaporkan di berbagai wilayah di dunia, khususnya Asia Timur.⁵ Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Jepang, pada total 67.448 pasien yang datang ke 190 pusat dermatologi yang ditinjau, hasil menunjukkan prevalensi penyakit sebesar 1,68% dan lebih banyak pada usia yang lebih tua.¹¹ Sebaliknya, berbagai kelompok penelitian mengidentifikasi prevalensi tahunan vitiligo di Korea pada angka 0,12%, 0,13%, dan 0,13% antara tahun 2009 dan 2011.¹² Namun, penelitian tersebut melibatkan pasien dari populasi umum yang dirujuk ke rumah sakit rujukan primer, sekunder, atau tersier dengan kode ICD-10 untuk vitiligo, bukan dari pasien yang datang ke *centre* dermatologi, yang mungkin telah berkontribusi pada perbedaan mencolok dalam prevalensi.⁵

Di Provinsi Shaanxi Cina, sebuah kelompok penelitian menggunakan survei *door-to-door* untuk mengidentifikasi vitiligo. Pasien yang diduga vitiligo

kemudian diverifikasi dengan pemeriksaan kulit yang dilakukan oleh ahli kulit. Di antara 42.833 orang yang diteliti, prevalensi ditemukan menjadi 0,093%.⁷ Metode yang sangat bervariasi telah digunakan di antara studi-studi ini, upaya untuk memperkirakan prevalensi vitiligo yang sebenarnya sulit dilakukan di Asia Timur.⁵

Insiden vitiligo yang dirasakan mungkin lebih tinggi pada populasi dengan jenis kulit yang lebih gelap, karena lebih mudah dideteksi sesuai tipe warna kulit.⁵ Dalam studi prevalensi selama delapan tahun yang dilakukan di Yunani, dengan sebagian besar pasien memiliki tipe kulit *Fitzpatrick* III dan di atasnya mendominasi, vitiligo ditemukan lebih sering didiagnosis pada musim semi dan musim panas (64,4%) dibandingkan dengan musim dingin dan musim gugur (35,6%), sebagian besar kemungkinan karena lesi vitiligo lebih mudah diidentifikasi pada kulit yang lebih gelap.⁶ Dalam penghitungan data epidemiologi, adanya perbedaan antara data prevalensi dan insiden dapat disebabkan oleh tingginya pelaporan data, tempat stigma sosial dan budaya biasa terjadi yang memaksa pasien untuk mencari konsultasi dini, atau di tempat-tempat dengan lesi yang lebih menonjol pada populasi berkulit gelap.⁸



Gambar 1.1 Vitiligo pada kulit Fitzpatrick tipe IV. Pasien berusia 73 tahun dan telah mengalami vitiligo selama 6 tahun yang bersifat generalized dan stabil.¹³

Rasio kejadian vitiligo lebih banyak pada pasien laki-laki atau perempuan telah lama menjadi bahan perdebatan.⁵ Vitiligo secara luas dianggap memiliki basis autoimun, dan kesetaraan gender umumnya tidak biasa di antara penyakit autoimun.^{5,14} Namun, tinjauan literatur menunjukkan bahwa vitiligo memengaruhi pria dan wanita dalam proporsi yang sama.^{6,8,9,11,12} Meskipun beberapa penelitian telah melaporkan vitiligo lebih sering dialami oleh perempuan, perbedaan ini telah dikaitkan dengan berbagai alasan.^{5,10,15}

Dengan masalah kosmetik dari vitiligo, perempuan diperkirakan lebih mungkin mencari perawatan di pusat dermatologis daripada laki-laki.⁵ Perempuan juga ditemukan mengalami kelainan kulit ini pada usia yang lebih muda dibandingkan laki-laki.¹⁶ Dalam studi prevalensi selama delapan tahun yang dilakukan di Yunani, kelainan pigmentasi ini secara signifikan lebih umum terjadi pada perempuan berusia kurang dari 30 tahun.⁶ Puncak prevalensi laki-laki tercatat pada kelompok usia 51–60 tahun, dan jauh lebih umum pada usia paruh baya (31–60 tahun) dibandingkan pada laki-laki yang lebih muda.⁶ Masih tidak diketahui mengapa perempuan mengalami kelainan kulit ini pada usia yang lebih dini.⁵ Hal ini mungkin disebabkan oleh predileksi autoimun yang lebih besar pada perempuan, meskipun hal ini masih harus dibuktikan secara spesifik pada vitiligo.⁵

Epidemiologi vitiligo secara umum belum ada penjelasan yang rinci di Indonesia. Berdasarkan penelitian retrospektif di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pasien baru vitiligo yang datang pada periode 2012–2014 adalah 188 pasien, yaitu 1,1% dari total kunjungan di Divisi Kosmetik Medik (17.525 pasien) dan 0,2% dari total kunjungan di Unit Rawat Jalan Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (75.765 pasien)¹⁷. Jumlah kunjungan paling banyak ditemukan pada tahun 2013 (70 pasien) dan paling sedikit pada tahun 2012 (51 pasien) dengan total kunjungan pasien perempuan adalah 128 pasien (68,1%) dan laki-laki sejumlah 60 pasien (31,9%) dengan ratio 2,1:1.¹⁷ Pasien paling muda berusia 2 tahun, sedangkan pasien paling tua berusia 71 tahun, dengan distribusi terbanyak pada kelompok usia 25–44 tahun yaitu sebanyak

61 pasien (32,3%) serta distribusi paling sedikit pada kelompok usia >65 tahun sebanyak 5 pasien (2,6%).¹⁷ Jenis kelamin pasien baru vitiligo terbanyak adalah perempuan sebanyak 128 pasien (68,1%).¹⁷

Berdasarkan penelitian tersebut, didapatkan juga adanya beberapa riwayat keluarga pasien dengan vitiligo, sebagai berikut

Tabel 1.2 Riwayat keluarga pasien baru vitiligo di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya Periode 2012–2014.¹⁷

Riwayat	Tahun			Jumlah (%)
	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	
Keluarga				
YA	5 (9.8)	6 (8.2)	5 (7.6)	16 (8.4)
Kakek	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	3 (11.5)
Nenek	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (12.5)	3 (11.5)
Paman	1 (9.1)	2 (28.6)	0 (0)	3 (11.5)
Ayah	1 (9.1)	1 (14.3)	0 (0)	2 (7.7)
Ibu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tanpa data	5 (45.4)	3 (42.9)	7 (87.5)	15 (57.7)
TIDAK	46 (90.2)	64 (91.8)	113 (92.4)	172 (91.6)
Jumlah	51 (100)	70 (100)	67 (100)	188 (100)

Studi retrospektif tersebut sesuai dengan studi oleh Alikhan *et al.* yang menyatakan bahwa terdapat keterlibatan keluarga dengan penyakit serupa lebih dari 20% meskipun kasus ini umumnya terjadi secara *sporadic*.^{16,17} Kemungkinan munculnya lesi serupa pada saudara kembar pasien vitiligo berkulit putih adalah 6,1% atau 18 kali lebih sering dibanding populasi.^{16,17} Frekuensi timbulnya vitiligo pada keluarga lini pertama pasien lebih besar dibanding dengan frekuensinya di dunia (0,14–2%), yaitu sebesar 7,1% (kulit putih), 6,1% (Indo-Pakistan) dan 4,8% (Hispanik)^{16,17}.

Dalam sebuah metaanalisis oleh Zhang *et al.* disebutkan bahwa secara umum prevalensi vitiligo menunjukkan kecenderungan yang relatif menurun dengan peningkatan waktu.¹⁸ Terutama, angka ini tetap pada level rendah

dalam dua dekade terakhir baik dalam studi berbasis populasi atau komunitas dan studi berbasis rumah sakit¹⁸. Hubungan antara vitiligo dan penyakit autoimun, seperti penyakit tiroid autoimun, psoriasis, anemia pernisirosa, penyakit Addison telah sering dijelaskan dalam literatur. Karena vitiligo dapat menyertai penyakit atau gangguan lain, Zhang *et al.* berasumsi bahwa penurunan prevalensi mungkin akibat pengembangan alat diagnostik atau peningkatan program skrining atau metode terapeutik penyakit atau gangguan terkait vitiligo.¹⁸

Penelitian metaanalisis tersebut juga menjelaskan prevalensi vitiligo yang ditemukan sedikit lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki, baik untuk studi berbasis populasi atau komunitas (0,5% dibandingkan dengan 0,2%) dan studi berbasis rumah sakit (1,3% dibandingkan dengan 1,1%).¹⁸ Perempuan biasanya cenderung memperhatikan perubahan pigmentasi pada kulit mereka dan dampaknya pada kehidupan sosial, sehingga perempuan mungkin lebih sering dalam mencari pengobatan.¹⁸ Selain itu, penelitian ini mengungkapkan bahwa prevalensi vitiligo meningkat dengan bertambahnya usia pada populasi atau studi berbasis komunitas, meningkat secara bertahap dari 0,2% pada kelompok usia 0–19 tahun menjadi 0,7% pada kelompok usia 60 tahun. Peningkatan tersebut kemungkinan berkorelasi dengan efek kumulatif, karena vitiligo adalah penyakit yang bertahan lama dan seumur hidup pada kebanyakan pasien.¹⁸ Namun, dalam penelitian berbasis rumah sakit, prevalensi pada kelompok usia 0–19 tahun lebih tinggi dibandingkan pada kelompok usia 60 tahun.¹⁸ Hal ini dapat disebabkan karena anak-anak dapat menempati posisi yang lebih penting dalam keluarga dan orang tua akan membawa ke dokter segera setelah mengetahui kondisi anak-anak tersebut.¹⁸ Sebaliknya, beberapa pasien lanjut usia tidak terlalu memperhatikan penampilan mereka dan tidak akan menemui dokter kecuali jika diperlukan.¹⁸

Tidak seperti penyakit yang membutuhkan perawatan medis untuk bertahan hidup, menentukan kejadian sebenarnya dari vitiligo merupakan tantangan, karena pasien dengan vitiligo sebagian besar mungkin tidak

mencari perawatan medis.¹⁹ Beberapa studi survei prospektif, studi observasi retrospektif, dan studi prospektif pada populasi tertentu, seperti yang mengunjungi klinik dermatologi, tersedia, tetapi ini mungkin meremehkan atau melebih-lebihkan kejadian, tergantung pada pendekatannya.¹⁹

1.3 Situasi dan Permasalahan Vitiligo di Dunia

Vitiligo ditandai dengan timbulnya bercak kulit depigmentasi dari hilangnya melanosit. Vitiligo memiliki etiologi yang kompleks dan bervariasi dalam bentuk, perkembangan, dan responsnya terhadap pengobatan.²⁰ Vitiligo juga seringkali muncul sebagai penyakit autoimun, dibuktikan dengan sirkulasi antibodi spesifik melanosit, dan memiliki hubungan dengan penyakit autoimun lainnya.²⁰ Namun, autoimunitas mungkin sekunder dari stres oksidatif yang tinggi pada kulit vitiligo dan cacat intrinsik pada melanosit dan lingkungan mikro yang berkontribusi pada respons stres yang menyimpang, neo-antigenitas, dan kerentanan melanosit terhadap serangan imun dan apoptosis.²⁰ Seringkali, patogenesis vitiligo secara lengkap tidak dapat dijelaskan.²¹ Ada juga kecenderungan genetik untuk vitiligo, yang membuat melanosit peka terhadap agen lingkungan, seperti senyawa fenolik.²⁰ Saat ini, terdapat beberapa model pengobatan yang berbeda untuk pigmentasi ulang kulit vitiligo.²⁰ Ketika repigmentasi tercapai, tantangan utama adalah mempertahankan pigmentasi, yang hilang dalam 40% kasus.²⁰

Berdasarkan kajian oleh Listiawan, MY dijelaskan bahwa beberapa kesulitan dalam menghadapi pasien vitiligo adalah dari vitiligo sendiri, patogenesisnya sangat kompleks dan patogenesis secara lengkap seringkali sulit untuk dijelaskan.²¹ Selain itu pada perjalanan kelainan kulit ini, perkembangannya seringkali tidak dapat diprediksi sehingga memperumit tata laksana yang sebaiknya diberikan.²¹ Pemberian terapi utamanya dengan tujuan untuk repigmentasi, namun tujuan tersebut sulit untuk dicapai dengan hasil yang memuaskan.²¹

Pasien dengan vitiligo dan kerabat lini pertama memiliki peningkatan prevalensi penyakit tiroid autoimun, diabetes mellitus tipe 1, anemia

pernisiosa, rheumatoid arthritis, penyakit Addison, lupus, dan sindrom *Guillain-Barre*.^{15,22,23} Peningkatan risiko pada anggota keluarga untuk mengalami keterkaitan dengan penyakit autoimun lainnya menunjukkan bahwa kecenderungan genetik adalah sifat autoimun secara umum, bukan secara spesifik untuk vitiligo.¹⁹ Melanosit dapat ditemukan di saluran uveal, epitel pigmen retinal, dan labirin membran telinga bagian dalam.¹⁹ Oleh karena itu vitiligo, yang dapat memengaruhi semua melanosit, dapat dikaitkan dengan kelainan pada organ-organ ini.¹⁹ Dari semua kondisi yang ditemukan pada pasien dengan vitiligo, penyakit tiroid adalah yang paling umum (prevalensi; 19%), yang telah mendorong klinisi untuk menganjurkan skrining tahunan penyakit melalui pengujian hormon perangsang tiroid dan skrining autoantibodi.^{15,19} Sebuah studi baru-baru ini memperkirakan bahwa risiko pengembangan penyakit tiroid autoimun pada pasien dengan vitiligo berlipat ganda setiap 5 tahun, dan direkomendasikan untuk melakukan skrining setiap 3 tahun.²⁴

Hingga saat ini, patogenesis vitiligo masih sulit untuk dijelaskan, terutama pada kerusakan melanosit di kulit yang terkena.¹⁶ Terdapat beberapa teori patofisiologi yang berhubungan dengan vitiligo, yang paling menonjol adalah kelainan autoimun, neurohumoral, dan autositotoksik.¹⁶ Namun dalam berbagai teori patofisiologi tersebut, tidak ada yang paling menonjol, karena kemungkinan besar masing-masing berkontribusi dengan porsi yang sama besar.¹⁶ Pemikiran saat ini adalah bahwa vitiligo mewakili sekelompok kelainan patofisiologis heterogen dengan fenotipe yang serupa.¹⁶ Teori konvergensi menyatakan bahwa stres, akumulasi senyawa beracun, infeksi, autoimunitas, mutasi, lingkungan sel yang berubah, dan migrasi melanosit yang terganggu semuanya dapat berkontribusi pada patogenesis.²⁵ Mekanisme autoimun kemungkinan mendasari vitiligo umum, sementara fenomena yang lebih terlokalisasi (yaitu, neurohumoral hipotesis) mungkin bertanggung jawab atas vitiligo segmental atau fokal.²⁶

Seringkali, vitiligo bukan hanya menyebabkan gangguan dalam kosmetik, namun menyebabkan gangguan psikologis yang menghancurkan.¹⁶

Vitiligo biasanya terjadi di lokasi yang mudah terlihat, seperti wajah dan tangan berdampak besar pada harga diri dan persepsi diri pasien.¹⁶ Di masyarakat, vitiligo terkadang kurang dipahami dan diyakini sebagai tanda kusta atau infeksi menular seksual sehingga pasien-pasien vitiligo sering mengalami stigma sosial.¹⁶ Dalam masyarakat, beberapa pasien dengan vitiligo mengalami kesulitan untuk menikah dan mendapatkan kesempatan pendidikan.^{27,28,29} Banyak pasien khawatir tentang penyakit yang memburuk, kehidupan sosial terpengaruh, depresi, dan rasa malu.³⁰

Penelitian telah menunjukkan bahwa efek vitiligo terhadap kualitas hidup, terutama gangguan psikologis, mirip dengan penyakit kulit lainnya, seperti psoriasis dan dermatitis atopik.³¹ *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) adalah 10 item kuesioner sederhana yang bertujuan untuk mengukur seberapa besar penyakit kulit berdampak pada kehidupan pasien, dan skor bervariasi dari 0 (tanpa dampak) hingga 30 (dampak tertinggi).³² Perbedaan skor DLQI dicatat dalam kelompok budaya yang berbeda, yang mencerminkan peningkatan stigma dan konsekuensi sosial dari vitiligo di beberapa komunitas. Misalnya, skor DLQI adalah 4,95 dalam penelitian di Belgia, tetapi 7,06 pada pasien India dengan hasil pengobatan yang berhasil dan 13,12 pada mereka yang gagal pengobatan.³² Variabel klinis seperti durasi, keterlibatan wajah atau dada, perawatan sebelumnya, jenis kulit yang lebih gelap, tingkat keparahan pasien yang dinilai, dan tingkat penyakit dapat memprediksi kualitas hidup yang lebih buruk.^{28-29,31-33} Klinisi harus menanggapi kekhawatiran pasien tentang vitiligo dengan serius, serta harus memiliki kemampuan untuk mendeteksi pasien dengan gangguan suasana hati atau gangguan stres yang signifikan untuk dirujuk ke layanan konseling.¹⁹ Meskipun vitiligo tidak menyebabkan gangguan fisik yang serius secara langsung, vitiligo dapat menimbulkan beban psikososial yang signifikan, dan peningkatan kualitas hidup harus menjadi pengukuran keberhasilan yang paling penting dalam perawatan vitiligo di masa depan.¹⁶

1.4 Kesimpulan

Vitiligo merupakan kelainan kulit depigmentasi yang umum, memiliki perkiraan prevalensi antara 0,5–2% dari populasi di seluruh dunia¹. Sebagai penyakit kulit yang umum dengan potensi dampak yang besar pada kualitas hidup pasien, vitiligo tidak boleh dianggap hanya sebagai kelainan kosmetik pada kulit. Hingga saat ini, vitiligo memiliki etiologi yang kompleks dan bervariasi dalam bentuk, perkembangan, dan responsnya terhadap pengobatan.

1.5 Tindak Lanjut

Berbagai penyakit autoimun lainnya seringkali dikaitkan dengan vitiligo, dan mengenali hubungan ini akan membantu memandu pemeriksaan dan manajemen klinis. Meskipun vitiligo tidak menyebabkan gangguan fisik yang serius secara langsung, vitiligo dapat menimbulkan beban psikososial yang signifikan, dan peningkatan kualitas hidup harus menjadi pengukuran keberhasilan yang paling penting dalam perawatan vitiligo di masa depan.

Referensi

1. Bergqvista C, Ezzedine K. 2020. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 236:571–592.
2. Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, Gao XH, Chen HD. 2016. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *PLoS One* 11(9):e0163806.
3. Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I. 2020. The Enigma and Challenges of Vitiligo Pathophysiology and Treatment. *Pigment Cell & Melanoma Research* 00:1–10.
4. Abraham S, Raghavan P. 2015. Myths and Facts about Vitiligo: An Epidemiological Study. *Indian J Pharm Sci.* 77(1):8-13.
5. Aboul-Fettouh N, Pandya AG. 2018. Epidemiology of Vitiligo. *Vitiligo*, 15–18. doi:10.1002/9781118937303.ch3
6. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. 2009. Case detection rates of vitiligo by gender and age. *Int. J. Dermatol.* 48 (3); 328–329.

7. Lu T, Gao T, Wang A, Jin Y, Li Q, Li C. 2007. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int. J. Dermatol.* 46 (1); 47–51
8. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. 2015. Vitiligo. *Lancet* 386 (9988); 74–84.
9. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. 1977. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch. Dermatol.*, 113 (1); 47–52.
10. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. 2011. Vitiligo: a review of the published work. *J. Dermatol.* 38 (5); 419–431.
11. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, et al. 2011. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J. Dermatol.* 38 (4), 310–320.
12. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. 2015. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med. J.* 56 (3); 719–725.
13. Listiawan MY, Wardhani PH. 2018. Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. *Asia Derma*
14. Harsoulis P, Kanakouki-Tsakalidis F, Vyzantiadis A, Minas A, Cassimos C. 1978. Autoimmunity and vitiligo. *Arch. Dermatol.* 114 (10); 1554.
15. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. 2003. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 16 (3); 208–214.
16. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. 2011. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 65 (3);473–491.
17. Rahmayanti ND, Rahmadewi. 2016. Studi Retrospektif: Profil Pasien Baru Vitiligo. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 28(2);52-58
18. Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. 2016. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *Plos ONE.* 11(9): e0163806.

19. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, & Harris JE. 2017. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), 1–13.
20. Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I. 2020. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res. Nov*; 33(6):778-787.
21. Listiawan MY. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). *International Master Course on Aging Science (IMCAS)*.
22. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, et al. 2007. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 356:1216-1225.
23. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. 2016. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 74:295-302
24. Gey A, Diallo A, Seneschal J, et al. 2013. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 168:756-761.
25. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. 1993. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol*, 2:145-53.
26. Hann SK, Lee HJ. 1996. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 35:671-4
27. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. 2008. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 159:1051-76.
28. Dolatshahi M, Ghazi P, Feizy V, Hemami MR. 2008. Life quality assessment among patients with vitiligo: comparison of married and single patients in Iran. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 74:700.
29. Borimnejad L, Parsa Yekta Z, Nikbakht-Nasrabadi A, Firooz A. 2006. Quality of life with vitiligo: comparison of male and female Muslim patients in Iran. *Gend Med*, 3:124-30.

30. Augustin M, Gajur AI, Reich C, Rustenbach SJ, Schaefer I. 2008. Benefit evaluation in vitiligo treatment: development and validation of a patient-defined outcome questionnaire. *Dermatology*, 217:101-6.
31. Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. 2009. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 61:411-420
32. Ongenaes K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. 2005. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol*, 152:1165-72.
33. Aghaei S, Sodaifi M, Jafari P, Mazharinia N, Finlay AY. 2004. DLQI scores in vitiligo: reliability and validity of the Persian version. *BMC Dermatol*, 4:8.

PATOGENESIS DAN PENDEKATAN IMUNOLOGIS PADA VITILIGO

2.1 Pendahuluan

Vitiligo adalah kelainan depigmentasi kronis yang didapat pada kulit, dengan perkiraan prevalensi 0,5% dari seluruh populasi, ditandai dengan perkembangan makula putih akibat hilangnya melanosit epidermis.¹ Nomenklatur telah direvisi setelah perundingan internasional yang ekstensif dalam konferensi konsensus masalah global vitiligo, dan vitiligo (sebelumnya vitiligo non-segmental) sekarang menjadi istilah umum konsensus untuk semua bentuk vitiligo umum.¹ Dua subset lain dari vitiligo adalah vitiligo segmental dan vitiligo tidak terklasifikasi, yang berhubungan dengan penyakit fokal dan varian langka.¹ Serangkaian gangguan hipopigmentasi mungkin tampak sebagai vitiligo, dan beberapa di antaranya perlu dilakukan prosedur khusus termasuk biopsi kulit untuk menentukan diagnosis yang tepat.¹

Vitiligo ditandai dengan perkembangan makula putih akibat hilangnya melanosit epidermis, yang dapat diakibatkan oleh kerusakan sel melalui respons imun sitotoksik spesifik melanosit dan pelepasan melanosit melalui sistem adhesi yang rusak.² Berbagai mekanisme terlibat dalam hilangnya melanosit, yaitu kecenderungan genetik, pemicu lingkungan, kelainan metabolisme, gangguan *renewal*, dan perubahan respons inflamasi dan imunitas.¹ Saat ini, teori autoimun/ inflamasi adalah hipotesis utama karena vitiligo sering dikaitkan dengan penyakit autoimun, lokus kerentanan (*susceptibility*) vitiligo yang paling diidentifikasi melalui studi asosiasi genom yang menyandikan protein imunomodulator, dan infiltrat sel imun yang menonjol ditemukan

pada batas perilesional kulit yang mengalami depigmentasi secara aktif.¹ Namun, penelitian-penelitian lain mendukung kelainan intrinsik melanosit dengan adaptasi melanosit yang buruk terhadap stres yang menyebabkan ketidakstabilan melanosit di lapisan basal, dan pelepasan sinyal bahaya yang penting untuk aktivasi sistem kekebalan.¹

Vitiligo adalah penyakit yang kompleks, yang menghubungkan faktor genetik dan lingkungan bersama dengan perubahan metabolisme dan kekebalan.¹ Abnormalitas yang menyebabkan gangguan regenerasi dan/atau proliferasi melanosit menunjukkan adanya defek primer melanosit.³ Namun, peran utama dari *silent* inflamasi dan autoimun dapat dibuktikan, khususnya selama fase progresif penyakit.⁴⁻⁹ Baik mekanisme imun maupun non-imun dalam isolasi tidak cukup menjelaskan semua bagian dari kelainan kulit yang kompleks ini, sehingga konvergensi gabungan faktor biokimia, lingkungan, dan imunologi pada pasien yang memiliki kecenderungan genetik telah diusulkan sebagai latar belakang untuk patofisiologi vitiligo.¹⁰ Dengan kemajuan terbaru dalam pemahaman tentang mekanisme imunitas, tidak hanya menunjukkan lebih dalam mengenai patofisiologi vitiligo, namun juga telah membuka perspektif yang menarik untuk strategi pengobatan yang inovatif.

2.2 Patogenesis dan Pendekatan Imunologis pada Vitiligo

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai patogenesis dan pendekatan imunologis pada vitiligo. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Studi literatur patogenesis dan pendekatan imunologis pada vitiligo

No	Peneliti	Penelitian
1.	Boniface, K., Seneschal, J., Picardo, M., & Taïeb, A., 2017	Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. <i>Clinical Reviews in Allergy & Immunology</i> , 54(1), 52–67.

No	Peneliti	Penelitian
2.	Boniface K, Taieb A, Seneschal J., 2016	New insights into immune mechanisms of vitiligo. <i>G Ital Dermatol Venereol</i> . 2016 Feb;151(1):44-54
3.	Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R <i>et al.</i> 2011	Immunopathogenesis of vitiligo. <i>Autoimmun Rev</i> 10: 762–765.
4.	Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE, 2013	Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. <i>Curr Opin Immunol</i> 25:676–682.
5.	Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM <i>et al.</i> 1993	Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. <i>Exp Dermatol</i> 2:145–153
6.	Hamidzadeh N, Ranjbar S, Ghanizadeh A, Parvizi MM, Jafari P, Handjani F., 2020	Evaluating prevalence of depression, anxiety and hopelessness in patients with vitiligo on an Iranian population. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020;18:20.
7.	Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA., 2017	Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Br J Dermatol</i> . 2017;177:708–18.
8.	Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, <i>et al.</i> , 2012	Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. <i>Pigment Cell Melanoma Res</i> . 2012 May;25(3):E1–13.
9.	Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, 2017	Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017 Jul; 77(1):1–13
10.	Bergqvista C, Ezzedine K., 2020.	Vitiligo: A Review. <i>Dermatology</i> 2020;236:571–592
11.	Lerner AB., 1959	Vitiligo. <i>J Invest Dermatol</i> . 1959;32:285–310.
12.	Manolache L, Benea V., 2007	Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2007;21:921–928.
13.	Malhotra, N., & Dytoc, M., 2013	The Pathogenesis of Vitiligo. <i>Journal of Cutaneous Medicine and Surgery</i> , 17(3), 153–172.
14.	Orecchia GE. Neural pathogenesis. In: Hann S, Nordlund J, editors., 2000	Vitiligo. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000
15.	Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Buttner G, Swanson N, Korner C, <i>et al.</i> , 1996	Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. <i>Arch Dermatol Res</i> 1996;288:14-8

No	Peneliti	Penelitian
16.	Iyengar B., 1989	Modulation of melanocytic activity by acetylcholine. <i>Acta Anat</i> 1989;136:139-41
17.	Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F., 1992	Catecholamines and vitiligo. <i>Pigment Cell Res</i> 1992;5:65-9
18.	Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A., 2003	Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. <i>Br J Dermatol</i> 2003; 148:95-101
19.	Khan R, Satyam A, Gupta S, <i>et al.</i> , 2009	Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. <i>Arch Dermatol Res</i> 2009;301: 731-7
20.	Denat, L., Kadekaro, A. L., Marrot, L., Leachman, S. A., & Abdel-Malek, Z. A., 2014	Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. <i>The Journal of Investigative Dermatology</i> , 134, 1512-1518
21.	Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeere H, Verhaeghe E, Speeckaert MM, van Geel N., 2018	Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2018 Jul;32(7):1089-1098
22.	Yu R, Broady R, Huang Y, <i>et al.</i> , 2012	Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. <i>PLoS One</i> . 2012;7:e51040
23.	Abdel-Malek, Z. A., Jordan, C., Ho, T., Upadhyay, P. R., Fleischer, A., & Hamzavi, I., 2020	The Enigma and Challenges of Vitiligo Pathophysiology and Treatment. <i>Pigment Cell & Melanoma Research</i> 2020;00:1-10.
24.	Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, <i>et al.</i> , 2014	CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. <i>Sci Transl Med</i> . 2014;6:223ra23
25.	Putri AI, Sawitri, Indramaya DM, Listiawan MY., 2019	Correlation of Vitiligo Area Scoring Index with the amount of CXCL 10 serum in vitiligo patient. <i>Journal of Pakistan Association of Dermatologists</i> . 2019; 29(3): 286-288
26.	Toosi S, Orlow SJ, Manga P, 2012	Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. <i>J Invest Dermatol</i> 132:2601- 2609

No	Peneliti	Penelitian
27.	Bastonini E, Kovacs D, Picardo M., 2016	Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. <i>Ann Dermatol.</i> 2016;28(3):279-289
28.	Listiawan, MY., 2017	MITF and S100 in Vitiligo. International Master Course on Aging Science (IMCAS). 2017
29.	Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W., 2019	Ekspresi <i>Microphthalmia Associated-Transcription Factor</i> (MITF) Dan Protein S100 Pada Vitiligo. MDVI Vol. 46. Edisi 1 Tahun 2019: 3-8
30.	Vaniary TIN, Listiawan MY, Murtiastutik D., 2020	Expression of Melan-A in Depigmented Skin of Vitiligo Patients. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology Vol. 32 / No. 1 / April 2020
31.	Kholy MA., 2016	Immunohistochemical expression of melan A and its relation to expression of CXCR3 in vitiligo lesions. <i>Al-Azhar Med J</i> 2016; 45(4): 921-30
32.	Nai GA, Miot LBD, Miot HA, Marques MEA., 2008	Immunohistochemistry for early diagnosis of vitiligo. <i>J Bras Patol Med Lab</i> 2008; 44(5): 367-373

Patogenesis vitiligo

Vitiligo adalah gangguan depigmentasi kulit inflamasi kronis yang cukup sering ditemui. Vitiligo muncul sebagai bercak putih, yang merupakan hasil dari hilangnya melanosit epidermal.² Sementara vitiligo tidak memengaruhi harapan hidup, ketidaksamaan warna kulit memiliki dampak serius pada kualitas hidup dan kondisi psikologis pasien, dengan tambahan adanya kondisi sosial yang berpengaruh, seperti sering mengalami stigmatisasi dan isolasi sosial, serta lebih rentan terhadap morbiditas psikiatri.^{11,12}

Vitiligo adalah kelainan multifaktorial yang ditandai dengan hilangnya melanosit fungsional.^{13,14} Berbagai mekanisme telah diungkapkan untuk mempelajari penghancuran melanosit pada vitiligo, yang termasuk mekanisme genetik, respons autoimun, stres oksidatif, pembentukan mediator inflamasi dan mekanisme pelepasan melanosit.¹⁵ Baik sistem imunitas *innate* maupun *adaptive* juga tampaknya terlibat dalam patogenesis vitiligo.¹⁵ Tak satu pun

dari teori yang diusulkan cukup untuk menjelaskan fenotipe vitiligo yang berbeda, dan kontribusi keseluruhan dari masing-masing proses ini masih diperdebatkan meskipun saat ini telah diketahui konsensus tentang sifat autoimun vitiligo.¹⁵ Beberapa mekanisme yang tergabung mungkin terlibat dalam hilangnya melanosit secara progresif yang terdiri dari serangan imunitas atau degenerasi dan pelepasan sel.¹⁵ Mekanisme penyebab yang sama mungkin tidak berlaku untuk semua kasus, dan mekanisme patogenetik yang berbeda mungkin bekerja sama (konvergensi atau teori terintegrasi), yang akhirnya mengarah pada hasil klinis yang sama.^{5,6,10}

Teori neurohumoral

Teori neural merupakan teori yang diungkapkan oleh Lerner berdasarkan fakta bahwa vitiligo segmental mengikuti jalannya dermatom dengan menunjukkan hiperhidrosis dan gangguan emosional.^{16,17} Teori tersebut menegaskan bahwa depigmentasi pada vitiligo merupakan hasil dari peningkatan pelepasan zat tertentu pada ujung saraf perifer di kulit (misalnya, melatonin) yang mencerahkan pigmen dan mengurangi pembentukan melanin baru.¹⁸ Disregulasi sistem saraf, baik pada tingkat lokal atau sistemik, dapat merusak melanosit pada vitiligo.¹⁹ Untuk mendukung hal ini, baik melanosit maupun saraf muncul dari sel *neural crest*, dan beberapa vitiligo bersifat segmental, mengikuti distribusi saraf, dan menunjukkan perubahan pada perspirasi dan perubahan struktur saraf.¹⁹

Lesi vitiligo juga dapat menunjukkan peningkatan kadar norepinefrin, dan penurunan aktivitas esterase asetilkolin parasimpatis. Peningkatan *neurotransmitter* dapat secara langsung menjadi sitotoksik ke sel, atau mungkin memiliki efek tidak langsung melalui vasokonstriksi lokal yang menyebabkan hipoksia dan kemudian menyebabkan *stress-generated hydrogen peroxide* (H₂O₂).²² Terdapat bukti bahwa disregulasi saraf ini bersifat sistemik dan vitiligo sering muncul selama periode stres yang meningkat.

Teori neural telah banyak diobservasi, namun mekanisme yang jelas masih belum ditetapkan.¹⁸ *Mental stress* dapat merangsang sekresi

katekolamin, yang dapat mengikat reseptor alfa di kulit dan pada mukosa arteriol, menyebabkan vasokonstriksi, hipoksia, dan produksi berlebih radikal oksigen yang menghancurkan melanosit, melalui stimulasi sumbu hipotalamus hipofisis-adrenal.²² Selain itu, mediator inflamasi neurogenik lain seperti *Neuropeptide Y* (NPY), *nerve growth factor* (NGF), dan reseptor NGF, juga dapat dipengaruhi oleh stres. Faktor-faktor ini diduga menghasilkan kerusakan melanosit melalui mekanisme inflamasi atau kekebalan sitotoksik secara langsung.¹⁸ Oleh karena itu, agen terapeutik yang mengurangi stres psikologis dan menghambat faktor neurogenik ini dapat dianggap sebagai terapi tambahan untuk vitiligo.¹⁸

Teori melanocytorrhagy

Pertama kali diungkapkan oleh Gauthier *et al.* teori ini menjelaskan patogenesis vitiligo *non-segmental* sebagai akibat dari *melanocytorrhagy*, atau *chronic detachment* dan hilangnya melanosit akibat perubahan respons melanosit terhadap gesekan atau jenis stres lainnya.²³ Teori ini mencoba untuk menyatukan beberapa aspek dari semua teori yang dibahas untuk membuat teori tunggal terintegrasi dari berbagai patogenesis vitiligo, menunjukkan bahwa jenis stres lainnya dapat mencakup katekolamin, *reactive oxygen species* (ROS), atau elemen autoimun.¹⁸

Teori yang diusung oleh Gauthier *et al.* menyatakan bahwa lepasnya melanosit secara kronis dan adhesi yang rusak bisa jadi akibat hilangnya dendrisitas dalam melanosit.²³ Dendrit melanosit diperlukan untuk transfer melanosom karena proses ini menghubungkan melanosit ke banyak keratinosit.²³ Gauthier *et al.* juga menegaskan bahwa dendrit mungkin berperan dalam adhesi melanosit dan berlabuh di dalam lapisan basal epidermis.²³ Retraksi dendrit umumnya dipahami sebagai langkah pertama sebelum pelepasan melanosit dan kematian sel.²³ Akibatnya, grup studi menyimpulkan bahwa oksiradikal atau katekolamin dapat menyebabkan hilangnya dendrit, sehingga memperparah hilangnya melanosit transepidermal yang disebabkan oleh fenomena isomorfik atau Koebner, yang pada akhirnya

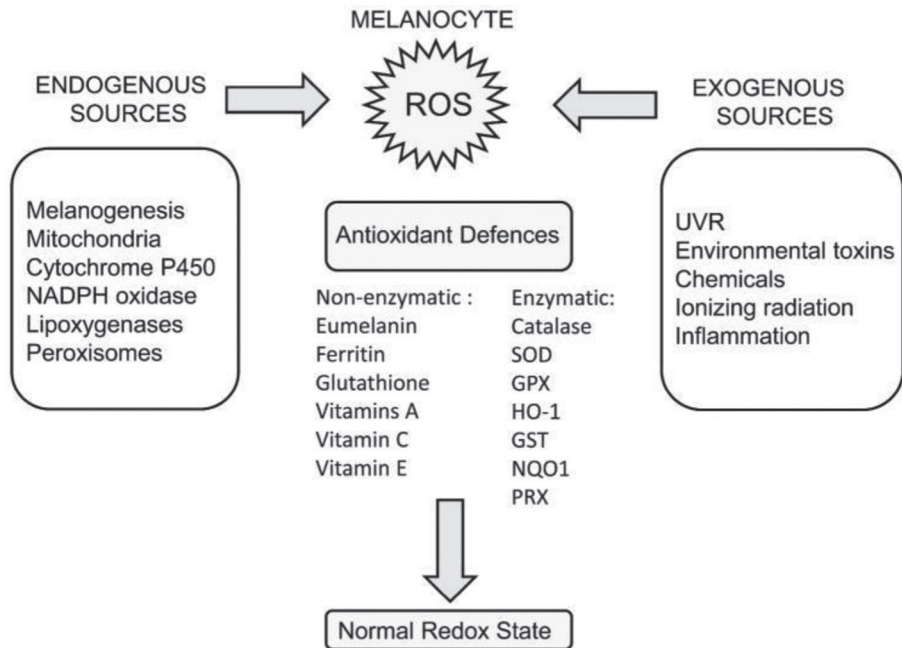
menghasilkan makula depigmentasi yang diamati pada vitiligo.²³ Teori *melanocytorrhagy* untuk patogenesis vitiligo mengambil sikap baru tentang bagaimana hilangnya melanosit terjadi dan upaya untuk menyatukan ide dari beberapa teori patogenesis. Namun, masih perlu banyak studi untuk mendukung teori ini.

Teori stres oksidatif

Teori ini menunjukkan bahwa pasien dengan vitiligo memiliki keadaan redoks yang tidak seimbang di kulit, mengakibatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebih, seperti contohnya hidrogen peroksida (H_2O_2). Peningkatan level ROS telah diamati pada kulit vitiligo lesional dan non-lesional.¹ Peningkatan produksi ROS oleh melanosit dapat disebabkan oleh tekanan eksternal, seperti paparan radiasi ultraviolet (UV) atau kerusakan kimiawi (monobenzon atau fenol lainnya), dan dapat pula disebabkan faktor endogen, seperti jalur metabolic.¹ Gangguan dan akumulasi ROS ini dapat memiliki efek toksik pada semua komponen sel (misalnya protein, lipid) dan berpotensi mengakibatkan kerusakan melanosit, menciptakan makula depigmentasi yang diamati pada vitiligo.²⁴

Terdapat bukti ekstensif untuk stres oksidatif menjadi penyebab utama hilangnya melanosit pada kulit vitiligo. Melanosit diketahui rentan terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh proses melanogenesis di dalam melanosom, yang melibatkan banyak reaksi oksidasi dan membutuhkan sintesis protein yang ekstensif dan pembangkitan energi yang tinggi melalui metabolisme di mitokondria.²⁵ Berdasarkan *systematic review* dan *meta-analysis* oleh Speeckaert *et al.* jalur oksidatif deregulasi jelas terlihat dengan peningkatan *superoxide dismutase* (SOD), penurunan *catalase* (CAT) dan peningkatan peroksidasi lipid.²⁶ Namun, hasil serupa juga diperoleh pada penyakit kulit inflamasi lainnya, seperti psoriasis, dermatitis atopi, lichen planus, dan urtikaria.²⁶ Hal ini menunjukkan bahwa fenomena oksidatif menyimpang yang diamati pada vitiligo tidak dapat dianggap sebagai penyakit spesifik, tetapi sesuai dengan ekspektasi gangguan kulit yang bersifat *immune-mediated*.²⁶ Stres oksidatif

dalam vitiligo kemungkinan besar memberikan efek pro-inflamasi dan memiliki kapasitas merusak melanosit *in vitro*.²⁶ Namun, masih belum jelas apakah proses ini mewakili faktor patologis pemicu atau pendorong unik yang berbeda dari gangguan kulit yang bersifat *immune-mediated* lainnya.²⁶



Gambar 2.1 Pembentukan ROS dengan berbagai langkah dalam jalur sintesis melanin.²⁵

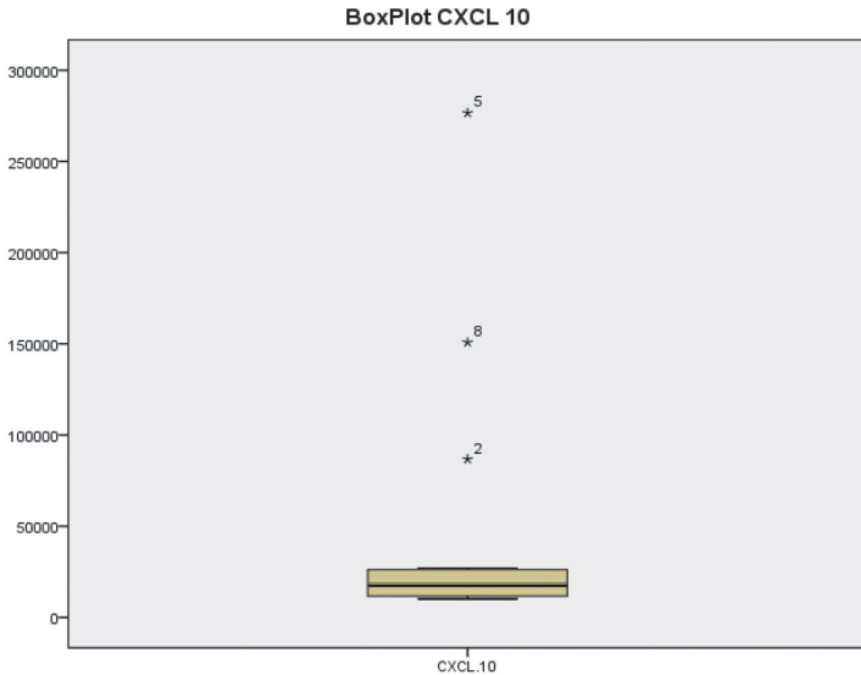
Pendekatan imunologis pada vitiligo

Fisiopatologi vitiligo sangat kompleks dan melibatkan banyak faktor kombinasi. Teori utama yang menjelaskan mengenai patogenesis vitiligo saat ini adalah teori autoimunitas. Salah satu korelasi paling jelas antara vitiligo dan autoimunitas adalah temuan bahwa pasien yang mengalami vitiligo sering pula mengalami penyakit autoimun secara bersamaan, termasuk penyakit tiroid autoimun, *alopecia areata*, *halo nevi*, dan penyakit Addison.

Studi melaporkan aktivasi *innate immunity* yang menyimpang pada kulit pasien vitiligo, termasuk perekrutan *natural killer cells* dan sel dendritik inflamasi, menunjukkan bahwa aktivasi *innate immunity* berperan dalam kelainan kulit ini.^{14,27} *Antigen-presenting cell* mungkin bermigrasi keluar dari kulit untuk mengeluarkan kelenjar getah bening serta menghadirkan antigen melanosit ke *T-cell* dan mengaktifkannya, sehingga berfungsi untuk menjembatani stres seluler dan respons *T-cell* adaptif.¹⁴ *Innate cell* mungkin juga secara lokal mengeluarkan sitokin yang merekrut dan mengaktifkan autoreaktif *T-cell*, yang kemudian langsung membunuh melanosit.¹⁴

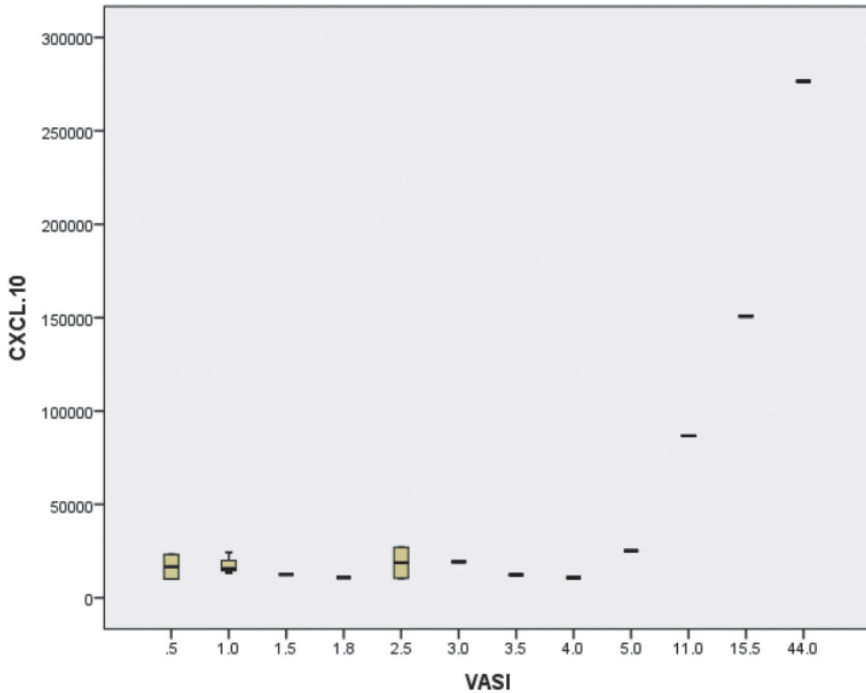
Kulit pada pasien vitiligo ditandai dengan peningkatan kadar ROS dan interferon- γ (INF- γ).²⁸ Keadaan pro-oksidan dari kulit yang mengalami vitiligo menyebabkan melanosit mengalami stres oksidatif, membuatnya rentan terhadap apoptosis, mengganggu lingkungan mikro dan produksi faktor parakrin oleh keratinosit epidermis juga fibroblas dermal.²⁸ Tingkat INF- γ yang tinggi menyebabkan peningkatan produksi CXCL9 dan CXCL10, terutama dari keratinosit, mengakibatkan perekrutan CD8+ *T-cell* patogen yang memicu kerusakan autoimun melanosit.²⁸ Kemokin CXCL10 yang diinduksi INF- γ dan reseptornya CXCR3, yang diekspresikan pada CD8+ *T-cell* autoreaktif dalam darah dan lesi kulit dari pasien dengan vitiligo, tampaknya penting untuk perekrutan *T-cell* pada vitiligo.^{14,29} Memblokir jalur ini dapat mencegah timbulnya vitiligo dan memundurkan perkembangan penyakit yang sudah ada pada model tikus, sehingga mengganggu jalur sitokin ini memungkinkan untuk terapi baru.^{14,29}

Berdasarkan kajian oleh Putri AI, Sawitri, Indramaya DM dan Listiawan MY, pada 16 pasien vitiligo, hasil pemeriksaan kadar serum CXCL 10 berkisar antara 10.121 pg/mL sampai dengan 276.545 pg/mL, dengan *mean* 45.570 pg/mL dan median 17.412 pg/mL. Dari uji *Shapiro Wilk* didapatkan nilai *Siq* sebesar 0,000 <0,05 yang berarti data CXCL 10 tidak berdistribusi normal. Dari *BoxPlot image* yang diketahui dari 16 data tersebut, 13 diantaranya memiliki rentang data yang pendek sedangkan terdapat 3 data menunjukkan data *outlier* yang memiliki nilai ekstrim dibandingkan dengan data lainnya. Pada penelitian ini median tingkat pasien vitiligo adalah 17.412 pg/mL.³⁰



Gambar 2.2 BoxPlot CXCL 10.³⁰

Kadar CXCL 10 serum dalam penelitian tersebut diukur menggunakan teknik ELISA *sandwich* dengan *kit* dari CXCL 10 *human* (Biolegend®). Batas minimum untuk level yang dapat dideteksi adalah 1,38 pg/mL. Hasil penelitian rata-rata kadar serum CXCL 10 berdasarkan distribusi *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) tertinggi adalah 44 dengan kadar 276.545 pg/mL. Uji Pearson digunakan untuk melihat hubungan VASI dengan CXCL 10, menyatakan terdapat korelasi jika nilai Sig <0,05. Dalam hal ini nilai Sig 0,000 <0,05 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara VASI dengan CXCL 10. Korelasi positif artinya jika nilai VASI tinggi maka nilai CXCL 10 juga tinggi dan sebaliknya.³⁰

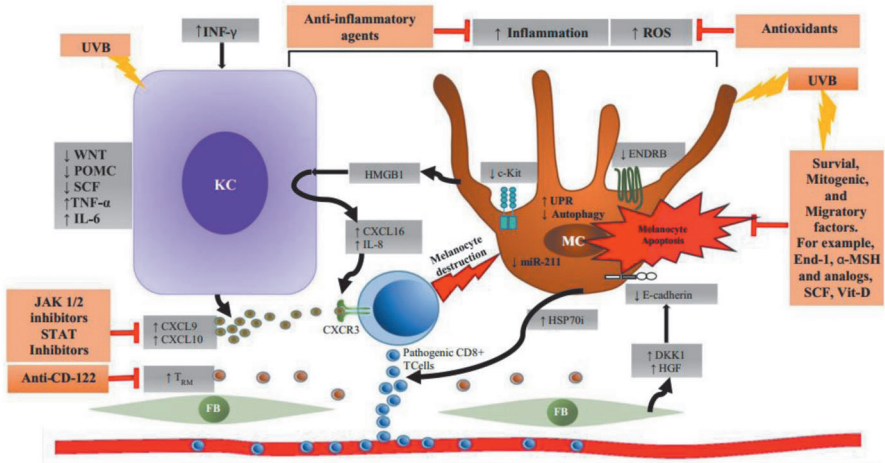


Gambar 2.3 Hubungan CXCL 10 dengan VASI.³⁰

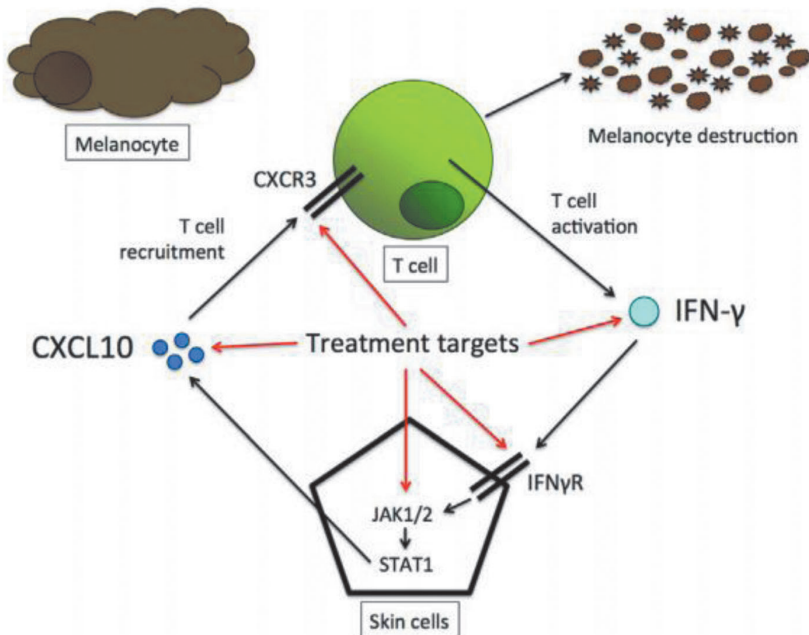
Selain implikasi terapeutiknya, kemampuan netralisasi CXCL 10 untuk meningkatkan repigmentasi pada model tikus pada penelitian yang dilakukan oleh Rashighi *et al.* mengungkapkan bahwa melanosit tikus mampu beregenerasi seperti pada vitiligo manusia, dan CXCL 10 diperlukan untuk mencegah regenerasi.²⁹ Kemampuan melanosit untuk beregenerasi dengan cepat setelah pengobatan menunjukkan adanya autoimunitas aktif pada kulit yang mengalami depigmentasi, yang dapat terganggu dengan pengobatan, termasuk netralisasi CXCL 10.²⁹ Masih tidak diketahui secara tepat bagaimana CXCL 10 mempertahankan depigmentasi pada vitiligo, meskipun salah satu peran fungsional untuk CXCL 10 seperti lokalisasi, kecepatan migrasi, interaksi sel dendritik, atau retensi jaringan mungkin penting untuk menjelaskannya.²⁹

Stres oksidatif menginduksi autoimunitas dengan meningkatkan pelepasan *Inducible heat shock protein 70* (HSP70i) dan protein *high-mobility group box 1* (HMB1) dari melanosit.²⁸ HMB1 mempromosikan sekresi CXCL 16 dan IL-8 dari keratinosit, dan baik HMB1 dan HSP70i meningkatkan perekrutan sel CD8+ *T-cell*.²⁸ Defek intrinsik pada melanosit, yang meliputi peningkatan *unfolded protein* (UPR), penurunan autofagi, dan penurunan kadar *Melanocyte-enriched* (miR-211), dan ekspresi c-kit protein serta *endothelin B receptor* (ENDBR), mengganggu homeostasis melanosit, dan mengganggu kelangsungan hidup protein-protein tersebut.²⁸

Gangguan jaringan parakrin di lingkungan mikro melanosit, dicontohkan dengan penurunan *Wingless-related integration site* (WNT), *Proopiomelanocortin* (POMC), *stem cell factor* (SCF), dan peningkatan produksi beberapa sitokin oleh keratinosit epidermal, dan peningkatan produksi Dickkopf-1 (DKK1) dan *hepatocyte growth factor* (HGF) oleh fibroblas dermal, yang selanjutnya meningkatkan kerentanan melanosit terhadap apoptosis dan memperburuk respons autoimun.²⁸ Terapi terkini untuk repigmentasi kulit pada pasien vitiligo bertujuan untuk menurunkan respons autoimun dengan menghambat jalur $\text{INF-}\gamma$ menggunakan penghambat *Janus Kinase 1 / 2* (JAK1/2) atau *signal transducer and activator of transcription* (STAT), mengurangi stres oksidatif menggunakan antioksidan dan mengurangi peradangan menggunakan agen anti-inflamasi, perekrutan melanoblas dari *stem cell niche* ke epidermis interfolikular oleh *narrow-band UVB*.²⁸ Untuk menjaga repigmentasi, *tissue-resident memory T cells* (TRM) ditargetkan oleh anti-CD-122.²⁸ Secara potensial, repigmentasi yang berhasil dapat dipertahankan dengan pengobatan faktor survival yang diketahui yang sintesisnya diperkuat oleh *narrow-band UVB*, seperti End-1, vitamin D β , dan α -MSH.²⁸ Faktor parakrin ini mengaktifkan beberapa jalur sinyal yang mengatur proliferasi, migrasi, adhesi, dan respons terhadap stres oksidatif.²⁸



Gambar 2.4 Etiologi, patogenesis, dan pendekatan terapi vitiligo.²⁸ MC = melanocyte; KC = keratinocyte; FB = fibroblast; vit-D = vitamin D.



Gambar 2.5 Diagram patogenesis dan target terapi vitiligo.¹⁴

Hipotesis autoimun untuk vitiligo sudah lama ada dan telah memberikan dasar bagi sejumlah besar desain dan studi eksperimental.¹⁸ Sistem imunitas yang kompleks, melibatkan mekanisme yang bersifat *cell-mediated* dan humoral, keduanya tampaknya memainkan beberapa peran yang akhirnya menimbulkan vitiligo.¹⁸ Mengidentifikasi jalur yang terlibat dalam reaksi imunitas pada vitiligo akan membantu memahami penyebab kelainan ini secara umum dan membuka jalan untuk mengembangkan terapi dengan target imunitas khusus.¹⁸

Abnormalitas intrinsik melanosit pada vitiligo

Kelainan intrinsik melanosit pada vitiligo didokumentasikan dengan adanya defek intrinsik pada kulit pasien vitiligo, seperti yang terdeteksi dalam biopsi klinis dan diamati dalam eksperimen yang menggunakan bahan kimia, seperti fenol, untuk menginduksi depigmentasi.²⁸ Melanosit pada vitiligo mungkin sebagai konsekuensi dari peningkatan stres oksidatif intraseluler, menunjukkan kelainan jalur transduksi sinyal yang kompatibel dengan kondisi fenotipe penuaan dini yang diinduksi stres.¹

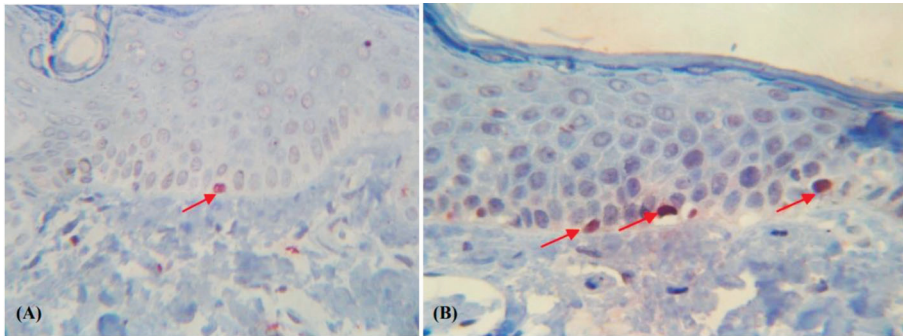
Selain itu, pengamatan terbaru menunjukkan bahwa paparan melanosit terhadap bahan kimia, seperti 4-TBP (*tertiary butyl phenol*) dan MBEH (*monobenzyl ether of hydroquinone*) yang diketahui memicu vitiligo, menginduksi gangguan *folding machinery* pada *endoplasmic reticulum* (ER), menyebabkan akumulasi protein yang belum matang dan menghasilkan aktivasi *unfolded protein response* (UPR).³¹ Aktivasi UPR menghasilkan atenuasi transien dari sintesis protein, peningkatan kapasitas untuk *protein trafficking* melalui ER, *protein folding transport*, dan peningkatan jalur protein degradatif, termasuk *ER-associated degradation* (ERAD) dan *autophagy*.¹ Jika mekanisme adaptif ini tidak dapat mengatasi defek *protein-folding*, seperti pada vitiligo, sel mengalami apoptosis.¹

Penurunan yang nyata pada ekspresi *c-kit*, reseptor untuk *stem cell factor* (SCF), dan *master regulator transcription factor* MITF (*Microphthalmia-associated transcription factor*), disertai dengan penurunan ringan pada

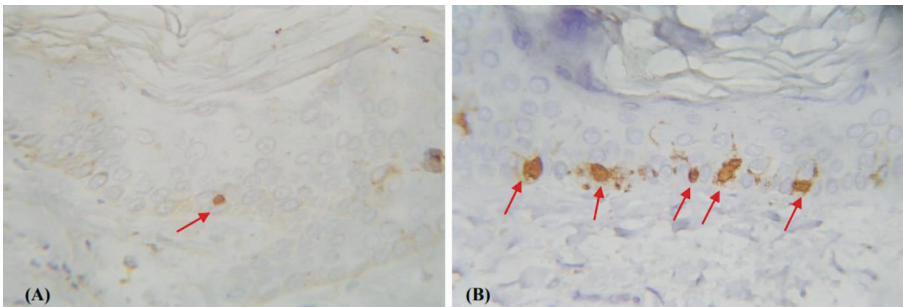
reseptor endotelin B, terdeteksi pada epidermis di tepi lesi vitiligo.³² Secara kolektif, perubahan ini diharapkan untuk menjamin *survival* dan proliferasi melanosit.²⁸ Dalam kajian oleh Listiawan MY, MITF merupakan gen *survival* dari melanosit, yang merupakan faktor kunci transkripsi protein melanogenik. MITF juga merupakan penanda melanosit baru yang dapat memberikan perkiraan jumlah melanosit dan mendeteksi fungsinya.³³ Pemeriksaan ekspresi MITF lebih akurat dan mudah diinterpretasikan, dengan adanya ekspresi MITF pada lesi marginal vitiligo, menunjukkan hilangnya melanosit dan perubahan melanosit.^{32,33}

Selain MITF, dalam kajian oleh Listiawan MY juga disebutkan terdapat penanda lain dari melanosit, yaitu S100.³³ S100 merupakan *calcium binding protein*, salah satu penanda melanosit yang paling umum digunakan.³³ S100 dapat menjadi penanda diferensiasi melanosit yang paling sensitif, dengan ciri-ciri pada kulit epidermis normal S100 ditemukan, sedangkan pada lesi sentral vitiligo, S100 cenderung sedikit atau bahkan tidak ditemukan.³³

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, dan Sandhika W yang membandingkan ekspresi MITF dan protein S100 kulit antara 18 pasien vitiligo dengan 10 pasien non-vitiligo, ditemukan pada kulit pasien non-vitiligo paling banyak ditemukan 15 ekspresi MITF dan paling sedikit tujuh ekspresi MITF.³⁴ Pada kulit pasien vitiligo, terdapat tiga pasien yang tidak memiliki ekspresi MITF sama sekali, dan paling banyak memiliki 2 ekspresi MITF.³⁴ Pada pemeriksaan imunohistokimia protein S100 kulit pasien non-vitiligo, paling banyak ditemukan 9 melanosit, dan paling sedikit 7 melanosit.³⁴ Pada kulit pasien vitiligo, terdapat 3 pasien yang tidak memiliki melanosit sama sekali, dan terdapat 2 pasien yang ditemukan bersamaan dengan tidak ditemukannya ekspresi MITF, sedangkan paling banyak ditemukan 3 melanosit.³⁴



Gambar 2.6 Ekspresi MITF pada kulit vitiligo (A) dan kulit non-vitiligo (B). Panah merah menunjukkan ekspresi MITF dalam satu lapang pandang, pembesaran 400x.³⁴

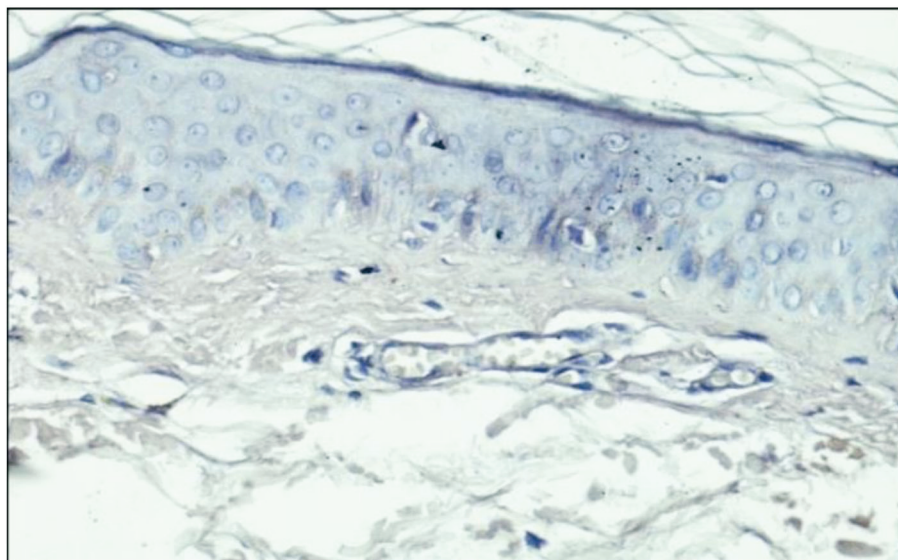


Gambar 2.7 Melanosit yang terdeteksi oleh protein S100 pada kulit vitiligo (A) dan kulit non-vitiligo (B). Panah merah menunjukkan melanosit dalam satu lapang pandang, pembesaran 400x.³⁴

Penelitian tersebut juga membandingkan secara statistik, didapatkan hasil adanya perbedaan yang bermakna antara ekspresi MITF pada kulit non vitiligo dan kulit vitiligo yang diukur dengan pewarnaan MITF pada 2 lapang pandang, $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Secara klinis terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi MITF pada kulit non-vitiligo dan kulit vitiligo, yang sesuai secara klinis maupun statistik. Dapat disimpulkan bahwa fungsi MITF dalam meregulasi melanosit berkurang pada pasien vitiligo.³⁴ Ekspresi S100 juga dilakukan perbandingan, dan didapatkan perbedaan yang bermakna antara jumlah melanosit kulit non-vitiligo dan kulit vitiligo yang diukur dengan

pewarnaan antibodi protein S100 pada 2 lapang pandang, $p < 0,001$ ($p < 0,05$) secara klinis terdapat perbedaan bermakna antara jumlah melanosit yang diperiksa dengan protein S100 pada kulit non-vitiligo dan kulit vitiligo.³⁴

Pada penelitian tersebut terlihat pada kulit non-vitiligo, ekspresi MITF lebih banyak dibandingkan jumlah melanosit yang dideteksi menggunakan protein S100. Hal ini menunjukkan bahwa untuk mendeteksi melanosit pada epidermis dibutuhkan faktor transkripsi utama pada awal diferensiasi melanosit yaitu ekspresi MITF. Penemuan ini menarik, karena protein S100 merupakan antibodi yang paling sering digunakan untuk mendeteksi melanosit hingga saat ini. Sebaliknya pada kulit vitiligo jumlah melanosit yang dideteksi oleh protein S100 lebih banyak dibandingkan dengan ekspresi MITF, yang menunjukkan pada pasien vitiligo melanosit masih dapat terdeteksi namun tidak semuanya berfungsi normal.³⁴



Gambar 2.8 Ekspresi Melan-A pada kulit pasien vitiligo yang mengalami depigmentasi.³⁵

Vitiligo adalah kelainan pigmentasi yang disebabkan oleh hilangnya melanosit. Penelitian yang dilakukan oleh Vaniary TIN, Listiawan MY,

Murtiastutik D memperlihatkan penanda lain, yaitu penurunan ekspresi Melan-A, antigen terkait melanoma yang dikenali oleh sel T sitotoksik autologous, pada kulit pasien vitiligo yang mengalami depigmentasi dapat menjadi salah satu penanda penting untuk mendeteksi melanosit.³⁵ Sel T yang ditemukan dalam vitiligo yang terinflamasi menunjukkan kekebalan seluler berperan dalam patogenesis vitiligo.³⁵ Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa penanda Melan-A lebih spesifik dan sensitif daripada penanda S-100 dan *Human Melanoma Black 45* (HMB-45).³⁵ Penanda S-100, yang mengidentifikasi protein S-100, bukanlah penanda spesifik karena adiposit, sel Schwann, dan sel mioepitel juga mengekspresikan penanda ini.³⁵ Penanda HMB-45, yang mengidentifikasi gp100, dianggap lebih spesifik daripada penanda S-100, tetapi tidak menunjukkan spesifitas absolut karena dapat juga diekspresikan oleh sel kelenjar keringat dan tumor nonmelanositik.³⁵ Berdasarkan respons imun seluler spesifik terhadap melanosit, penelitian terbaru menunjukkan sirkulasi sel limfosit T sitotoksik Melan-A pada sebagian besar pasien vitiligo.³⁵ Kholy pada tahun 2016 melaporkan bahwa Melan-A ditemukan pada peri-lesi kulit pasien vitiligo, dan ekspresi Melan-A pada pasien vitiligo ditemukan lebih kecil dibandingkan dengan kulit normal.³⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Vaniary TIN, Listiawan MY, Murtiastutik D pada 11 pasien vitiligo menunjukkan bahwa nilai rata-rata ekspresi Melan-A adalah 1 (1,02) dengan nilai minimum 0,00, nilai maksimum 3,00, dan nilai rata-rata 0,8. Penelitian ini juga menemukan bahwa ekspresi Melan-A di bawah rata-rata ditemukan pada 6 pasien (54,55%).³⁵ Penanda Melan-A, protein khusus untuk melanosit dan terkait dengan melanosom, diduga lebih baik dari HMB-45 untuk identifikasi melanosit, karena HMB-45 merupakan indikator ekspresi protein yang menunjukkan adanya melanosom pada tahap 1, 2, dan melanogenesis aktif.³⁵ Antibodi Melan-A lebih efektif untuk menentukan tidak adanya melanosit karena Melan-A menunjukkan ketiadaan atau penurunan pada kasus ini, selain itu penurunan volume sel dan tidak adanya dendrit, tampaknya menjadi penanda yang lebih baik untuk diagnosis vitiligo.^{35,37}

2.3 Kesimpulan

Vitiligo memiliki etiologi yang kompleks dan bervariasi dalam manifestasinya, perkembangannya, dan responsnya terhadap pengobatan. Vitiligo tidak hanya dalam manifestasi klinis dari makula depigmentasi tetapi juga penyakit pada seluruh kulit. Vitiligo telah didiagnosis dan dirawat selama ribuan tahun, namun, penemuan baru dalam patogenesis vitiligo dalam beberapa tahun terakhir menjanjikan untuk adanya tata laksana yang lebih tepat sasaran, efektif, dan aman bagi pasien yang menderita penyakit yang meskipun tidak menimbulkan mortalitas, namun berhubungan langsung dengan kondisi psikologis pasien.

2.4 Tindak Lanjut

Wawasan tentang patogenesis vitiligo telah mengungkapkan berbagai teori, termasuk peran respons imun pada vitiligo. Meskipun patogenesis vitiligo yang tepat masih tidak pasti, namun masing-masing teori ini kemungkinan berperan dalam patogenesis vitiligo. Pemahaman akan teori-teori tersebut akan membuka jalan bagi kemajuan terapeutik untuk kelainan kulit ini.

Referensi

1. Boniface, K., Seneschal, J., Picardo, M., Taïeb, A. 2017. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54(1), 52–67.
2. Boniface K, Taïeb A, Seneschal J. 2016. New insights into immune mechanisms of vitiligo. *G Ital Dermatol Venereol*. Feb;151(1):44-54.
3. Dell'anna ML, Picardo M. 2006. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Research*. 19:406–411.
4. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. 1996. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 148: 1219–1228

5. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, Ruiz-Argüelles A. 2011. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev.* 10(12):762-5.
6. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. 2013. *Curr Opin Immunol* 25:676–682.
7. Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y *et al.* 2014. Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. *J Dermatol Sci* 73:83–85.
8. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Cohen JA, Krueger JG. 2011. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 25;6(4):e18907.
9. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B *et al.* 2014. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 27:398–407
10. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM *et al.* 1993. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 2:145–153
11. Hamidzadeh N, Ranjbar S, Ghanizadeh A, Parvizi MM, Jafari P, Handjani F. 2020. Evaluating prevalence of depression, anxiety and hopelessness in patients with vitiligo on an Iranian population. *Health Qual Life Outcomes.* 18:20.
12. Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. 2017. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol.* 177:708–18.
13. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, *et al.* 2012. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* May ;25(3):E1–13.
14. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. 2017. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 77(1):1–13.
15. Bergqvista C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. 2020. *Dermatology* 236:571–592. DOI: 10.1159/000506103
16. Lerner AB. 1959. Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 32:285–310.

17. Manolache L, Benea V. 2007. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 21:921–928.
18. Malhotra, N., Dytoc, M. 2013. The Pathogenesis of Vitiligo. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(3), 153–172.
19. Orecchia GE. 2000. Neural pathogenesis. In: Hann S, Nordlund J, editors. *Vitiligo*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
20. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Buttner G, Swanson N, Korner C, et al. 1996. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 288:14-8.
21. Iyengar B. 1989. Modulation of melanocytic activity by acetylcholine. *Acta Anat* 136:139-41
22. Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. 1992. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 5:65-9
23. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. 2003. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 148:95-101.
24. Khan R, Satyam A, Gupta S, et al. 2009. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res* ;301: 731–7
25. Denat, L., Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, & Abdel-Malek ZA. 2014. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *The Journal of Investigative Dermatology*. 134; 1512–1518.
26. Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeere H, Verhaeghe E, Speeckaert MM, van Geel N. 2018. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(7):1089-1098
27. Yu R, Broady R, Huang Y, Wang Y, Yu J, Gao M, Levings M, Wei S, Zhang S, Xu A, Su M, Dutz J, Zhang X, Zhou Y. 2012. Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. *PLoS One*. 7(12):e51040.

28. Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, & Hamzavi I. 2020. The Enigma and Challenges of Vitiligo Pathophysiology and Treatment. *Pigment Cell & Melanoma Research* 00:1–10.
29. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, Zhou Y, Deng A, Hunter CA, Luster AD, Harris JE. 2014. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 6(223):223ra23
30. Putri AI, Sawitri, Indramaya DM, Listiawan MY. 2019. Correlation of Vitiligo Area Scoring Index with the amount of CXCL 10 serum in vitiligo patient. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 29(3): 286-288.
31. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. 2012. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol* 132:2601– 2609.
32. Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. 2016. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. *Ann Dermatol.* 28(3):279-289.
33. Listiawan MY. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). *International Master Course on Aging Science (IMCAS)*
34. Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W. 2019. Ekspresi Microphthalmia Associated-Transcription Factor (MITF) Dan Protein S100 Pada Vitiligo. *MDVI.* 46(1); 3-8
35. Vaniary TIN, Listiawan MY, Murtiastutik D. 2020. Expression of Melan-A in Depigmented Skin of Vitiligo Patients. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology.* April; 32 (1); 17-20
36. Kholy MA. Immunohistochemical expression of melan A and its relation to expression of CXCR3 in vitiligo lesions. *Al-Azhar Med J* 2016; 45(4): 921-30.
37. Nai GA, Miot LBD, Miot HA, Marques MEA. 2008. Immunohistochemistry for early diagnosis of vitiligo. *J Bras Patol Med Lab* 44(5): 367- 373.

3.1 Pendahuluan

Vitiligo adalah penyakit kulit inflamasi kronis yang disebabkan oleh hilangnya melanosit epidermis, yang secara klinis ditandai dengan makula atau bercak depigmentasi, yang dapat muncul kapan saja sepanjang usia.^{1,2,3} Prevalensi vitiligo berkisar kira-kira 0,5–1% dari seluruh populasi, dan hampir setengahnya timbul sebelum usia 20 tahun.³ Diperkirakan dari seluruh populasi tersebut, memiliki prevalensi sama antara laki-laki dan perempuan, dan tidak ada perbedaan tingkat kejadian menurut jenis kulit atau ras.^{4,5}

Vitiligo seringkali dianggap sebagai masalah kosmetik, namun dampaknya dapat menghancurkan secara psikologis, seringkali dengan beban yang cukup besar dalam kehidupan sehari-hari.⁶ Mekanisme hilangnya atau disfungsi melanosit masih belum jelas, namun terdapat teori dan hipotesis mengenai patogenesis seperti teori saraf, hipotesis autoimun, biokimia, molekuler, perubahan sel, teori virus, teori intrinsik, dan teori komposit.⁷ Hingga saat ini, teori autoimun atau seringkali disebut teori inflamasi menjadi hipotesis utama patogenesis vitiligo.⁸

Terdapat 3 tujuan yang diperlukan untuk perawatan optimal pasien vitiligo, yaitu menghentikan perkembangan penyakit, kemudian memungkinkan repigmentasi lengkap dari area lesi, serta mencegah kekambuhan.⁹ Beberapa modalitas pengobatan tersedia untuk kondisi kulit ini, termasuk modalitas medis konvensional, tindakan bedah, maupun penggunaan laser dan fototerapi, namun berbagai modalitas tersebut tidak menjamin hasil pengobatan yang benar-benar memuaskan.¹⁰ Meski masih

belum ada terapi terapeutik yang benar-benar mengatasi permasalahan kelainan kulit untuk vitiligo, namun berbagai pilihan terapi saat ini dapat mengarah pada perbaikan lesi vitiligo yang signifikan.⁹ Wawasan terbaru dan pemahaman mengenai patogenesis vitiligo, terutama dengan perkembangan teori imunitas pada vitiligo telah mengarah pada identifikasi beberapa target terapeutik dan pengembangan terapi bertarget yang saat ini sedang dipelajari dalam berbagai uji klinis.¹

3.2 Pilihan Terapi Vitiligo

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai fototerapi sebagai terapi vitiligo. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 3.1 Studi literatur pilihan terapi vitiligo

No.	Peneliti	Penelitian
1.	Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W., 2019	Ekspresi microphthalmia associated-transcription factor (mitf) dan protein s100 pada vitiligo. MDVI Vol. 46. Edisi 1 Tahun 2019: 3-8
2.	Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR., 2021	Vitiligo: an update on systemic treatments. Clinical and Experimental Dermatology. 2021;46(2); 248-258
3.	Kanwar aJ, Mahajan r, Parsad d., 2013	Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. J Cutan Med Surg. 2013;17:259–268.
4.	Lee d-Y, Kim c-r, lee J-H, Yang JM., 2010	Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: need for early treatment in vitiligo. J Dermatol. 2010;37:1057– 1059.
5.	Song X, Xu A, Pan W <i>et al.</i> , 2008	Minocycline protects melanocytes against H ₂ O ₂ -induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. Int J Mol Med 2008; 22: 9–16.
6.	Parsad d, Kanwar a., 2010	Oral minocycline in the treatment of vitiligo—a preliminary study. Dermatol Ther. 2010;23:305–307.

No. Peneliti	Penelitian
7. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R., 2014	Randomised controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline I patients with active vitiligo vulgaris. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol</i> 2014; 80: 29–35.
8. Siadat AH, Zeinali N, Iraj F <i>et al.</i> , 2014	Narrow-band ultraviolet B versus oral minocycline in treatment of unstable vitiligo: a prospective comparative trial. <i>Dermatol Res Pract</i> 2014; 2014: 240856.
9. Taneja A, Kumari A, Vyas K <i>et al.</i> , 2019	Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: an open-label, single-arm interventional study. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol</i> 2019; 85: 528–31.
10. Mutalik S, Shah S, Sidwadkar V, Khoja M., 2017	Efficacy of cyclosporine after autologous noncultured melanocyte transplantation in localized stable vitiligo—a pilot, open label, comparative study. <i>Dermatol Surg</i> 2017; 43: 1339–47.
11. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D., 2015	A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. <i>Dermatol Online J</i> 2015; 231: 286–90.
12. Lim HW, Grimes PE, Agbai O <i>et al.</i> , 2015	Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. <i>JAMA Dermatol</i> 2015; 151: 42–50
13. Passeron T., 2015	Indications and limitations of afamelanotide for treating vitiligo. <i>JAMA Dermatol</i> 2015; 151: 349–50.
14. Feily a, Baktash d, Mohebbipour a, Feily a., 2013	Potential advantages of simvastatin as a novel anti-vitiligo arsenal. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2013;17:1982–1983
15. Agarwal P, rashighi M, essien Ki, <i>et al.</i> , 2015	Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. <i>J Invest Dermatol.</i> 2015;135:1080–1088
16. Vanderweil SG, Amano S, Ko WC, <i>et al.</i> , 2017	A double-blind, placebo-controlled, phase-II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017;76(1):150-151.e3

No. Peneliti	Penelitian
17. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM <i>et al.</i> , 2014	CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. <i>Sci Transl Med</i> 2014; 6: 223ra23
18. Craiglow BG, King BA., 2015	Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. <i>JAMA Dermatol</i> 2015; 151: 1110–12.
19. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N <i>et al.</i> , 2016	Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). <i>J Am Acad Dermatol</i> 2016; 74: 370–1
20. Liu LY, Strassner JP, Refat MA <i>et al.</i> , 2017	Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2017; 77: 675–82
21. Garg BJ, saraswat a, Bhatia a, Katare oP., 2010	Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol.</i> 2010;76:231–238
22. Ho n, Pope e, Weinstein M, <i>et al.</i> , 2011	A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. <i>Br J Dermatol.</i> 2011;165:626–632
23. Köse o, arca e, Kurumlu Z., 2010	Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2010;21:133–139
24. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, <i>et al.</i> , 2017	Current and emerging treatments for vitiligo. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2017;77(1):17–29
25. Stinco G, Trevisan G, Buligan C, <i>et al.</i> , 2013	Narrow band-ultraviolet B versus clobetasol propionate foam in the treatment of vitiligo: a retrospective study. <i>Dermatol Ther.</i> 2013;3:95-105
26. Taieb A, Alomar A, Bohm M, <i>et al.</i> , 2013	Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. <i>Br J Dermatol.</i> 2013;168:5-19.
27. Listiawan, M.Y., 2017	Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). 2017. International Master Course on Aging Science (IMCAS)

No. Peneliti	Penelitian
28. Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, Le Duff F, Ortonne JP, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T., 2012	Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. <i>Br J Dermatol.</i> 2012 Jan;166(1):208-11
29. Li I, Wu Y, li I, <i>et al.</i> 2015	Triple combination treatment with fractional co2 laser plus topical betamethasone solution and narrowband ultraviolet B for refractory vitiligo: a prospective, randomized half-body, comparative study. <i>Dermatol Ther.</i> 2015.;28(3):131–134.
30. Shin J, lee Js, Hann s-K, oh sH., 2012	Combination treatment by 10 600 nm ablative fractional carbon dioxide laser and narrowband ultraviolet B in refractory nonsegmental vitiligo: a prospective, randomized half-body comparative study. <i>Br J Dermatol.</i> 2012;166:658-661
31. Vachiramon V, chaiyabutr c, rattanaumpawan P, Kanokrungees., 2016	Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas. <i>Lasers Surg Med.</i> 2016;48(2):197–202.
32. Wassef c, lombardi a, Khokher s, rao BK., 2013	Vitiligo surgical, laser, and alternative therapies: a review and case series. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2013;12:685–691
33. Mulekar sV, isedeh P., 2013	Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. <i>Br J Dermatol.</i> 2013;169(suppl 3):57–66.
34. Khodadadi I, shafieyan s, sotoudeh M, <i>et al.</i> , 2010	Intraepidermal injection of dissociated epidermal cell suspension improves vitiligo. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2010;302:593–599.
35. Feetham HJ, chan JI, Pandya ag., 2012	Characterization of clinical response in patients with vitiligo undergoing autologous epidermal punch grafting. <i>Dermatol Surg.</i> 2012;38(1):14–19
36. Migayron L, Boniface K, Seneschal J., 2020	Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2020 Dec;10(6):1185-1198

No. Peneliti	Penelitian
37. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N., 2017	Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. <i>J Clin Aesthet Dermatol.</i> 2017;10(1):15-28.
38. Passeron T., 2017	Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. <i>Dermatol Clin.</i> 2017 Apr;35(2):163-170. doi: 10.1016/j.det.2016.11.007.

Vitiligo adalah kelainan spesifik kulit yang didapat, dalam bentuk makula berwarna putih susu, berbatas tegas ditandai dengan hilangnya fungsi melanosit.¹¹ Tujuan utama terapi vitiligo adalah repigmentasi. Pengobatan andalan untuk vitiligo yang tidak stabil adalah agen topikal seperti kortikosteroid, *calcineurin inhibitor* dan fototerapi, dengan pembedahan disediakan untuk pasien dengan vitiligo stabil.¹² Pilihan pengobatan untuk pasien vitiligo terbatas, kurangnya efektivitas yang berkelanjutan, serta terutama didasarkan pada penggunaan agen immunosupresif *off-label*.¹ Namun, wawasan terbaru mengenai patogenesis imunitas pada vitiligo penyakit telah mengarah pada identifikasi beberapa target terapeutik dan pengembangan terapi bertarget yang saat ini sedang banyak dilakukan studi klinis.¹

Terapi Sistemik

Terdapat 3 tujuan dalam perawatan optimal pasien dengan vitiligo, yaitu yang pertama, menghentikan perkembangan penyakit, kemudian, memungkinkan repigmentasi lengkap area lesi, dan akhirnya, mencegah kekambuhan.⁹ Penatalaksanaan vitiligo memerlukan pendekatan terapeutik yang *personalized*, yakni setiap pasien memiliki kondisi yang berbeda dan mungkin memerlukan terapi yang berbeda pula sesuai dengan kondisinya.⁶ Selain itu, perlu konsultasi dan edukasi yang rinci dan berkelanjutan, karena sebagian besar pilihan terapi memakan waktu dan memerlukan tindak lanjut jangka panjang.⁶ Untuk menghentikan perkembangan penyakit, selain terapi UV, steroid sistemik telah dievaluasi sebagian besar dalam studi terbuka dan tampaknya memiliki pengaruh dalam menghentikan perkembangan

penyakit.⁸ Berikut adalah ulasan penggunaan beberapa terapi sistemik dalam manajemen vitiligo.

Steroid

Studi retrospektif menunjukkan bahwa kortikosteroid sistemik hingga 6 bulan dapat efektif dalam menghentikan perkembangan vitiligo yang tidak stabil.² Kortikosteroid sistemik umumnya digunakan pada kasus vitiligo yang berkembang secara progresif cepat untuk membantu stabilisasi penyakit.² Dalam sebuah penelitian retrospektif besar, Kanwar *et al.* menemukan bahwa *mini pulse therapy* deksametason oral dosis rendah (2,5 mg/hari dalam 2 hari berturut-turut per minggu) menghentikan vitiligo progresif pada 91,8 persen subjek dengan rata-rata $13,2 \pm 3,1$ minggu.¹³ Beberapa derajat repigmentasi diamati pada semua lesi dengan rata-rata $16,1 \pm 5,9$ minggu, dan kekambuhan terjadi pada 12,3 persen pasien dengan rata-rata $55,7 \pm 26,7$ minggu setelah pengobatan.¹³ Penelitian oleh Lee *et al.* juga melaporkan hasil yang menguntungkan dengan kombinasi immunosupresan topikal dan sistemik, termasuk dua pasien dengan non segmental vitiligo fokal yang mengalami remisi total dalam 2 sampai 3 bulan pengobatan dengan 0,03% tacrolimus topikal dan prednison oral (20 mg) setiap hari.¹⁴

Minosiklin

Selain penggunaan steroid, antibiotik oral minosiklin juga memiliki manfaat menjanjikan dalam pengobatan vitiligo.² Minosiklin memiliki sifat anti-inflamasi, imunomodulator, dan kemungkinan berperan dalam penghancuran radikal bebas.¹² Minosiklin diperkirakan dapat menyelamatkan melanosit dari kerusakan oksidatif *in vitro*.¹⁵

Sebuah *pleminary study* yang menilai manfaat oral minosiklin (100 mg setiap hari) pada vitiligo progresif yang menyebar perlahan menunjukkan penghentian awal perkembangan penyakit pada 91 persen (29/32) pasien dan penghentian progresi ulang pada 10 pasien setelah satu bulan.¹⁶ Temuan ini didukung oleh *prospective randomized study* yang melibatkan 50 pasien,

didapatkan hasil rata-rata aktivitas penyakit dan *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) berkurang pada pasien yang diberi minosiklin 100 mg/hari atau deksametason 2,5 mg dua kali seminggu, tanpa perbedaan signifikan dalam repigmentasi.¹⁷ Namun, dalam *prospective randomized comparative study*, *Narrow Band Ultra Violet B* (NB-UVB) terbukti secara statistik memiliki efektivitas lebih baik dan lebih baik dalam mencapai kestabilan penyakit daripada minosiklin 100 mg monoterapi sekali sehari untuk pengobatan vitiligo yang tidak stabil (stabilitas penyakit pada 76,1% pada kelompok NB-UVB vs 33,3% pada kelompok minosiklin).¹⁸ Bersama-sama, hal ini menunjukkan bahwa efektivitas minosiklin lebih rendah daripada fototerapi UVB untuk vitiligo.¹⁸ Namun, monoterapi minosiklin dapat membantu dan sebanding dengan pengobatan kortikosteroid *oral mini pulse* jika fototerapi tidak memungkinkan.¹⁸

Siklosporin

Dalam penelitian *case series* pasien yang diberikan siklosporin 3 mg/kg selama 12 minggu menunjukkan bahwa siklosporin dapat menghentikan perkembangan penyakit pada 61% pasien dan secara signifikan meningkatkan *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI).¹⁹ Sebuah studi *case control* menyarankan bahwa siklosporin yang diberikan setelah autologus *noncultured melanocyte transplantation* (NCMKT) pada vitiligo stabil memfasilitasi repigmentasi yang lebih lengkap tanpa halo perilesional khas yang sering terlihat pasca-NCMKT.²⁰ Dalam kasus ketika pasien tidak dapat dilakukan NB-UVB, siklosporin mungkin merupakan terapi tambahan yang berguna untuk perawatan bedah.¹²

Metotreksat

Metotreksat, dikenal karena penggunaannya dalam kondisi inflamasi dan imun, seperti psoriasis dan *inflammatory bowel disease*, juga telah dipelajari dalam mengobati vitiligo.² Sebuah penelitian *randomized open-label* dengan jumlah pasien yang diobservasi sebanyak 50 pasien menyatakan bahwa

penggunaan metotreksat oral dosis rendah 10 mg setiap minggu dengan terapi kortikosteroid *oral mini pulse* (deksametason 2,5 mg diminum dua kali seminggu) memiliki manfaat yang sama besar, sehubungan dengan jumlah pasien yang memperoleh lesi baru dan pengurangan dalam VASI.²¹ Berdasarkan studi tersebut, metotreksat bisa menjadi alternatif ketika kortikosteroid *oral mini pulse* dikontraindikasikan.^{12,21}

Afamelatonide

Afamelanotide adalah analog sintesis dari hormon perangsang melanosit, mengikat reseptor melanokortin-1, merangsang melanogenesis, dan telah digunakan sebagai adjuvan untuk meningkatkan respons terapeutik terhadap fototerapi UVB.²² Kombinasi NB-UVB dan afamelanotida cenderung mendorong diferensiasi dan proliferasi melanosit.¹² Dalam studi terbesar hingga saat ini dengan jumlah pasien sebanyak 55 pasien vitiligo, kombinasi implan afamelanotide 16 mg subkutan dan NB-UVB menghasilkan repigmentasi yang lebih terlihat secara klinis dibandingkan dengan monoterapi NB-UVB.²² Hal ini paling terlihat pada jenis kulit Fitzpatrick IV–VI, mungkin mendukung pengobatan dengan afamelanotide pada subkelompok pasien dengan vitiligo ini.²² Efek samping dari afamelanotide termasuk eritema, pruritus, mual, sakit kepala dan hiperpigmentasi pada kulit yang tidak terpengaruh.²² Sebuah penelitian *randomized controlled study* (RCT) yang dilaporkan pada pasien ras Asia Timur mengonfirmasi penurunan yang signifikan dalam VASI ketika menggunakan terapi implan afamelanotida subkutan 16 mg di atas plasebo bila dikombinasikan dengan NB-UVB.²³ Studi dosis-respons diperlukan untuk menetapkan rejimen pengobatan dan durasi pengobatan yang optimal, dan skor penilaian kualitas hidup diperlukan untuk memahami dampak pengobatan terhadap kepuasan pasien.²³ Meskipun kegunaan monoterapi afamelanotide belum sepenuhnya dieksplorasi, afamelanotide dikombinasikan dengan NB-UVB dapat meningkatkan efek terapeutik NB-UVB atau mengurangi dosis kumulatif NB-UVB yang diperlukan.²²

Statin

Statin, jenis terapi yang dikenal untuk mengatasi aterosklerosis, juga memiliki potensi pada pengobatan vitiligo karena aktivitas imunomodulatornya.² Statin menurunkan ekspresi berbagai molekul adhesi yang terlibat dalam respons imun seluler, serta MHC II dalam *antigen presenting cell* (APCs), reseptor kemokin sel T, dan sitokin inflamasi termasuk *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6) dan IL-2.² Statin juga memiliki sifat antioksidan, memblokir sintase oksida nitrat dan meningkatkan produksi penanda regulasi IL-12 dan TGF- β .²⁴ Data praklinis menunjukkan bahwa statin mencegah depigmentasi dengan menghentikan masuknya dan proliferasi sel T sitotoksik autoreaktif kulit dan dengan mengurangi produksi IFN- γ .²⁵ Berdasarkan temuan yang menjanjikan tersebut, dilakukan *randomized controlled trial* untuk mengevaluasi manfaat simvastatin 80 mg setiap hari pada pasien vitiligo dewasa, termasuk efeknya pada sel T sitotoksik autoreaktif yang bersirkulasi secara perifer, namun tidak ditemukan hasil yang signifikan.²⁶

Janus Kinase (JAK) Inhibitor

Studi kasus dan serial kasus memberikan hasil yang beragam mengenai manfaat JAK *inhibitor* sistemik sebagai tambahan untuk meningkatkan respons terhadap fototerapi pada vitiligo.²⁷ Interferon- γ (IFN- γ) diduga mendorong ekspresi dari *C-X-C-motif chemokine-10* (CXCL10) dalam keratinosit telah diusulkan sebagai perantara depigmentasi vitiligo.²⁷ Transduksi sinyal IFN- γ terjadi melalui JAK.²⁸ Oleh karena itu, diduga bahwa JAK inhibitor, seperti tofacitinib memblokir pensinyalan IFN- γ dan mengurangi ekspresi CXCL10, menghasilkan repigmentasi.²⁸

Sebuah studi dengan satu pasien vitiligo yang diobati dengan tofacitinib oral (hingga 5 mg/hari selama 5 bulan), hanya 5% dari total luas permukaan tubuh yang tetap mengalami depigmentasi.²⁸ Dalam penelitian lain, pasien dengan vitiligo yang dan alopecia areata yang diobati dengan ruxolitinib 20 mg dua kali sehari memiliki repigmentasi sementara yang signifikan,

yang kambuh setelah 12 minggu.²⁹ Namun, studi lain berupa rangkaian kasus dengan 10 pasien menunjukkan hasil yang kurang menggembarakan, dengan setengah dari pasien gagal merespons pengobatan tofacitinib sistemik, sementara sisanya menunjukkan repigmentasi terbatas pada lokasi yang *photoexposed*.³⁰ Beberapa penelitian telah mengemukakan bahwa repigmentasi menggunakan tofacitinib oral membutuhkan paparan cahaya bersamaan untuk membantu regenerasi melanosit.³⁰ Namun, penggunaan terapi membutuhkan biaya dan relatif sulit untuk mengakses, potensi efek samping berupa karsinogenisitas, dan hasil penelitian yang masih belum jelas menunjukkan bahwa penggunaan terapi ini tidak mungkin menjadi terapi sistemik utama untuk vitiligo dalam waktu dekat.³⁰

Terapi Topikal

Pengobatan vitiligo lini pertama mencakup kortikosteroid topikal *moderate-to-high strength* dan inhibitor kalsineurin, yang keduanya mengurangi respons imun seluler.³¹ Kortikosteroid topikal berguna untuk area kecil dan terlokalisasi, serta menjadi salah satu pengobatan standar emas untuk vitiligo, selain penggunaan NB-UVB.⁹ Beberapa penelitian yang membandingkan penggunaan steroid topikal dengan inhibitor kalsineurin telah menemukan steroid topikal (mometasone 0,1% atau clobetasol 0,05% setiap hari) memiliki efektivitas yang sama dengan inhibitor kalsineurin (tacrolimus 0,1% atau pimekrolimus 1,0% dua kali sehari), keduanya dengan tingkat reaksi obat yang dapat ditoleransi.^{32,33} Studi lain yang dilakukan oleh Kose *et al.* menunjukkan rata-rata tingkat repigmentasi 65% dengan mometasone dan 42% dengan pimekrolimus setelah tiga bulan pengobatan harian ($p = 0.154$).³³ Hal ini menyimpulkan bahwa pimekrolimus mungkin lebih disukai untuk vitiligo wajah terlokalisasi karena potensi atrofi kulit yang diinduksi steroid, telangiectasia, dan pembentukan striae.²

Saat memilih steroid topikal, lokasi lesi dan usia pasien harus dipertimbangkan.³⁴ Lesi pada tubuh dapat diobati dengan kortikosteroid ultrapoten atau poten, dan lokasi di wajah, leher, serta area *intertriginous*

dan lesi pada anak-anak harus diobati dengan kortikosteroid topikal potensi sedang atau inhibitor kalsineurin.³⁴ Rejimen yang mungkin termasuk aplikasi harian atau dua kali sehari dalam mode siklus dengan *days off* misalnya, 1 minggu terapi, kemudian 1 minggu libur, selama 6 bulan, atau aplikasi selama 5 hari berturut-turut diikuti dengan 2 hari *days off*.³⁵ Dalam praktiknya, rejimen ini tampaknya meminimalkan risiko efek samping, meskipun studi *evidence based* untuk mendukung hal ini masih kurang.³⁴

Penggunaan kortikosteroid potensi rendah tidak menunjukkan efek terapeutik sama sekali.⁹ Selain itu, penekanan pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dapat terjadi setelah aplikasi kortikosteroid topikal dengan jangka waktu panjang di area yang luas.⁹ Untuk meminimalisir timbulnya efek samping ini, dianjurkan untuk menggunakan steroid topikal pada area kulit yang terbatas untuk menghindari penggunaan yang berkepanjangan pada area sensitif, seperti lipatan wajah dan tubuh dan menggunakannya sekali sehari hanya selama 6 sampai 8 minggu diikuti dengan interval bebas pengobatan selama beberapa minggu karena atrofi kulit ringan yang diinduksi steroid dapat pulih kembali.⁹ Untuk meminimalkan efek samping, pengobatan harus dihentikan jika tidak ada perbaikan yang terlihat setelah 3 bulan.⁹

Dalam pedoman yang diterbitkan oleh kelompok *European Dermatology Forum*, penghambat kalsineurin topikal disarankan untuk digunakan dua kali sehari untuk lesi kepala dan leher sebagai pendekatan lini pertama.³⁶ Peringatan telah diberikan pada penggunaan jangka panjang tacrolimus karena teori risiko jangka panjang dapat menyebabkan kanker, meskipun keamanan dalam penggunaannya juga telah banyak diperhatikan.³⁶ Selain paparan terhadap fototerapi atau laser excimer yang diberikan secara medis, fotoproteksi harus didorong saat menggunakan imunosupresi topikal.³⁴ Saat menggunakan rejimen siklus untuk steroid topikal yang diuraikan di atas, penghambat kalsineurin dapat digunakan pada *days off* untuk memberikan pengobatan yang konsisten tanpa meningkatkan risiko efek samping.³⁴

Fototerapi

Terdapat 2 indikasi utama penggunaan fototerapi seluruh tubuh pada vitiligo, yaitu penyakit ekstensif (5–10% *body surface area* (BSA)) dan penyakit menyebar dengan cepat.³⁴ Namun, pasien dengan area keterlibatan yang lebih kecil dan aktivitas yang lebih sedikit mungkin juga memerlukan fototerapi dalam beberapa kasus karena efektivitasnya yang superior.³⁴ Semua intervensi medis, fisik dan dampak psikologis dari penyakit harus dipertimbangkan terhadap risiko pengobatan tertentu, yang biasanya mengharuskan dokter menyesuaikan strategi manajemen untuk setiap pasien.³⁴ Secara umum, pasien tidak boleh menggunakan obat topikal atau tabir surya sebelum terapi sinar *ultraviolet* (UV) untuk menghindari berkurangnya transmisi sinar UV ke kulit.³⁴ Pasien juga harus waspada terhadap perlindungan matahari untuk menghindari efek tambahan dari paparan sinar matahari saat menerima perawatan terapi sinar UV.³⁴

Berdasarkan kajian oleh Listiawan MY, hingga saat ini, fototerapi menggunakan *narrow band ultraviolet B* yang memiliki panjang gelombang 311 ± 2 nm merupakan terapi *gold standard* untuk vitiligo.³⁷ Penggunaan jenis fototerapi ini khususnya sesuai untuk vitiligo dengan yang area yang terpengaruh lebih dari 10–20%, memiliki efektivitas tinggi, dan efek samping minimal.³⁷ Efek samping jarang terjadi dibandingkan dengan penggunaan *Psoralen plus ultraviolet A light phototherapy* (PUVA), lebih efektif dibandingkan fototerapi lain, dengan nilai rekomendasi A dan *level of evidence I*.³⁷

Terapi Prosedural

Berbagai laser dan prosedur bedah juga telah dipelajari dalam manajemen terapi vitiligo. Tindakan bedah dapat ditawarkan sebagai pilihan terapi untuk pasien dengan vitiligo segmental dan pasien dengan vitiligo non segmental yang stabil setelah setidaknya satu tahun didokumentasikan tidak ada respon terhadap intervensi medis dan tidak adanya fenomena Koebner, karena koebnerisasi membatasi efikasi tindakan (khususnya untuk area tangan).^{6,8} Dalam kasus seleksi pra operasi yang ketat untuk stabilisasi penyakit pada

vitiligo, transplantasi seluler ditambah dengan terapi UV menghasilkan repigmentasi setidaknya 70% dari area yang dirawat.⁸ Sedangkan pada penggunaan laser, meskipun memiliki tingkat repigmentasi yang besar, toleransi terhadap terapi laser harus mempertimbangkan beberapa efek samping yang mungkin timbul dalam penggunaannya, termasuk nyeri, edema, penyembuhan tertunda, dan pembentukan bekas luka hipertrofik.³⁸

Erbium laser-assisted dermabrasion

Pada penelitian *randomized, intra-patient controlled study*, dengan 18 pasien pertama-tama dilakukan terapi *erbium laser-assisted dermabrasion* pada satu sisi (dilakukan secara acak), kemudian setelah 48 jam, *hydrocortisone 17-butyrate cream* dioleskan setiap hari selama tiga periode dalam 3 minggu, diikuti dengan interval bebas steroid 1 minggu, dan pengobatan NB-UVB dilakukan pada kedua sisi dua kali seminggu selama 12 minggu.³⁸ Hampir 50% lesi mencapai setidaknya 50% repigmentasi di sisi dermabrasi sementara hanya 4,2% pada penggunaan steroid topikal dan NB-UVB saja tanpa perawatan laser ($p < 0,0001$).³⁸ Meskipun tingkat repigmentasi yang lebih besar ditemukan pada kohort laser, toleransi terhadap terapi laser kira-kira setengahnya dari rejimen non-laser karena efek samping termasuk nyeri, edema, penyembuhan tertunda, dan pembentukan bekas luka hipertrofik.³⁸

Laser fractional CO₂

Laser *fractional CO₂*, awalnya dikembangkan untuk peremajaan jaringan dan *remodelling* bekas luka, juga telah dievaluasi dalam pengobatan vitiligo.³⁹ Dalam penelitian *randomized, intra-patient controlled trial* terhadap 10 pasien, terapi laser *fractional CO₂* diikuti oleh NB-UVB lebih efektif dalam mengobati *non-segmental* vitiligo daripada NB-UVB saja, berdasarkan penilaian semi-kuantitatif dan subyektif selama terapi lima bulan.⁴⁰ Penelitian oleh Vachirammon *et al.* berupa *prospective, randomized trial* yang membandingkan terapi NB-UVB, clobetasol, dan terapi laser *fractional CO₂* dengan NB-UVB serta clobetasol saja menunjukkan bahwa penambahan laser *fractional CO₂* ke

terapi konvensional di atas meningkatkan tingkat repigmentasi juga kepuasan pasien.⁴¹

Transplantasi Bedah

Perawatan bedah menawarkan beberapa hasil terbaik untuk vitiligo stabil, ketika lesi cenderung stabil dan fokal.³⁴ Berbagai teknik transplantasi seluler telah diteliti dalam vitiligo, termasuk *needling*, transplantasi keratinosit melanosit, *split-thickness grafts*, *autologous punch*, dan *suction blister grafts*.² Salah satu pilihan pembedahan yang paling tidak invasif adalah *needling*. *Needling* melibatkan relokasi selektif melanosit dari margin lesi vitiligo ke area depigmentasi terpusat untuk berfungsi sebagai reservoir untuk melanogenesis.² Penelitian kecil dengan jumlah pasien sebanyak 4–12 orang menilai manfaat *needling* telah melaporkan 10–100-persen (rata-rata = 61,36%) repigmentasi pada empat bulan.⁴²

Penelitian *systematic review* terbaru dari perawatan bedah untuk vitiligo menilai berbagai teknik *grafting* dan transplantasi seluler menemukan bahwa *split-thickness* dan *suction blister skin grafting* secara konsisten menghasilkan tingkat repigmentasi 80–90 persen.⁴³ *Suction blister grafting* melibatkan pemisahan iatrogenik epidermis dari dermis dan *harvest* berikutnya serta transplantasi epidermis yang *viable* ke tempat resipien yang dirawat dengan cara yang sama.² Dengan metode tersebut, ditemukan keberhasilan yang tinggi dan tingkat komplikasi yang rendah.² Teknik lain, disebut *non-cultured epidermal cell suspension* (nces) atau *melanocyte keratinocyte transplant* (MKtP), melibatkan *autologous skin graft* dan sampel darah, menyingkirkan sel-sel dari *dermo-epidermal junction* pada plasma pasien, dan mentransfer larutan ke situs penerima, yang secara mekanis atau termal telah mengalami dermabrasi.² Uji klinis menilai manfaat metode ini menunjukkan repigmentasi pada semua pasien dalam penelitian (> 76% [n = 4], 51-75% [n = 2], 26–50% [n = 2], 0–25% [n = 2]).⁴⁴ Metode bedah lain seperti *epidermal punch grafting*, yang memerlukan transplantasi kecil, sumbatan bulat dari kulit normal dan lemak subkutan ke lokasi resipien yang dipersiapkan dengan cara yang sama, juga

telah menghasilkan repigmentasi yang berhasil jauh melampaui batas *grafting*, terutama bila disertai dengan fototerapi.² Dalam studi *case series* retrospektif dengan 30 pasien, termasuk lebih dari 600 *grafts*, ditemukan 87 persen *graft survival* dengan setidaknya repigmentasi parsial di semua lokasi *graft* yang *viable* dalam jangka waktu terapi minimal 10 minggu.⁴⁵

Meskipun terapi bedah bisa efektif untuk vitiligo, khususnya vitiligo segmental dan fokal, keterbatasan tertentu menghalangi modalitas ini, karena modalitasnya membutuhkan biaya yang mahal dan waktu yang panjang, memerlukan pelatihan khusus, serta membutuhkan peralatan khusus untuk melakukan prosedur.² Selain itu, ukuran lesi juga harus dipertimbangkan pada prosedur *grafting* yang membutuhkan lesi berukuran kecil hingga sedang sementara transplantasi seluler biasanya dibatasi pada ukuran 250 cm² atau kurang.⁴³ Selain itu, kriteria pasien yang dipilih haruslah dengan kondisi vitiligo stabil.² Kriteria stabil pada vitiligo antara lain tidak memiliki lesi baru, tidak didapatkan peningkatan macula, serta tidak ditemui adanya koebner fenomenona.³⁷

3.3 Kesimpulan

Meskipun biasanya pengobatan pada vitiligo memerlukan jangka waktu yang panjang untuk menimbulkan respons, dan repigmentasi mungkin tidak selalu terjadi meskipun telah diberikan pengobatan secara intensif, berbagai tata laksana pilihan harus diberikan kepada pasien yang mencari pengobatan. Pendekatan 2 tujuan terapi yang menggabungkan stabilisasi penyakit dengan mengurangi kerusakan autoimun melanosit bersama dengan stimulasi regenerasi melanosit kemungkinan akan memberikan hasil terbaik. Status vitiligo saat ini sedang berubah dari masalah non-medis yang terabaikan menjadi tantangan besar pada *high end of modern translational medicine* dengan perspektif nyata untuk penyembuhan melalui pengembangan terapi-terapi terkini.

3.4 Tindak Lanjut

Meski kurangnya keberhasilan terapi-terapi sebelumnya seringkali menjadi alasan untuk pandangan pesimis mengenai pengobatan vitiligo, namun edukasi dan penetapan ekspektasi yang realistis, rencana perawatan yang komprehensif, *follow up* dengan fotografi pada setiap kunjungan, serta kerja sama yang baik antara pasien dan klinisi dapat dilakukan menghasilkan hasil yang sukses. Kemajuan terbaru dalam menentukan patogenesis penyakit telah membuka jalan untuk memberikan tata laksana terbaru yang komprehensif yang dapat menandai revolusi dalam pengobatan di masa depan.

Referensi

1. Migayron L, Boniface K, Seneschal J. 2020. Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Dec;10(6):1185-1198
2. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N. 2017. Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 10(1):15-28.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. 2011. Vitiligo: a comprehensive overview, part I: introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 65(3):473-491.
4. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. 2009. Case detection rates of vitiligo by gender and age. *Int J Dermatol* 48:328-9.
5. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. 2008. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 35:413-8
6. Bergqvista C, Ezzedine K. 2020. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 236:571–592. DOI: 10.1159/000506103
7. Lotti TM, Berti SF, Hercogova J, Huggins RH, Lee BW, Janniger CK, & Schwartz RA. 2012. Vitiligo: Recent insights and new therapeutic approaches. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*, 147(6), 637–647

8. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, & Taïeb A. 2017. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 54(1), 52–67. doi:10.1007/s12016-017-8622-7
9. Passeron T. 2017. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 35(2):163-170. doi: 10.1016/j.det.2016.11.007.
10. Agarwal K, Podder I, Kassir M, Vojvodic A, Schwartz RA, Wollina U, et al. 2020. Therapeutic options in vitiligo with special emphasis on immunomodulators: A comprehensive update with review of literature. *Dermatol Ther*. 33(2):e13215.
11. Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W. 2019. Ekspresi Microphthalmia Associated-Transcription Factor (Mitf) Dan Protein S100 Pada Vitiligo. *MDVI*. 46(1); 3-8
12. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. 2021. Vitiligo: an update on systemic treatments. *Clinical and Experimental Dermatology*. 46(2); 248-258
13. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. 2013. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 17:259–268.
14. Lee DY, Kim CR, Lee JH, Yang JM. 2010. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: need for early treatment in vitiligo. *J Dermatol*. 37:1057– 1059.
15. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, et al. 2008. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. Jul;22(1):9-16
16. Parsad D, Kanwar A. 2010. oral minocycline in the treatment of vitiligo—a preliminary study. *Dermatol Ther*. 23:305–307.
17. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. 2014. Randomised controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline I patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 80: 29–35.
18. Siadat AH, Zeinali N, Irajii F, Abtahi-Naeini B, Nilforoushzadeh MA, Jamshidi K, Khosravani P. 2014. Narrow-Band Ultraviolet B versus Oral Minocycline in Treatment of Unstable Vitiligo: A Prospective Comparative Trial. *Dermatol Res Pract*. 240856

19. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. 2019. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 85(5):528-531
20. Mutalik S, Shah S, Sidwadkar V, Khoja M. 2017. Efficacy of cyclosporine after autologous noncultured melanocyte transplantation in localized stable vitiligo—a pilot, open label, comparative study. *Dermatol Surg* 43: 1339–47.
21. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. 2015. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatol Online J* 231: 286–90.
22. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, Linkner RV, Lebwohl M. 2015. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 151(1):42-50.
23. Passeron T. 2015. Indications and limitations of afamelanotide for treating vitiligo. *JAMA Dermatol* 151: 349–50.
24. Feily A, Baktash D, Mohebbipour A, Feily A. 2013. Potential advantages of simvastatin as a novel anti-vitiligo arsenal. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 17:1982–1983
25. Agarwal P, Rashighi M, Essien KI, Richmond JM, Randall L, Pazoki-Toroudi H, Hunter CA, Harris JE. 2015. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 135(4):1080-1088.
26. Vanderweil SG, Amano S, Ko WC, Richmond JM, Kelley M, Senna MM, Pearson A, Chowdary S, Hartigan C, Barton B, Harris JE. 2017. A double-blind, placebo-controlled, phase-II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 76(1):150-151.e3.
27. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, Zhou Y, Deng A, Hunter CA, Luster AD, Harris JE. 2014. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 6(223):223ra23.
28. Craiglow BG, King BA. 2015. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 151: 1110–12.

29. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, Christiano AM, Mackay-Wiggan J. 2016. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol.* 74(2):370-1.
30. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. 2017. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 77(4):675-682.e1.
31. Garg BJ, Saraswat A, Bhatia A, Katare OP. 2010. Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 76:231–238.
32. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. 2011. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol.* 165(3):626-32.
33. Köse O, Arca E, Kurumlu Z. 2021. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat.* 21:133–139.
34. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. 2017. Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 77(1):17-29.
35. Stinco G, Trevisan G, Buligan C, Gregoraci G, De Marchi S, di Meo N, Patrone P. 2013. Narrow band-ultraviolet B versus clobetasol propionate foam in the treatment of vitiligo: a retrospective study. *Dermatol Ther.* 3(1):95-105.
36. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell’anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. 2013. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 168:5-19.
37. Listiawan MY. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). *International Master Course on Aging Science (IMCAS).*
38. Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, Le Duff F, Ortonne JP, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T. 2012. Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for

- treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. *Br J Dermatol.* 166(1):208-11
39. Li L, Wu Y, Li L, Sun Y, Qiu L, Gao XH, Chen HD. 2015. Triple combination treatment with fractional CO₂ laser plus topical betamethasone solution and narrowband ultraviolet B for refractory vitiligo: a prospective, randomized half-body, comparative study. *Dermatol Ther.* 28(3):131-4.
 40. Shin J, Lee JS, Hann SK, Oh SH. 2012. Combination treatment by 10 600 nm ablative fractional carbon dioxide laser and narrowband ultraviolet B in refractory nonsegmental vitiligo: a prospective, randomized half-body comparative study. *Br J Dermatol.* 166:658-661.
 41. Vachiramon V, Chaibabutr C, Rattanaumpawan P, Kanokkrungsee S. 2016. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas. *Lasers Surg Med.* 48(2):197–202.
 42. Wassef C, Lombardi A, Khokher S, Rao BK. 2013. Vitiligo surgical, laser, and alternative therapies: a review and case series. *J Drugs Dermatol.* 12:685–691
 43. Mulekar SV, Isedeh P. 2013. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol.* 169(suppl 3):57–66.
 44. Khodadadi L, Shafieyan S, Sotoudeh M, Dizaj AV, Shahverdi A, Aghdami N, Baharvand H. 2010. Intraepidermal injection of dissociated epidermal cell suspension improves vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 302(8):593-9
 45. Feetham HJ, Chan JL, Pandya AG. 2012. Characterization of clinical response in patients with vitiligo undergoing autologous epidermal punch grafting. *Dermatol Surg.* 38(1):14–19

4.1 Pendahuluan

Vitiligo adalah kelainan depigmentasi kulit yang didapat dan bersifat kronis, serta menyebabkan hilangnya melanosit di kulit dan mukosa. Tingkat prevalensi vitiligo yang dilaporkan sekitar 1–2% dari seluruh populasi.¹ Vitiligo adalah salah satu penyakit autoimun yang paling sering ditemui, dan depigmentasi dapat berkembang sepanjang hidup pada pasien, terutama dalam kasus *generalized vitiligo*.¹ Vitiligo memiliki dampak besar pada *self-esteem* dan kehidupan sosial, dan kualitas hidup pasien sering menjadi sangat terganggu dengan memiliki kelainan kulit ini.²

Fototerapi telah digunakan sebagai modalitas pengobatan utama untuk pasien dengan vitiligo. Fototerapi adalah teknik yang didasarkan pada penggunaan radiasi *ultraviolet* (UV) untuk mengobati berbagai penyakit kulit.³ Manfaat terapeutik fototerapi didasarkan pada beberapa keunggulan, yakni memiliki sifat anti inflamasi dan tindakan imunomodulator pada berbagai elemen sistem imun, dapat melakukan inhibisi sintesis DNA dan inhibisi proliferasi keratinosit, serta dapat mengurangi kolonisasi oleh *Staphylococcus aureus*.^{4,5} Berbagai bentuk fototerapi untuk vitiligo termasuk *broadband UVB* (BB-UVB), *narrowband UVB* (NB-UVB), *excimer light* dan laser *excimer*, dan *psoralen plus UVA* (PUVA).⁶

Secara historis, fototerapi pertama kali digunakan sebagai terapi vitiligo lebih dari 3500 tahun yang lalu di zaman Mesir kuno dan India, ketika penyembuh kuno menggunakan konsumsi atau aplikasi topikal ekstrak tumbuhan (*Ammi majus Linnaeus* di Mesir dan *Psoralea corylifolia Linnaeus*

di India) dalam kombinasi dengan sinar matahari untuk pengobatan “leukoderma”.⁷ Sejak pertengahan abad terakhir, PUVA atau fotokemoterapi telah menjadi bentuk fototerapi yang paling populer untuk pasien dengan vitiligo.⁸ Namun dalam beberapa tahun terakhir, secara bertahap digantikan oleh NB-UVB, yang telah dibuktikan dalam berbagai penelitian memiliki manfaat yang lebih besar dan lebih sedikit efek samping dibandingkan PUVA.⁶

Meski demikian, fototerapi menuntut pasien untuk pengobatan dalam jangka panjang, selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun dan terkadang masih memberikan hasil yang kurang memuaskan.⁹ Meski banyak digunakan, namun studi menunjukkan pada penggunaan fototerapi hanya ada sedikit konsistensi dalam dosis atau frekuensi yang memerlukan studi lebih lanjut.¹⁰ Dengan demikian, penatalaksanaan vitiligo cukup menantang, dan kepatuhan pasien serta pengetahuan klinisi sangat penting untuk perawatan fototerapi yang sukses.⁹

4.2 Fototerapi sebagai Terapi Vitiligo

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai fototerapi sebagai terapi vitiligo. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 4.1 Studi literatur fototerapi sebagai terapi vitiligo

No	Peneliti	Penelitian
1.	Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA., 2005	UVR, vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. <i>Photochem Photobiol</i> 2005;81(6):1267–75.
2.	Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, <i>et al.</i> , 1999	312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. <i>J Exp Med</i> 1999;189(4):711–8.
3.	Cui J, Shen LY, Wang GC., 1991	Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. <i>J Invest Dermatol</i> 1991;97(3):410–6.

No	Peneliti	Penelitian
4.	Wu CS, Yu CL, Wu CS, <i>et al.</i> , 2004	Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. <i>Exp Dermatol</i> 2004; 13(12):755–63
5.	Noborio R, Morita A., 2010	Preferential induction of endothelin-1 in a human epidermal equivalent model by narrow-band ultraviolet B light sources. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> 2010; 26(3):159–61.
6.	Lei TC, Vieira WD, Hearing VJ., 2002	In vitro migration of melanoblasts requires matrix metalloproteinase-2: implications to vitiligo therapy by photochemotherapy. <i>Pigment Cell Res</i> 2002;15(6):426–32.
7.	Bulat V, Situm M, Dediol I, <i>et al.</i> , 2011	The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. <i>Coll Antropol</i> 2011;35(Suppl 2):147–51
8.	Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, Lim HW, Pandya AG, Esmat SM., 2017	The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 May;76(5):879-888.
9.	Zubair R, Hamzavi IH., 2020	Phototherapy for Vitiligo. <i>Dermatol Clin.</i> 2020 Jan;38(1):55-62.
10.	Cabrera R, Hojman L, Recule F, <i>et al.</i> , 2018	Predictive model for response rate to narrowband ultraviolet B phototherapy in vitiligo: a retrospective cohort study of 579 patients. <i>Acta Derm Venereol</i> 2018; 98(3–4):416–20
11.	Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D., 2013	Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. <i>J Cutan Med Surg</i> 2013;17(4): 259–68
12.	Rath N, Kar H, Sabhnani S., 2008	An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad/narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol</i> 2008;74(4):357
13.	Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, <i>et al.</i> , 2017	Current and emerging treatments for vitiligo. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2017;77(1):17–29.
14.	Lim-Ong M, Leveriza RMS, Ong BET, <i>et al.</i> , 2005	Comparison between narrow-band UVB with topical corticosteroid and narrow-band UVB with placebo in the treatment of vitiligo: a randomized controlled trial. <i>J Phillipine Dermatol Soc</i> 2005;14:17–25

No	Peneliti	Penelitian
15.	Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al., 2015	Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. <i>JAMA Dermatol</i> 2015;151(1):42–50.
16.	Satyanarayan HS, Kanwar AJ, Parsad D, et al., 2013	Efficacy and tolerability of combined treatment with NB-UVB and topical tacrolimus versus NB-UVB alone in patients with vitiligo vulgaris: a randomized intra-individual open comparative trial. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol</i> 2013;79(4):525–7.
17.	Nordal EJ, Guleng GE, Ronnevig JR., 2011	Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2011;25(12): 1440–3
18.	Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, 2017	Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017 Jul; 77(1):1–13
19.	Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N., 2017	Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. <i>J Clin Aesthet Dermatol</i> . 2017;10(1):15-28.
20.	Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, Le Duff F, Ortonne JP, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T., 2012	Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. <i>Br J Dermatol</i> . 2012 Jan;166(1):208-11
21.	Vachiramon V, chaiyabutr c, rattanaumpawan P, Kanokkrungsee s., 2016	Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas. <i>Lasers Surg Med</i> . 2016;48(2):197–202
22.	Listiawan MY, Wardhani PH., 2018	Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. <i>Asia Derma</i>
23.	Listiawan, MY., 2017	Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). <i>International Master Course on Aging Science (IMCAS)</i>

No	Peneliti	Penelitian
24.	Darne´ S, Stewart LC, Farr PM, et al., 2014	Investigation of cutaneous photoadaptation to narrowband ultraviolet B. <i>Br J Dermatol</i> 2014;170(2):392–7.
25.	Yazdani Abyaneh M, Griffith RD, Falto-Aizpurua L, et al., 2014	Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2014;28(12):1610–22.
26.	Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, et al., 2014	Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/ personalized approaches for the vitiligo patient. <i>Exp Dermatol</i> 2014;23(4):219–23.
27.	Esmat, S., Hegazy, R. A., Shalaby, S., Chu-Sung Hu, S., & Lan, C.-C. E., 2017	Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. <i>Dermatologic Clinics</i> , 2017; 35(2), 171–192
28.	Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM., 2017	Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol.</i> 2017 Jul 1;153(7):666–674.
29.	Madigan LM, Al-Jamal M, Hamzavi I., 2016	Exploring the gaps in the evidence-based application of narrowband UVB for the treatment of vitiligo. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed.</i> 2016;32:66–80.

Mekanisme fototerapi dalam terapi vitiligo

Fototerapi NB-UVB adalah sinar polikromatik dengan panjang gelombang emisi puncak 311–313 nm. Mekanisme yang mendasari efek repigmentasi dari fototerapi NB-UVB dalam vitiligo belum sepenuhnya diketahui, meskipun beberapa studi teori mekanisme telah dilakukan. Vitiligo ditandai oleh 2 tahap, yaitu tahap aktif ketika terdapat kerusakan berkelanjutan melanosit oleh sel imunitas, dan tahap stabil, ketika lesi kulit depigmentasi tetap konstan dari waktu ke waktu.⁶ Pada tahap aktif vitiligo, mekanisme utama fototerapi NB-UVB dapat dijelaskan dengan tindakan imunomodulatornya. NB-UVB mungkin merangsang ekspresi epidermal interleukin-10, yang menginduksi diferensiasi limfosit T-regulator yang dapat menghambat aktivitas limfosit T.¹¹ Iradiasi NB-UVB juga telah terbukti menginduksi apoptosis sel T pada lesi kulit psoriasis, dan mekanisme tersebut diduga dapat terjadi juga pada kulit vitiligo.^{6,12}

Dalam stadium vitiligo yang stabil, efek repigmentasi utama dari NB-UVB mungkin disebabkan oleh stimulasi fungsi melanosit pada kulit perilesi atau melanosit yang belum matang pada folikel rambut.⁶ Efek ini dideskripsikan sebagai biostimulasi.⁶ Pada kulit lesi vitiligo, terjadi kehilangan selektif melanosit aktif di epidermis, sedangkan melanosit yang tidak aktif atau imatur di folikel rambut terhindar dari proses tersebut.⁶ Radiasi UV mendorong proliferasi dan migrasi melanosit yang terletak di kulit perilesional, dan meningkatkan aktivasi dan perkembangan fungsional melanosit yang belum matang di *outer sheet root* folikel rambut.¹³ Migrasi ke atas melanosit dari *outer sheet root* ke epidermis mengarah pada pembentukan pulau-pulau pigmentasi perifolikular yang sering diamati.⁶

Iradiasi NB-UVB dapat meningkatkan ekspresi endotelin1 dan *basic fibroblast growth factor* oleh keratinosit, yang pada gilirannya dapat meningkatkan proliferasi melanosit.¹⁴ Selain itu, iradiasi NB-UVB dapat menginduksi ekspresi *phosphorylated focal adhesion kinase* (FAK) dan aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP)-2 dalam melanosit, menyebabkan peningkatan migrasi melanosit.¹⁴ Oleh karena itu, fototerapi NB-UVB dapat meningkatkan repigmentasi vitiligo secara langsung dengan meningkatkan mobilitas melanosit dan secara tidak langsung dengan menginduksi faktor pertumbuhan terkait melanosit dari keratinosit.⁶ Dengan adanya perbedaan mekanisme aksi antara tahap aktif dan stabil dalam stadium vitiligo, Esmat *et al.* mengusulkan bahwa fluensi yang lebih tinggi dari NB-UVB mungkin diperlukan untuk stabilisasi stadium aktif dan dosis yang lebih rendah untuk repigmentasi (biostimulasi).⁶

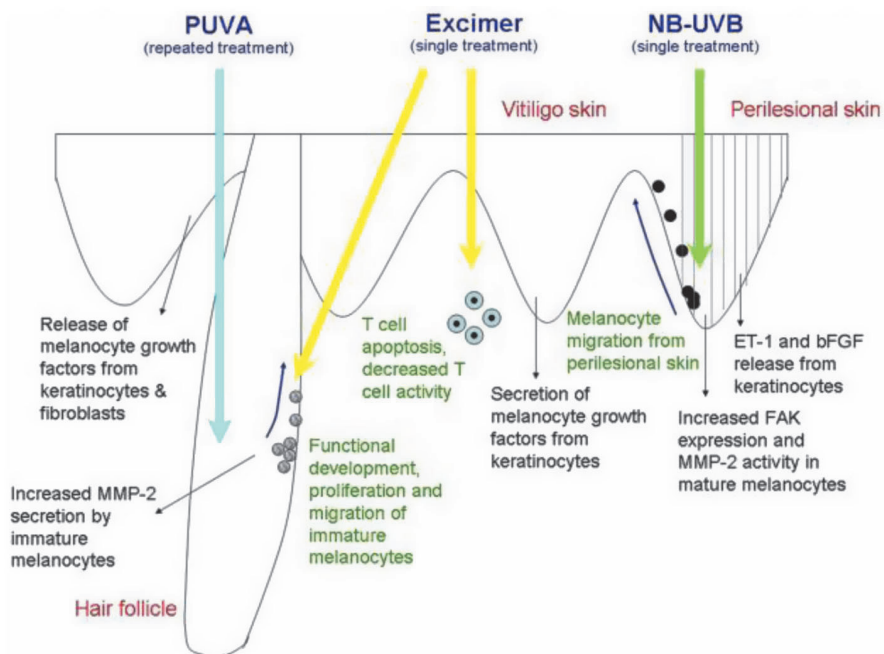
Selain NB-UVB, terdapat jenis lain fototerapi untuk vitiligo, yaitu laser *excimer*. Laser *excimer* memiliki panjang gelombang 308 nm dan dihasilkan menggunakan gas xenon dan klorin, memancarkan panjang gelombang monokromatik dan mampu memancarkan radiasi UVB pada radiasi tinggi.⁶ Mekanisme kerja untuk efek terapeutik laser *excimer* untuk vitiligo belum ditentukan secara pasti. Namun secara teoritis, laser *excimer* mungkin memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan NB-UVB, karena kedua sumber cahaya mengandung panjang gelombang yang serupa.⁶ Namun, laser

excimer memiliki gelombang monokromatik, koheren, dan cahaya berenergi tinggi, sedangkan NB-UVB terdiri dari cahaya polikromatik, tidak koheren dengan intensitas lebih rendah.⁶ Mekanisme yang diusulkan dari laser *excimer* dalam menginduksi repigmentasi vitiligo antara lain dapat menginduksi apoptosis limfosit T, meningkatkan migrasi dan proliferasi melanosit (dengan menginduksi sekresi endotelin-1 dari keratinosit).⁶

Lampu *excimer* monokromatik (lampu *excimer*) juga memancarkan cahaya dengan panjang gelombang 308 nm, dan telah terbukti efektif dalam mendorong repigmentasi lesi vitiligo.⁶ Lampu *excimer* memiliki bidang perawatan yang lebih besar dibandingkan dengan laser *excimer*, yang memungkinkan iradiasi area yang lebih luas dan waktu perawatan yang lebih singkat, dengan biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan perangkat laser.⁶ Mekanisme kerja lampu *excimer* monokromatik dalam pengobatan vitiligo juga belum diketahui secara pasti, namun sama dengan NB-UVB, lampu *excimer* mungkin memiliki efek imunomodulator, dengan menginduksi apoptosis limfosit-T. Selain itu, lampu *excimer* diduga dapat mendorong migrasi melanosit dan proliferasi (dengan merangsang *basic fibroblast growth factor* dan pelepasan endotelin-1 dari keratinosit), serta mendorong diferensiasi melanoblas.¹⁵

PUVA, atau dikenal sebagai fotokemoterapi, menjadi terapi utama untuk *generalized vitiligo* sejak tahun 1950-an hingga digantikan oleh NB-UVB.⁶ Dalam bentuk fototerapi, pertama-tama pasien akan diberikan fotosensitizer dan kemudian diberikan radiasi UVA (320–400 nm).⁶ Fotosensitizer yang paling sering digunakan adalah 8-methoxypsoralen (methoxsalen, 8-MOP), yang diminum 2 jam sebelum fototerapi, biasanya dengan dosis 0,6 mg/kg.⁶ Fototerapi PUVA diduga dapat menginduksi DNA *cross-linking*, merangsang pelepasan faktor pertumbuhan melanosit oleh keratinosit, menginduksi proliferasi melanosit, meningkatkan migrasi melanosit (dengan menginduksi sekresi MMP-2), merangsang melanogenesis, dan menurunkan ekspresi antigen terkait vitiligo pada membran sel melanosit.¹⁶ Selain itu, terapi dengan PUVA dapat menginduksi apoptosis limfosit, dan menginduksi diferensiasi limfosit regulasi-T dengan aktivitas supresor.¹⁷

Namun, studi lain menunjukkan bahwa iradiasi PUVA tidak menginduksi sekresi faktor pertumbuhan melanosit dari keratinosit, juga tidak mendorong migrasi melanosit pada pengobatan tunggal.⁶ Di sisi lain, setelah pengobatan PUVA oral untuk vitiligo, pasien yang menunjukkan tanda-tanda repigmentasi ditandai dengan tingkat faktor pertumbuhan melanosit serum yang lebih tinggi (termasuk *basic fibroblast growth factor*, *stem cell factor*, dan *hepatocyte growth factor*).⁶ Perbedaan temuan *in vitro* dan klinis mungkin disebabkan oleh durasi pengobatan yang lebih lama pada pasien yang menerima PUVA oral dibandingkan dengan NB-UVB, atau adanya jenis sel lain secara *in vivo*, seperti fibroblas yang dapat berkontribusi pada sekresi faktor pertumbuhan melanosit ini.⁶ Oleh karena itu, efek repigmentasi PUVA oral sebagian dapat dijelaskan oleh perubahan kadar serum faktor pertumbuhan melanosit setelah pengobatan jangka panjang.⁶



Gambar 4.1 Diagram skematik yang menunjukkan teori mekanisme dari berbagai bentuk fototerapi (PUVA, laser excimer atau lampu excimer, NB-UVB) dalam menginduksi repigmentasi pada vitiligo.⁶

Berdasarkan beberapa teori mekanisme berbagai jenis fototerapi vitiligo, mekanisme utama yang berperan dalam repigmentasi meliputi induksi apoptosis sel-T, pelepasan faktor pertumbuhan melanosit (seperti endotelin-1 dan *basic fibroblast growth factor* [bFGF]) dari keratinosit dan fibroblas, dan peningkatan sekresi MMP-2 oleh melanosit.⁶ Berbagai proses tersebut dapat menyebabkan proliferasi dan migrasi melanosit fungsional di kulit perilesional dan melanosit yang belum matang di folikel rambut seperti yang terlihat pada Gambar 4.1.

Pemberian terapi

NB-UVB telah menjadi terapi andalan secara luas untuk vitiligo karena manfaat dan profil efek samping yang menguntungkan. Meskipun telah banyak digunakan, Madigan *et al.* menunjukkan sedikit konsistensi dalam dosis atau frekuensi fototerapi NB-UVB dan beberapa area untuk diskusi lebih lanjut.¹⁰ Dengan adanya studi tersebut, mendorong studi oleh *Vitiligo Working Group* yang memuat rekomendasi dalam penggunaan fototerapi NB-UVB.¹⁸

Tabel 4.2 Rekomendasi terapi fototerapi oleh *Vitiligo Working Group* 2017.¹⁸

Indikator	Rekomendasi
Frekuensi pemberian terapi	<ul style="list-style-type: none"> • Optimal: 3 kali seminggu • Dapat diterima: 2 kali seminggu • <i>Level of evidence</i>: IIA
Protokol dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Mulai dosis pada 200 mJ / cm² terlepas dari jenis kulit konstitutif • Ditingkatkan 10-20% setiap <i>treatment</i> • Dosis tetap berdasarkan SPT adalah strategi dosis lain yang memperhitungkan perbedaan inheren dalam eritema minimal dari berbagai jenis kulit. • <i>Level of evidence</i>: IB
Dosis maksimal yang dapat diterima	<ul style="list-style-type: none"> • Wajah: 1500 mJ / cm² • Tubuh: 3000 mJ / cm² • <i>Level of evidence</i>: IV

Indikator	Rekomendasi
Jumlah <i>exposure</i> maksimum	<ul style="list-style-type: none"> • SPT IV-VI: Tidak ada Batasan • SPT I-III: Lebih banyak data tentang risiko keganasan kulit diperlukan sebelum rekomendasi dapat dibuat • <i>Level of evidence</i>: IV
Respons terapi NBUVB	<ul style="list-style-type: none"> • Kaji respons terapi setelah 18-36 <i>exposure</i> • Jumlah dosis minimum yang diperlukan untuk menentukan kurangnya respons: 48 <i>exposures</i> • Karena adanya respons yang lambat, eksposur ≥ 72 mungkin diperlukan untuk menentukan kurangnya respons terhadap fototerapi • <i>Level of evidence</i>: III
Penyesuaian dosis berdasarkan derajat eritema	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada eritema: tingkatkan dosis berikutnya 10-20% • Eritema merah muda asimtomatik: pertahankan pada dosis saat ini sampai eritema menghilang kemudian meningkat 10-20% • Eritema asimtomatik merah cerah: hentikan fototerapi sampai area yang terkena menjadi merah muda terang, kemudian lanjutkan Kembali ke dosis yang dapat ditoleransi • Gejala eritema (termasuk nyeri dan lepuh): hentikan fototerapi sampai kulit membaik dan eritema memudar menjadi merah muda terang, lalu lanjutkan pada dosis terakhir yang dapat ditoleransi • <i>Level of evidence</i>: IB
Penyesuaian dosis setelah dosis yang lewat	<ul style="list-style-type: none"> • 4-7 hari antara pengobatan: pertahankan dosis konstan • 8-14 hari antara pengobatan: kurangi dosis sebesar 25% • 15-21 hari antara pengobatan: kurangi dosis hingga 50% • Lebih dari 3 minggu antara pengobatan: mulai kembali dengan dosis awal • <i>Level of evidence</i>: IV
Kalibrasi perangkat atau penggantian bohlam	<ul style="list-style-type: none"> • Kurangi dosis sebanyak 10-20% • <i>Level of evidence</i>: IV

Indikator	Rekomendasi
<p><i>Outcome measure</i> untuk mengevaluasi respons terapi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fotografi serial untuk menetapkan tingkat keparahan dasar, stabilitas penyakit, dan respons terhadap pengobatan • Sistem penilaian yang tervalidasi, seperti VASI atau VETF, untuk mengukur tingkat respons • <i>Level of evidence: IB</i>
<p>Rekomendasi pasca perawatan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penerapan tabir surya • Menghindari sinar matahari • <i>Level of evidence: IV</i>
<p>Produk topikal sebelum fototerapi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hindari semua produk topikal selama 4 jam, kecuali <i>mineral oil</i> • <i>Mineral oil</i> dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi cahaya di area kulit yang kering dan menebal, seperti siku dan lutut • <i>Level of evidence: IV</i>
<p><i>Tapering</i> NBUVB setelah repigmentasi lengkap tercapai</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bulan pertama: fototerapi dua kali seminggu • Bulan kedua: fototerapi sekali seminggu • Bulan ketiga dan keempat: fototerapi dua minggu sekali • Setelah 4 bulan: hentikan fototerapi • <i>Level of evidence: IV</i>
<p>Follow up</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SPT I-III: <i>follow up</i> tahunan untuk pemeriksaan kulit tubuh total untuk memantau efek samping fototerapi, termasuk keganasan kulit • SPT IV-VI: tidak perlu kembali untuk pemantauan keamanan karena tidak ada laporan keganasan pada grup ini • Semua pasien: kembali setelah kambuh untuk pengobatan • <i>Level of evidence: IV</i>
<p>Usia minimum NBUVB pada anak-anak</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Usia minimum adalah ketika anak-anak dapat dengan berdiri sendiri dengan mata tertutup atau memakai kacamata • Biasanya saat sudah berusia sekitar 7-10 tahun, namun tergantung pada kondisi setiap anak • <i>Level of evidence: III</i>
<p>Pengobatan lesi kelopak mata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tutup mata selama perawatan, gunakan pita perekat jika perlu • <i>Level of evidence: III</i>

Indikator	Rekomendasi
Situs khusus	<ul style="list-style-type: none"> • Tutupi wajah selama fototerapi jika tidak terlibat • Melindungi alat kelamin pria • Lindungi areola wanita dengan tabir surya sebelum perawatan, terutama pada SPT I-III • <i>Level of evidence</i>: III
Perawatan kombinasi untuk stabilisasi	<ul style="list-style-type: none"> • Antioksidan oral • Perawatan topikal • Kortikosteroid <i>oral pulse</i> • <i>Level of evidence</i>: IB
Pengobatan perubahan kulit yang diinduksi NBUVB	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosis: minyak emolien atau <i>mineral oil</i> • Penebalan kulit: kortikosteroid topikal atau keratolitik • <i>Level of evidence</i>: IV

Level of evidence IA: metaanalisis dari *randomized controlled trials*
Level of evidence IB: setidaknya 1 *randomized controlled trial*
Level of evidence IIA: setidaknya 1 studi terkontrol tanpa randomisasi
Level of evidence IIB: setidaknya 1 jenis studi eksperimental
Level of evidence III: studi deskriptif noneksperimental, seperti studi komparatif, studi korelasi, dan studi *case-control*
Level of evidence IV: laporan komite ahli atau opini atau pengalaman klinis dari otoritas yang dihormati, atau keduanya

NBUVB, *Narrowband ultraviolet B light phototherapy*; SPT, *Fitzpatrick skin phototype*; VASI, *Vitiligo Area Scoring Index*; VETF, *Vitiligo European Task Force Assessment*

Sesi terapi NB-UVB biasanya dilakukan 2 atau 3 kali seminggu.¹⁹ Sesi terapi 3 kali seminggu memungkinkan induksi repigmentasi lebih cepat, sedangkan dosis yang lebih jarang mungkin lebih mudah untuk jadwal pasien dan pusat fototerapi.¹⁹ *Vitiligo Working Group* merekomendasikan dosis awal fototerapi 200 mJ/cm² dengan peningkatan dosis 10–20% tanpa adanya eritema.¹⁸ Jika didapatkan eritema merah cerah atau gejala, pengobatan harus dihentikan terlebih dahulu sampai eritema memudar, kemudian dosis terakhir yang dapat ditoleransi dapat dilanjutkan.¹⁸ Hingga saat ini, sulit untuk menentukan kapan seharusnya fototerapi dihentikan karena kegagalan pengobatan atau kurangnya respons.¹⁹ Beberapa pasien mungkin tidak merespons hingga lebih dari 72 *exposure*, sehingga penghentian yang dini

harus dihindari.¹⁸ Tidak ada cukup data untuk merekomendasikan jumlah maksimum *exposure* dan tidak jelas kapan fototerapi harus dihentikan.²⁰

Berdasarkan studi metaanalisis dan *systematic review* oleh Jung *et al.* fototerapi membutuhkan setidaknya 1 tahun untuk mencapai respons pengobatan yang maksimal, meskipun dari studi tersebut tidak dapat menentukan durasi pengobatan yang benar-benar sesuai.⁹ Misalnya, 56,8% mencapai respons *moderate* ($\geq 50\%$ repigmentasi) hingga 12 bulan fototerapi NBUVB, meskipun 62,1% pasien mencapai respons ringan ($\geq 25\%$ repigmentasi) dalam 3 bulan.⁹ Lebih lanjut, 37,4% pasien mencapai setidaknya respons sedang ($\geq 50\%$ repigmentasi) dalam 6 bulan setelah fototerapi NBUVB, dengan 35,7% mencapai respons yang jelas ($\geq 75\%$ repigmentasi) dalam 12 bulan.⁹ Durasi pengobatan yang lebih lama diasumsikan meningkatkan respons pengobatan.⁹ Namun, terdapat hasil mengecewakan yaitu 25,8% pasien dalam waktu 6 bulan dan 25,0% pasien dalam waktu 12 bulan tidak mencapai respons ringan (repigmentasi $\geq 25\%$) setelah fototerapi NBUVB.⁹ Sehingga, masih terdapat kemungkinan tidak adanya respons pengobatan, bahkan setelah menjalani fototerapi NBUVB 12 bulan.⁹ Namun berdasarkan studi, didapatkan teori bahwa durasi pengobatan 3 bulan tidak cukup untuk membedakan pasien yang tidak merespons dan yang memiliki respons pengobatan terlambat, karena 37,9% pasien tidak mencapai respons ringan dalam 3 bulan.⁹ Studi menunjukkan bahwa setidaknya 6 bulan pengobatan diperlukan untuk menentukan responsivitas terhadap fototerapi NBUVB.⁹ Dengan sifat terapi yang memiliki jangka panjang ini harus dijelaskan kepada pasien sebelum terapi dimulai.⁹

Kombinasi dengan terapi lain

Selama bertahun-tahun, beberapa kombinasi dalam terapi vitiligo telah disarankan, beberapa dengan efikasi yang terbukti, terkadang juga didapatkan hasil yang kontroversial, dan hasil lainnya terkadang tidak cukup dapat diterima.⁶ Penggunaan terapi kombinasi kemungkinan memungkinkan untuk dapat memberikan hasil dengan beberapa tujuan pengobatan.⁶ Berikut adalah

ulasan penggunaan kombinasi NB-UVB dengan berbagai terapi lain dalam manajemen terapi vitiligo.

Steroid

Steroid sistemik yang dikombinasikan dengan fototerapi adalah strategi umum untuk menghentikan perkembangan depigmentasi pada vitiligo aktif.¹⁹ Rejimen *Oral Mini Pulse* (OMP) deksametason dalam 2 hari berturut-turut dalam seminggu adalah pilihan untuk mencapai stabilitas sambil meminimalkan efek samping.²¹ Penggunaan steroid saja tidak mampu untuk menghasilkan repigmentasi. Mungkin steroid mampu menghentikan hilangnya melanosit, tetapi tanpa fototerapi tidak ada stimulus untuk penggantian melanosit.²² Pasien harus berhati-hati tentang efek samping kortikosteroid oral dan didorong untuk meningkatkan asupan vitamin D dan kalsium selama pengobatan.¹⁸

Steroid topikal juga populer digunakan pada vitiligo terlokalisasi awal.²³ Sebuah uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa kombinasi NB-UVB dan steroid topikal, clobetasol menghasilkan repigmentasi lebih awal daripada NB-UVB dan plasebo, meskipun ukuran lain seperti pigmentasi keseluruhan akhir hasilnya sebanding.²⁴

Afamelatonide

Afamelanotide adalah sintesis analog dari hormon perangsang melanosit peptida endogen.¹⁹ Hormon ini merangsang sintesis melanin dan proliferasi melanosit.¹⁹ Uji klinis acak membandingkan kombinasi NB-UVB dan afamelanotide dengan monoterapi NB-UVB.²⁵ Kelompok terapi kombinasi menerima 1 bulan fototerapi NB-UVB diikuti dengan 4 bulan NB-UVB dikombinasikan dengan implan afamelanotida subkutan bulanan.²⁵ Kombinasi terapi ini mencapai repigmentasi di wajah dan ekstremitas atas yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan NB-UVB saja.²⁵ Waktu rata-rata dimulainya repigmentasi di area tersebut juga 20 hari lebih awal pada kelompok terapi kombinasi.²⁵ Hasil ini bermakna

mengingat wajah dan ekstremitas atas adalah area kulit yang paling terbuka dan terlihat.¹⁹ Diperlukan lebih banyak penelitian untuk menemukan dosis dan frekuensi optimal pemberian afamelanotide, respons jangka panjang terhadap afamelanotide, dan efek afamelanotida pada pasien dengan fototipe kulit I dan II.¹⁹

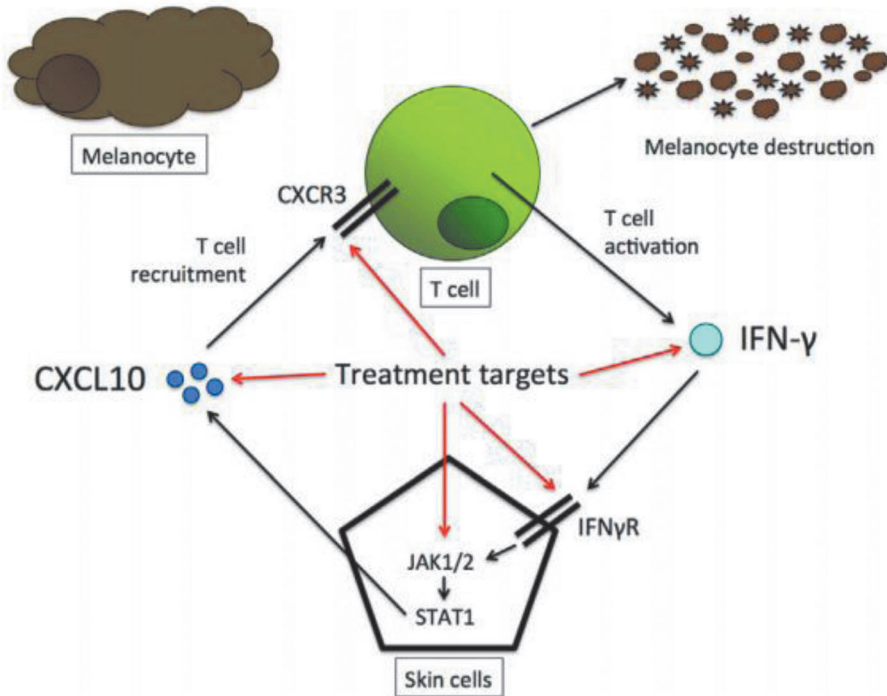
Topical calcineurin inhibitor (TCI)

Beberapa yang termasuk dalam golongan ini misalnya tacrolimus dan pimecrolimus.¹⁹ Obat-obat ini menghambat aktivasi dan proliferasi sel T dan menekan produksi sitokin proinflamasi, IFN- γ , IL-2, dan *tumor necrosis factor alpha*, yang biasanya digunakan pada dermatitis atopik, psoriasis, dan vitiligo, untuk menghindari efek penggunaan steroid jangka panjang.¹⁹ Beberapa penelitian yang menggabungkan tacrolimus topikal 0,1% dengan NB-UVB menunjukkan hasil yang bervariasi.¹⁹ Studi menunjukkan belum ada hasil signifikan mengenai penggunaan kombinasi ini lebih efektif dibandingkan plasebo topikal dan NB-UVB, meskipun hal ini mungkin disebabkan oleh ukuran sampel yang lebih sedikit dari 15 pasien atau desain penelitian yang kurang kuat.²⁶ Studi lain melaporkan penelitian *randomized controlled trial* dengan 27 dari 40 pasien memiliki repigmentasi yang lebih baik pada penggunaan kombinasi tacrolimus topikal 0,1% dan NB-UVB dibandingkan dengan plasebo dan NB-UVB, yang mencapai signifikansi ($P=0,005$).²⁷ Secara keseluruhan, kombinasi TCI dengan NB-UVB memiliki hasil yang bervariasi dan kemungkinannya untuk memberikan hasil yang lebih efektif dibandingkan penggunaan NB-UVB saja masih dipertanyakan.¹⁹ Selain itu, keamanan jangka panjang dari kombinasi ini juga belum ditetapkan.¹⁹

Janus Kinase Inhibitor (JAK inhibitor)

Jalur JAK-STAT terlibat dalam sinyal IFN- γ , yang merupakan elemen utama patogenesis vitiligo.¹⁹ Dari jalur terapi ini, yang paling umum digunakan adalah jalur terapi *inhibitor* JAK1/3, tofacitinib, dan *inhibitor* JAK1/2, ruxolitinib.¹⁹ Dalam serangkaian kasus, pasien yang diterapi dengan

tofacitinib mengalami repigmentasi hanya di area yang terpapar sinar matahari atau area yang menjalani fototerapi NB-UVB.¹⁹ Hasil ini mendukung model yang menunjukkan JAK *Inhibitor* menekan peradangan dan autoimunitas, sedangkan dosis rendah NB-UVB cukup untuk merangsang melanosit.^{19,28}



Gambar 4.2 Target terapi vitiligo.²⁸

Erbium laser-assisted dermabrasion

Berbagai laser dan prosedur pembedahan telah dipelajari dalam terapi vitiligo.²⁹ Salah satu studi membandingkan efektivitas *erbium laser-assisted dermabrasion* pada penelitian *randomized, intra-patient controlled study*, dengan 18 pasien pertama-tama dilakukan terapi *erbium laser-assisted dermabrasion* pada satu sisi (dilakukan secara acak).³⁰ Setelah 48 jam, *hydrocortisone 17-butyrate cream* dioleskan setiap hari selama tiga periode dalam 3 minggu,

diikuti dengan interval bebas steroid 1 minggu, dan pengobatan NB-UVB dilakukan pada kedua sisi dua kali seminggu selama 12 minggu.³⁰ Hampir 50% lesi mencapai setidaknya 50% repigmentasi di sisi dermabradi sementara hanya 4,2% pada penggunaan steroid topikal dan NB-UVB saja tanpa perawatan laser ($p < 0,0001$).³⁰ Meskipun tingkat repigmentasi yang lebih besar ditemukan pada kohort laser, toleransi terhadap terapi laser kira-kira setengahnya dari rejimen non-laser karena efek samping termasuk nyeri, edema, penyembuhan tertunda, dan pembentukan bekas luka hipertrofik.³⁰

Laser *fractional* CO₂

Laser *fractional* CO₂ awalnya dikembangkan untuk peremajaan jaringan kulit dan *scar remodelling*, kini juga diteliti manfaatnya dalam pengobatan vitiligo.²⁹ Dalam studi yang dilakukan oleh Vachirammon *et al.* berupa *prospective, randomized trial* yang membandingkan terapi NB-UVB, clobetasol, dan terapi laser *fractional* CO₂ dengan NB-UVB dan clobetasol saja menunjukkan bahwa menambahkan pengobatan laser *fractional* CO₂ ke dalam terapi konvensional meningkatkan tingkat repigmentasi serta kepuasan pasien.³¹

Kesulitan dalam pengobatan

Berdasarkan kajian oleh Listiawan MY dan Wardhani PH, hingga saat ini, NB-UVB merupakan pilihan terapi yang paling efektif dan aman untuk vitiligo.³² Terapi vitiligo yang berlangsung dalam jangka panjang ini memiliki beberapa kendala dan memberikan hasil yang kurang memuaskan.³² Namun, NB-UVB cenderung menimbulkan sedikit atau tidak ada efek samping dengan potensi manfaat yang besar, sehingga masih menjadi terapi pilihan terbaik untuk merawat pasien dengan vitiligo.³²

Tujuan utama terapi vitiligo adalah menimbulkan repigmentasi.³³ Secara subjektif, evaluasi terapi hanya berdasarkan evaluasi repigmentasi klinis oleh klinisi. Namun, hasil subjektif ini seringkali membingungkan karena tidak memiliki patokan atau standar tertentu. Secara objektif, evaluasi terapi dapat

dilakukan dengan menilai jumlah melanosit dan fungsi melanosit, untuk memberikan hasil yang lebih akurat.³²

Dalam kajian yang dilakukan oleh Listiawan MY, penggunaan NB-UVB dengan tujuan repigmentasi merupakan terapi pilihan utama pada vitiligo dengan area yang terpengaruh lebih dari 10–20%.³³ Penilaian stabilitas vitiligo tercapai jika memenuhi beberapa kriteria, yaitu tidak didapatkan lesi baru, tidak didapatkan efloresensi makula yang meningkat, dan tidak ditemui adanya *Koebner phenomena*.³³ Namun dalam penggunaan NB-UVB sebagai terapi vitiligo, terdapat beberapa kesulitan yang mungkin terjadi, seperti terhalangnya repigmentasi, kegagalan repigmentasi, lesi baru berkembang selama terapi, ketidakpatuhan terapi, perubahan warna kulit, dan timbulnya eritema.⁶

Terhalangnya repigmentasi

Dalam beberapa kasus, hasil baik telah tercapai, namun kemudian tanpa kemajuan repigmentasi lebih lanjut. Hal ini mungkin disebabkan penebalan epidermis pada kulit lesi, diamati secara klinis sebagai likenifikasi dan sedikit perubahan kulit menjadi lebih kasar.⁶ Kemungkinan dapat terjadi foto adaptasi, yaitu kemampuan kulit untuk bertahan dengan dosis radiasi UV yang meningkat dengan paparan berulang selama proses fototerapi.³⁴ Ketika hal ini terjadi, sesi terapi ini sebaiknya dihentikan dan dilanjutkan penggunaan steroid topikal atau intralesi sampai tanda tersebut hilang dengan evaluasi palpasi kulit untuk menilai kelenturan kulit.⁶

Kegagalan repigmentasi

Dalam beberapa situasi, lesi dengan prognosis yang baik terkadang mengalami kegagalan untuk repigmentasi. Memeriksa kalibrasi peralatan fototerapi, posisi pasien, dan pemaparan lesi yang tepat ke sumber fototerapi harus menjadi salah satu langkah utama untuk memastikan pemberian dosis yang diinginkan secara akurat.⁶ Kombinasi terapi selalu disarankan untuk menjadi pertimbangan terapi sekunder.³⁵

Lesi baru berkembang selama pengobatan

Mempertimbangkan ulang rencana stabilisasi dan percobaan mengontrol faktor pencetus, seperti stres psikogenik, trauma, dan *sunburn*, adalah langkah-langkah penting dalam terapi vitiligo.^{6,36} Kehilangan pigmen yang terus-menerus meskipun telah diusahakan untuk melakukan hal-hal yang sebelumnya telah disebutkan harus meningkatkan kecurigaan adanya *photo koebnerization*, dan kemungkinan rangkaian terapi ini tidak tepat untuk pasien tersebut.

Kegagalan kepatuhan

Perawatan vitiligo yang berhasil secara langsung berkaitan dengan kepatuhan pasien. Lama pengobatan vitiligo yang berlangsung dalam jangka panjang harus benar-benar diinformasikan secara jelas kepada pasien sedari awal untuk menetapkan harapan, dengan mempertimbangkan jadwal, *life style*, dan kebutuhan individu pasien.⁶ Jika pasien tidak dapat mempertahankan jadwal fototerapi yang konsisten, pilihan lain harus dipertimbangkan.⁶

Perubahan warna kulit

Banyak pasien mengalami kekecewaan ketika kulit perilesi yang sebelumnya normal berubah warna menjadi lebih gelap dengan fototerapi, membuat lesi terlihat lebih jelas. Pada lesi yang terlokalisasi, penerapan terapi yang ditargetkan dapat mengatasi kelemahan tersebut, namun mungkin tidak tersedia di banyak pusat kesehatan.⁶ Dalam kasus seperti itu, cakupan area yang tidak terpengaruh, serta aplikasi tabir surya ke kulit normal di sekitar lesi, dapat membantu mengatasi dilema ini.⁶

Timbulnya *marked erythema*

Marked erythema seringkali timbul di pusat kesehatan yang menerapkan dosis awal tetap yang tinggi. Jika ini terjadi, dosis yang ditetapkan untuk timbulnya eritema minimal dapat membantu, sehingga sangatlah penting

untuk mencatat kepekaan ini dalam arsip pasien untuk terapi di masa yang akan datang.⁶ Terkadang, pasien mungkin juga mengalami *marked erythema* berulang kali hanya pada lokasi tubuh tertentu, yang biasanya terjadi dengan eksposur yang tidak merata pada alat fototerapi, misalnya pada pasien dengan obesitas yang bagian tubuh *abdomen* dan *mammae* berada jarak yang lebih dekat ke sumber cahaya, atau pasien yang bersandar pada perangkat.⁶ Dalam kasus seperti ini, penting untuk memantau posisi pasien dengan cermat.⁶ Penyebab lain dari timbulnya *marked erythema* adalah asupan obat fotosensitisasi ketika menjalani sesi terapi, yang termasuk antibiotik tetrasiklin, obat anti inflamasi nonsteroid, beberapa diuretik, retinoid, dan beberapa antijamur, seperti vorikonazol.³⁵

4.3 Kesimpulan

Perkembangan terapi menggunakan fototerapi selalu berjalan dengan adanya alat, protokol, kombinasi, dan teknik evaluasi yang lebih baru untuk meningkatkan hasil dan profil keamanan, serta memperluas sektor pasien dengan vitiligo yang mendapat manfaat dari rangkaian pengobatan ini. Fototerapi, terutama NBUVB, adalah pengobatan vitiligo lini pertama yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Secara bersamaan, pengembangan obat baru kombinasi dengan fototerapi perlu dikembangkan untuk memperbaiki dan mempercepat repigmentasi.

4.4 Tindak Lanjut

Meskipun saat ini masih belum terdapat terapi yang sepenuhnya mengatasi vitiligo, berbagai kemajuan dalam perawatan vitiligo, baik dengan monoterapi atau kombinasi yang bekerja secara sinergis telah menunjukkan kemampuan untuk memperbaiki kondisi pasien dan kualitas hidup. Dengan perkembangan alat, protokol, dan kombinasi pengobatan, semua keputusan final untuk terapi vitiligo yang berlangsung jangka panjang ini harus didasarkan pada kesepakatan antara pasien dan klinisi untuk menetapkan harapan dan hasil yang optimal bagi pasien.

Referensi

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. 2011. Vitiligo: a comprehensive overview, part I: introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 65(3):473-491.
2. Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. 2006. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 20(1):1-8.
3. Jorge MT, Valenzuela-Onate MaríaO-SJ, Cristian, Pedro M-C, Altea E-M, et al. 2020. Experiencia en el uso de fototerapia en pacientes pediátricos y comparación de esta técnica frente a pacientes adultos. *Actas Dermosifiliogr*. 111:41---46.
4. Thomas J, Parimalam K. 2016. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. *Pediatr Health Med Ther*. 7:25-38.
5. Dimitriades VR, Wisner E. 2015. Treating pediatric atopic dermatitis: current perspectives. *Pediatr Health Med Ther*. 6:93-9.
6. Esmat S, Hegazy RA, Shalaby S, Chu-Sung Hu S, & Lan CCE. 2017. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*, 2017: 35(2), 171–192.
7. Pacifico A, Leone G. 2011. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 27(5):261–77.
8. Grimes PE. 1997. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol* 15(6):921–6.
9. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM. 2017. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 153(7):666-674.
10. Madigan LM, Al-Jamal M, Hamzavi I. 2016. Exploring the gaps in the evidence-based application of narrowband UVB for the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 32:66-80.
11. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. 2005. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol* 81(6):1267–75.

12. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, Krueger JG. 1999. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med.* 189(4):711-8.
13. Cui J, Shen LY, Wang GC. 1991. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 97(3):410–6.
14. Wu CS, Yu CL, Wu CS, et al. 2004. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol* 13(12):755–63
15. Noborio R, Morita A. 2010. Preferential induction of endothelin-1 in a human epidermal equivalent model by narrow-band ultraviolet B light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 26(3):159–61.
16. Lei TC, Vieira WD, Hearing VJ. 2002. In vitro migration of melanoblasts requires matrix metalloproteinase-2: implications to vitiligo therapy by photochemotherapy. *Pigment Cell Res* 15(6):426–32.
17. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicić I, Bradić L. 2011. The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. *Coll Antropol* 35(Suppl 2):147–51
18. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, Lim HW, Pandya AG, Esmat SM. 2017. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 76(5):879-888.
19. Zubair R, Hamzavi IH. 2020. Phototherapy for Vitiligo. *Dermatol Clin.* 38(1):55-62.
20. Cabrera R, Hojman L, Recule F, Sepulveda R, Delgado I. 2018. Predictive Model for Response Rate to Narrowband Ultraviolet B Phototherapy in Vitiligo: A Retrospective Cohort Study of 579 Patients. *Acta Derm Venereol.* 98(4):416-420.
21. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. 2013. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg* 17(4): 259–68
22. Rath N, Kar H, Sabhnani S. 2008. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with

- PUVA and broad/narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74(4):357
23. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. 2017. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 77(1):17–29.
 24. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, Linkner RV, Lebwohl M. 2015. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 151(1):42–50.
 25. Satyanarayan HS, Kanwar AJ, Parsad D, Vinay K. 2013. Efficacy and tolerability of combined treatment with NB-UVB and topical tacrolimus versus NB-UVB alone in patients with vitiligo vulgaris: a randomized intra-individual open comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 79(4):525–7.
 26. Nordal EJ, Guleng GE, Ronnevig JR. 2011. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(12): 1440–3
 27. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. 2017. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* Jul; 77(1):1–13
 28. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N. 2017. Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 10(1):15–28.
 29. Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, Le Duff F, Ortonne JP, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T. 2012. Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. *Br J Dermatol.* 166(1):208–11
 30. Vachiramon V, Chaiyabutr C, Rattanaumpawan P, Kanokrunsee S. 2016. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas. *Lasers Surg Med.* 48(2):197–202
 31. Listiawan MY, Wardhani PH. 2018. Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. *Asia Derma*

32. Listiawan MY. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (mitf) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS).
33. Darné S, Stewart LC, Farr PM, Hampton PJ. 2014. Investigation of cutaneous photoadaptation to narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol.* 170(2):392-7
34. Yazdani Abyaneh M, Griffith RD, Falto-Aizpurua L, Nouri K. 2014. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28(12):1610-22.
35. Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, Taieb A. 2014. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol.* 23(4):219-23.

5.1 Pendahuluan

Vitiligo merupakan kelainan kulit depigmentasi yang umum, memiliki perkiraan prevalensi antara 0,5–2% dari populasi di seluruh dunia.¹ Di Unit Rawat Jalan Divisi Kosmetik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, prevalensi vitiligo antara tahun 2009–2011 sekitar 0,35%, sedangkan pada tahun 2014 terjadi peningkatan hingga 0,5%.² Berbagai permasalahan dalam mengatasi kelainan kulit ini diantaranya patogenesis secara lengkap mengenai vitiligo sulit untuk dijelaskan, perkembangan penyakit tidak dapat diprediksi, serta tidak ada hasil terapi yang benar-benar memuaskan, sehingga meskipun vitiligo merupakan kelainan kulit yang tidak mengancam jiwa, namun dapat mengganggu kualitas hidup pasien dan memengaruhi kondisi psikologis.²

Fototerapi telah digunakan sebagai modalitas pengobatan utama untuk pasien dengan vitiligo. Berbagai bentuk fototerapi untuk vitiligo termasuk *broadband* UVB (BB-UVB), *narrowband* UVB (NB-UVB), sinar excimer dan laser excimer, dan *psoralen plus* UVA (PUVA).³ Secara historis, fototerapi pertama kali digunakan untuk mengobati vitiligo lebih dari 3500 tahun yang lalu di peradaban Mesir kuno dan India, ketika penyembuh kuno menggunakan pengobatan dengan aplikasi topikal ekstrak tumbuhan (*Ammi majus Linnaeus*) di Mesir dan *Psoralea corylifolia Linnaeus* di India) dalam kombinasi dengan sinar matahari untuk pengobatan “leukoderma”.⁴ Sejak pertengahan abad yang lalu, *psoralen plus* UVA (PUVA) atau fotokemoterapi telah menjadi bentuk fototerapi yang paling populer untuk pasien dengan vitiligo.⁵ Namun, dalam beberapa tahun terakhir, secara bertahap PUVA

telah tergantikan dengan penggunaan *narrowband* UVB (NB-UVB), yang dalam berbagai penelitian telah dibuktikan memiliki efektivitas lebih besar dan lebih sedikit efek samping daripada PUVA.³

Vitiligo merupakan penyakit poligenik multifaktorial, dari banyak teori patogenesis penyakit, yang paling diterima adalah interaksi faktor genetik dan nongenetik untuk memengaruhi fungsi dan kelangsungan hidup melanosit.¹ Secara subjektif, klinisi menilai hasil terapi vitiligo dengan proporsi repigmentasi klinis.⁶ Hal ini dapat menyebabkan bias pada evaluasi respons terapi yang dapat berbeda-beda untuk setiap klinisi karena tidak adanya keseragaman. Evaluasi repigmentasi secara objektif sangat penting bagi para klinisi dalam indikator keberhasilan atau kegagalan terapi, edukasi bahkan pemilihan terapi.⁷ Evaluasi terapi dengan melihat jumlah dan fungsi melanosit akan menjadi lebih objektif dan akurat untuk menilai hasil terapi vitiligo.⁶

5.2 Evaluasi Hasil Terapi Vitiligo

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai evaluasi hasil terapi pada vitiligo. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 5.1 Studi literatur evaluasi hasil terapi vitiligo

No	Peneliti	Penelitian
1.	Kawakami, T., & Hashimoto, T., 2011	Disease Severity Indexes and Treatment Evaluation Criteria in Vitiligo. <i>Dermatology Research and Practice</i> , 2011, 1–3.
2.	Hamzavi, I., Jain, H., McLean, D., Shapiro, J., Zeng, H., & Lui, H., 2004	Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool. <i>Archives of Dermatology</i> . 2004;140(6):677-683
3.	Taïeb, A., & Picardo, M., 2007	The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. <i>Pigment Cell Research</i> . 2007; 20(1), 27–35
4.	Feily A., 2014	Vitiligo Extent Tensity Index (VETI) score: a new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. <i>Dermatol Pract Concept</i> . 2014;4(4):81-84

No	Peneliti	Penelitian
5.	Benzekri L, Ezzedine K, Gauthier Y., 2013	Vitiligo Potential Repigmentation Index: a simple clinical score that might predict the ability of vitiligo lesions to repigment under therapy. <i>Br J Dermatol.</i> 2013;168:1143–6
6.	Listiawan MY, Rimadhani M, Sandhika W., 2016	Jumlah dan Fungsi Melanosit Leukotrihia pada Vitiligo Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia S100 dan Microphthalmia Associated Transcription Factor (MITF). <i>Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin</i> 2016; Vol. 28 / No. 3
7.	Birlea SA, Spritz RA, Norris DA., 2013	Vitiligo. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Leffel DJ, editors. <i>Fitzpatrick's Dermatology General Medicine.</i> 8th Ed. New York: McGraw Hill Co; 2013. p. 792-803.
8.	Gan EY, Geel NV, Goh BK., 2012	Repigmentation of leucotrichia in vitiligo with noncultured cellular grafting. <i>British Association of Dermatologists</i> 2012; 166:196-9
9.	Joong Jee H, Eun Do J, Noh S, Hoon Park S, Ho Oh S., 2014	Leukotrichia in stable segmental vitiligo: Implication of an alternate treatment option. <i>Ann Dermatol</i> 2014 feb; 26(1):132-4
10.	Lee DY, Kim CR, Park JH, Lee JH., 2011	The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. <i>Int J Dermatol</i> 2011 Aug; 50(8):925- 7.
11.	Van geelk Ongenay NAC, Vander Haeghen MSJ, Naeyaret JM., 2004	Autologus transplantation techniques for vitiligo: how to evaluate treatment outcome. <i>Eur J Dermatol</i> 2004; 14:46-51
12.	Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, Zhang PJ, Ming M, Xu X., 2013	MITF accurately highlight epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. <i>Am J Dermatopathol</i> 2013; 35(1): 25-9.
13.	Lee CH, Wu SB, Hong CH, Yu HS, Wei YH., 2013	Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: the implication in UV-based phototherapy. <i>Int J Mol Sci</i> 2013; 14: 6414- 35.
14.	Listiawan MY, Wardhani PH., 2018	Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. <i>Asia Derma</i>
15.	Wardhani PH, Listiawan MY, Astari L., 2018	Peningkatan Jumlah Protein S100 pada Vitiligo setelah Terapi Narrowband-Ultraviolet B. <i>Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology.</i> 2018.Vol. 30 / No. 2 / Agustus 2018

No	Peneliti	Penelitian
16.	Girish PN, Shetty NJ, Shetty VH, Sandhya I, Mallya U, Shetty RK, <i>et al.</i> , 2013	Evaluation of narrow-band UVB phototherapy for vitiligo. JEMDS. 2013; 2(44): 8591-8.
17.	Lotti T, Berti S, moretti S., 2009	Vitiligo therapy. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(17): 2779- 85
18.	Halawi A, Abbas O, Mahalingam M., 2014	S100 proteins and the skin: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(4): 405-14.
19.	Listiawan MY, Astari L, Wardhani PH., 2019	Comparison amount of microphthalmia-associated transcription factor in vitiligo before and after narrowband-ultraviolet B therapy. Dermatol Reports. 2019;11(s1)
20.	Videira IFS, Magina S, Moura DFL., 2013	Mechanisms regulating melanogenesis. An Bras Dermatol 2013;88:76-83.
21.	Wardhani PH, Prakoeswa CRS, Listiawan MY, Astari L, Zulkarnain I, Murtiastutik D, Setyaningrum T., 2020	Melanocyte count on leukotrichia in vitiligo using S100 protein immunohistochemistry before and after phototherapy: A case report. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2020; 30(2): 355-358
22.	Listiawan, MY., 2017	Comparison between microphthalmia associated transcription factor (MITF) and s100 protein in vitiligo before and after therapy with narrowband ultraviolet b (nb-uvb). 2017. International Master Course on Aging Science (IMCAS)

Evaluasi hasil terapi

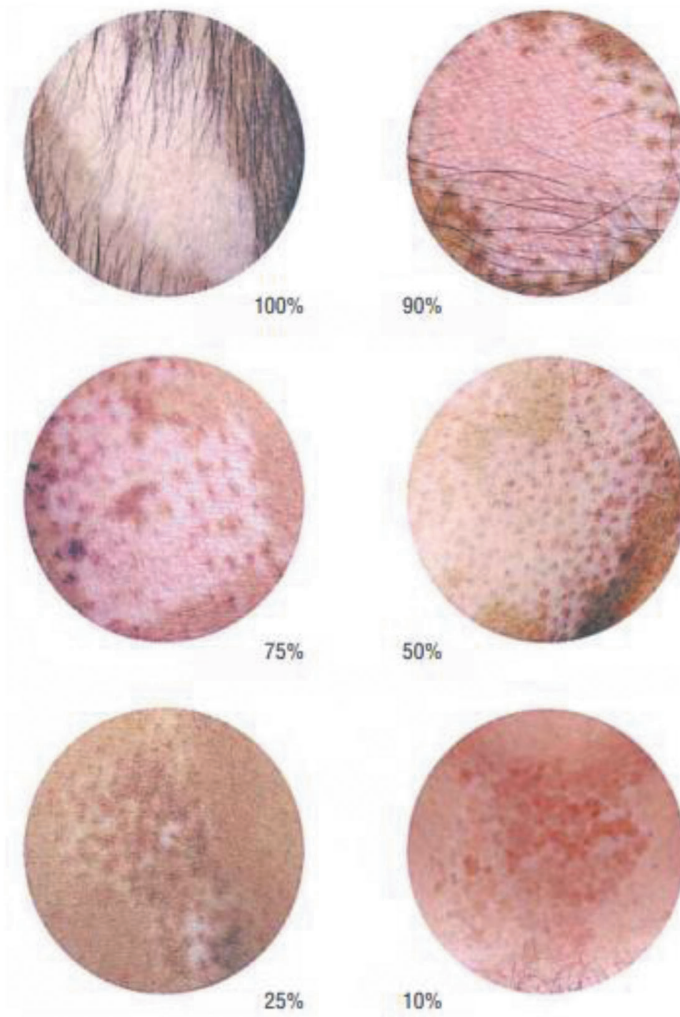
Vitiligo merupakan gangguan depigmentasi kulit yang paling umum ditemui dan memengaruhi 0,5–1% populasi dunia, serta menyebabkan kerusakan dan gangguan serius dalam kualitas hidup.⁸ Terdapat kurangnya konsensus tentang metode penilaian kelainan kulit ini, yang membuat secara umum tidak mungkin untuk melakukan metaanalisis atau membandingkan hasil dari studi yang berbeda dari perlakuan atau parameter yang sama.⁸ Parameter penilaian berupa *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) dan *Vitiligo European Task Force* (VETF) telah diusulkan untuk menawarkan pengukuran indeks keparahan penyakit dan kriteria evaluasi pengobatan yang lebih akurat dibandingkan dengan fotografi klinis sederhana saja.^{9,10} VASI menyediakan metode yang relatif sederhana, analog dengan *Psoriasis Area*

Severity Index (PASI), untuk mengukur repigmentasi.⁹ Sedangkan *Vitiligo European Task Force* (VETF) didirikan pada tahun 2003 mengusulkan definisi konsensus penyakit dan menilai hasil pengobatan menggunakan sistem yang menggabungkan analisis luas (*extent*), stadium penyakit, dan perkembangan penyakit (penyebaran).¹⁰ Singkatnya, analisis luas dievaluasi dengan menggunakan *rule of nine*.¹⁰ Stadium didasarkan pada pigmentasi kulit dan pigmentasi rambut pada bercak vitiligo, dan penyakit ini dibagi menjadi stadium 0–3 (versi revisi) pada makula terbesar di setiap wilayah tubuh, kecuali tangan dan kaki, yang dinilai secara terpisah dan global sebagai satu area unik.¹⁰ Penilaian penyebaran didasarkan pada pemeriksaan lampu Wood terhadap makula terbesar yang sama di setiap area tubuh.¹⁰ Lampu Wood berguna untuk penilaian gabungan *staging* dan penyebaran di area terpilih yang sama.¹⁰

VASI tubuh total dihitung menggunakan rumus yang menyertakan kontribusi dari semua lokasi tubuh (*possible range*, 0–100)

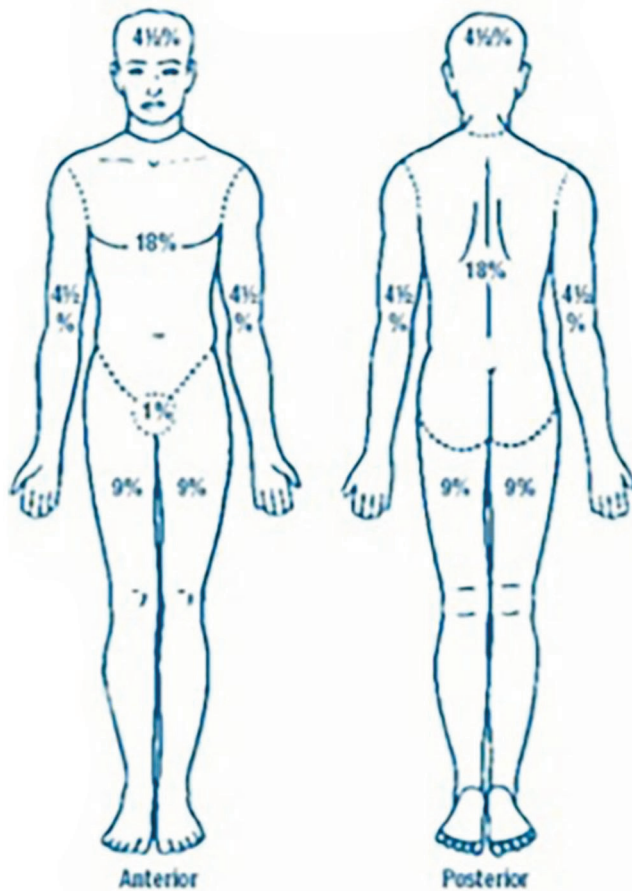
$$\text{VASI} = \Sigma \text{all body sites [Hand Units]} \times [\text{Residual Depigmentation}]$$

Satu unit tangan, yang meliputi telapak tangan ditambah permukaan volar dari semua jari-jari tangan, kira-kira 1% dari total luas permukaan tubuh dan digunakan sebagai panduan untuk memperkirakan persentase dasar keterlibatan vitiligo di setiap wilayah tubuh.^{8,9} Tubuh dibagi menjadi lima wilayah terpisah, yaitu tangan, ekstremitas atas (tidak termasuk tangan), *trunk*, ekstremitas bawah (tidak termasuk kaki), dan kaki. Daerah ketiak disertakan pada ekstremitas atas sedangkan pantat dan daerah inguinal disertakan pada ekstremitas bawah.⁹ *Extent* dari depigmentasi residual dinyatakan dengan persentase 0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, atau 100%. Pada depigmentasi 100%, tidak ada pigmen yang ditemui, pada persentase 90%, bintik pigmen hadir, pada angka 75%, area depigmentasi melebihi area berpigmen, persentase 50% menunjukkan area depigmentasi dan area berpigmen memiliki luas sama, pada persentase 25% area berpigmen melebihi area depigmentasi, dan pada persentase 10%, hanya beberapa bintik depigmentasi ditemukan.⁹



Gambar 5.1 Penilaian standar untuk memperkirakan derajat VASI⁹

VETF mengusulkan penilaian yang menggabungkan antara *extent*, stadium penyakit, dan perkembangan penyakit (penyebaran). *Extent* berdasarkan *rule of nine*, kepala dan leher memiliki persentase 0–9%, *trunk* 0–36%, ekstremitas atas (kecuali tangan) 0–18%, dan ekstremitas bawah (kecuali kaki) 0–36%.



Gambar 5.2 Rule of nine¹¹

Staging dalam VETF dibagi menjadi 4, yaitu

1. *Stage 0*, ketika pigmentasi normal
2. *Stage 1*, jika terjadi depigmentasi tidak lengkap
3. *Stage 2*, ketika terjadi depigmentasi total dengan pemutihan rambut kurang dari 30% (<30%)
4. *Stage 3*, yaitu ketika depigmentasi lengkap dengan pemutihan rambut lebih dari 30% (>30%).¹⁰

Sedangkan penyebaran dalam VETF dibagi menjadi 3 penilaian, yaitu +1 jika dinilai progresif dan didapatkan depigmentasi subklinis *ongoing*, 0 jika penyebaran stabil, dan diberikan nilai -1 jika penyebaran regresif dan didapatkan repigmentasi subklinis *ongoing*.¹⁰ Ketiga penilaian tersebut digabungkan seperti dalam Tabel 5.1.¹⁰

Tabel 5.2 Rekomendasi untuk penilaian *extent*, stadium, dan penyebaran vitiligo dalam VETF¹⁰

Area	% Area	Staging (0-4)	Penyebaran (-1 +1)
Kepala dan leher (0-9%)			
Trunk (0-36%)			
Ekstremitas atas (0-18%)			
Ekstremitas bawah (0-36%)			
Tangan dan kaki			
Total (0-100%)		0-20	(-5+5)

Meskipun demikian, kedua skor tersebut tidak komprehensif, memiliki beberapa keterbatasan, yaitu keduanya tidak menghasilkan jumlah total yang konstan dengan perbedaan dan variasi antar-individu.¹² Maka dari itu sistem terbaru yang menggabungkan VASI dengan sistem VETF dan membuat sistem yang jauh lebih mirip dengan skor PASI dengan jumlah total yang konstan dan perbedaan antar individu yang lebih sedikit mungkin diperlukan.¹² Skor *Vitiligo Extent Tensity Index* (VETI) adalah sistem baru yang diusulkan untuk mengukur tingkat vitiligo dengan skor numerik dan menggabungkan analisis keluasan dan keparahan vitiligo serta diharapkan memberi angka yang konstan dan dapat digunakan seperti PASI.¹¹ Persentase keterlibatan area tubuh (p) dievaluasi menggunakan *rule of nine* yang biasa digunakan dalam penilaian luka bakar.¹¹ Lima lokasi yang terpengaruh, yaitu, kepala/head (h), *upper limbs* (u), *trunk* (t) dan *lower limbs* (l), serta genitalia (g) dinilai secara terpisah dengan menggunakan *five stages of disease tensity* (T):

- Stadium 0: Kulit normal
- Stage 1: Hipopigmentasi (termasuk *trichrome* dan pigmentasi homogen yang lebih ringan)
- Stage 2: Depigmentasi lengkap dengan rambut hitam dan pigmentasi *perifollicular*
- Stage 3: Depigmentasi lengkap dengan rambut hitam dan tanpa pigmentasi *perifollicular*
- Stage 4: Depigmentasi lengkap dengan gabungan rambut putih dan hitam dengan atau tanpa pigmentasi *perifollicular*
- Stage 5: Depigmentasi total dengan pemutihan rambut yang signifikan

Khususnya area ketika rambut biasanya tidak ada, seperti ekstremitas, sangat resisten terhadap perawatan, maka ditempatkan di *grade* lima.¹¹ VETI tubuh total dihitung menggunakan rumus berikut yang mencakup kontribusi dari semua wilayah tubuh:

Skor VETI: (Persentase keterlibatan kepala × *grade of tensity*) + (Persentase keterlibatan *trunk* × *grade of tensity*) 4 + (Persentase keterlibatan *upper limbs* × *grade of tensity*) 2 + (Persentase keterlibatan *lower limbs* × *grade of tensity*) 4 + (Persentase keterlibatan genitalia × *grade of tensity*) 0,1

Koefisien yang dilaporkan dalam rumus ini didasarkan pada persen permukaan kulit menurut *rule of nine*.¹¹ Dengan demikian koefisien kepala adalah 1 (9:9 = 1), *trunk* dan *lower limbs* adalah 4 (36:9 = 4), *upper limbs* adalah 2 (18:9 = 2) dan genitalia hampir 0,1 (1:9 = 0,1).

Persentase keterlibatan: p

Tensity: T

Skor VETI:

$$(Ph \times Th) + (Pt \times Tt) 4 + (Pu \times Tu) 2 + (Pl \times Tl) 4 + (Pg \times Tg) 0,1$$

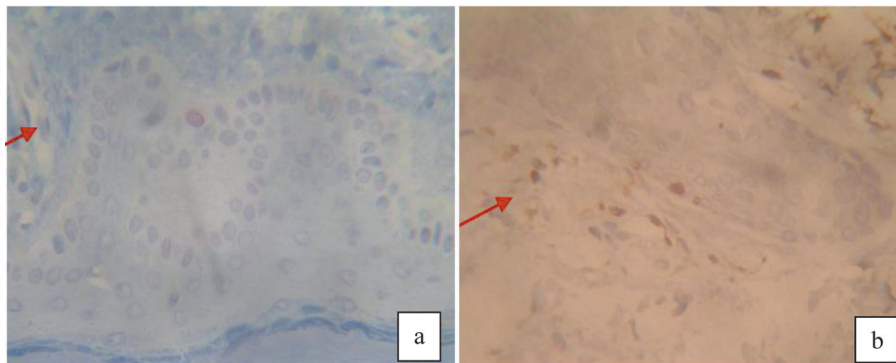
$$5 + 20 + 10 + 20 + 0,5 = 55,5$$

Skor maksimum VETI adalah 55,5¹¹

Respons terapi yang buruk pada vitiligo sering dikaitkan dengan leukotrikia.¹³ Leukotrikia sering digunakan sebagai indikator prognosis pada vitiligo.¹⁴ Leukotrikia adalah depigmentasi komplrit ditambah dengan pemutihan rambut bermakna, yang dapat dengan mudah dievaluasi secara klinis. Melanosit yang terletak di folikel rambut dipercaya sebagai salah satu sumber utama untuk repigmentasi pada vitiligo, sehingga untuk mengevaluasi warna rambut pada lesi dan mengaitkannya dengan jumlah serta fungsi melanosit mungkin memiliki implikasi klinis berkaitan dengan pengobatan vitiligo.^{15,16} Penelitian oleh Lee *et al.* menyatakan leukotrikia pada vitiligo dapat berkontribusi pada rendahnya respons terapi.¹⁷ Penelitian Van geelk Ongenay NAC *et al.* juga menunjukkan dari 13 pasien yang mengalami leukotrikia dan dilakukan *grafting*, 12 pasien (92%) mengalami repigmentasi yang buruk selama tiga bulan pertama terapi, namun 10 dari 11 pasien mengalami repigmentasi yang sangat baik setelah sembilan bulan.¹⁸

Kajian yang dilakukan oleh Listiawan MY, Rimadhani M, Sandhika W. mengevaluasi jumlah dan fungsi melanosit leukotrikia pada vitiligo dan membandingkan dengan efloresensi lainnya berdasarkan VETI pada 18 pasien vitiligo.¹³ Penelitian tersebut menunjukkan proporsi efloresensi berdasarkan VETI, yang terbanyak adalah depigmentasi komplrit dengan rambut tanpa pigmentasi perifolikuler (VETI 3) sebanyak 7 orang (38,9%), diikuti oleh depigmentasi komplrit ditambah dengan pemutihan rambut yang bermakna (VETI 5) sebanyak 5 orang (27,8%).¹³ Terdapat lima pasien dengan leukotrikia pada vitiligo nonsegmental, tidak tergantung usia dan durasi penyakit.¹³ Luas leukotrikia tidak sama pada semua pasien, namun kulit normal di sekitarnya menunjukkan rambut hitam.¹³ Diantara lima pasien tersebut, dua pasien tidak terdeteksi ekspresi MITF maupun melanosit, sisanya jika dibandingkan dengan pasien vitiligo yang tidak memiliki leukotrikia, *ekspresi microphthalmia associated transcription factor* (MITF) dan melanosit tidak terdapat perbedaan.¹³ Penelitian tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan jumlah dan fungsi melanosit antara leukotrikia dengan efloresensi VETI lainnya, sehingga dianggap memiliki probabilitas yang sama dalam

merespons terapi.¹³ Penelitian tersebut juga menyimpulkan bahwa leukotrikia tidak dapat dijadikan sebagai indikator prognosis pada vitiligo.¹³



Gambar 5.3 Ekspresi (a) microphthalmia associated transcription factor (MITF) dan (b) S100 pada leukotrikia vitiligo. Pembesaran 400x.¹³

Evaluasi hasil fototerapi

Prinsip terapi vitiligo adalah memfasilitasi repopulasi melanosit aktif yang dapat bermigrasi, dan melakukan biosintesis melanin ke bercak vitiligo.⁶ Hingga saat ini, NB-UVB dianggap paling efektif dan aman untuk terapi vitiligo.⁶ Secara subjektif, klinisi mengevaluasi hasil terapi vitiligo hanya dengan persentase repigmentasi klinis.⁶ Evaluasi terapi dengan melihat jumlah melanosit dan fungsi melanosit akan menjadi lebih objektif dan akurat untuk menilai hasil terapi vitiligo.

Protein S100 merupakan protein sitoplasma yang akan diekspresikan oleh melanosit, dan diketahui memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap melanosit sehingga dapat membantu untuk memvisualisasikan jumlah melanosit.^{6,19} Protein S100 merupakan penanda yang baik dalam diagnosis penyakit lesi melanositik, namun manfaat diagnostiknya dibatasi oleh ekspresi yang luas, antibodi ini tidak hanya mendeskripsikan melanosit tetapi juga beberapa jenis sel lainnya, seperti sel Schwann dan sel Langerhans.⁶ Melanosit akan muncul di epidermis basal dengan dendrit panjang yang mengandung sitoplasma yang mengelilingi keratinosit.¹⁹

Melanosit yang terletak pada folikel rambut adalah sumber utama repigmentasi pada vitiligo.¹³ Leukotrikia adalah depigmentasi komplrit dengan pemutihan rambut yang bermakna.¹³ Leukotrikia pada vitiligo nonsegmental dikatakan memiliki kontribusi pada rendahnya respons terapi.¹³ Leukotrikia sering dihubungkan dengan tidak didapatkannya melanosit, menunjukkan prognosis yang buruk pada terapi vitiligo.¹³

Dalam sebuah kajian oleh Wardhani PH, Prakoeswa CRS, Listiawan MY, Astarti L, Zulkarnain I, Murtiastutik D, Setyaningrum T. yang melaporkan evaluasi terapi NB-UVB menggunakan protein S100 sebelum dan sesudah terapi pada 4 pasien vitiligo, menunjukkan hasil sebagai berikut:⁶

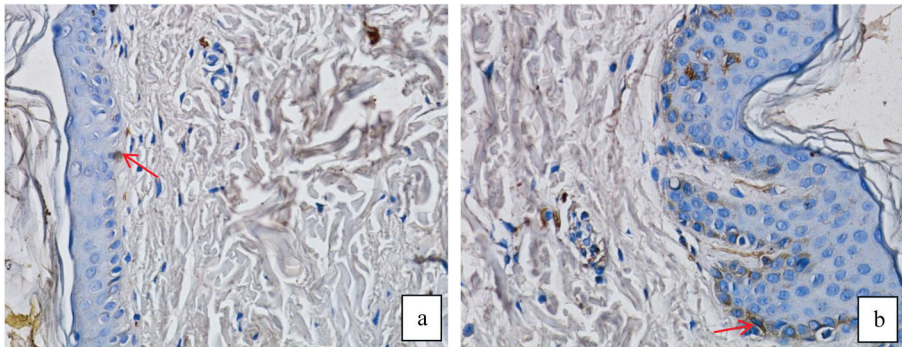
Tabel 5.3 Jumlah Protein S100 sebelum dan sesudah terapi dengan NB-UVB⁶

Pasien	Protein S100 sebelum NB-UVB	Protein S100 setelah NB-UVB
Pasien 1	3	8
Pasien 2	3	8
Pasien 3	2	8
Pasien 4	6	12

NB-UVB dapat menginduksi aktivasi transkripsi untuk mensintesis melanin yang terdapat pada melanosom dan diekspor ke keratinosit.²⁰ Hal ini sejalan dengan hasil laporan kasus diatas yang menunjukkan jumlah melanosit yang menggunakan protein S100 setelah terapi NB-UVB meningkat dibandingkan jumlah sebelum terapi NB-UVB.⁶ Didapatkan hasil pula bahwa semua pasien vitiligo dengan leukotrikia masih memiliki melanosit dan jumlahnya meningkat setelah terapi NB-UVB, sehingga penelitian tersebut menunjukkan bahwa leukotrikia mungkin tidak berkontribusi pada kurangnya respons terhadap pengobatan medis, dan evaluasi terapi dengan melihat jumlah melanosit yang dapat dilihat dengan imunohistokimia protein S100 akan menjadi lebih obyektif dan akurat, namun masih perlu penelitian lebih lanjut.⁶



Gambar 5.4 Pasien 1, terapi dengan NB-UVB 2x dalam seminggu, mengalami repigmentasi setelah fototerapi keempat.²¹ Lingkaran merah menunjukkan adanya repigmentasi.



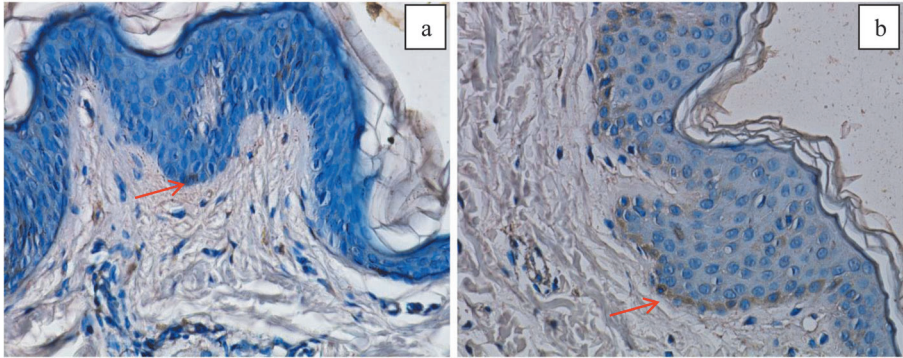
Gambar 5.5 Protein S100 pada pasien 1, gambar (a) Sebelum fototerapi (b) Setelah fototerapi.²¹

Pada Gambar 5.3, pasien 1 berusia 73 tahun mengalami vitiligo selama enam tahun yang bersifat *generalized* dan stabil, serta telah menjalani terapi topikal menggunakan clobetasol propionate 0,05% selama 6 bulan, namun tidak ada perubahan yang signifikan.^{6,21} Kemudian pasien diberikan terapi NB-UVB dengan dosis pertama 200 mJ, dosis ditingkatkan 20% setiap terapi, dan menjalani 2 kali fototerapi setiap minggu.^{6,21} Gambar 5.3 (b)

menunjukkan setelah fototerapi NB-UVB ke-4, dengan dosis kumulatif 1175 mJ, mengalami repigmentasi (lingkaran merah).^{6,21} Pada pasien tersebut dilakukan pemeriksaan imunohistokimia protein S100, didapatkan hasil sebelum fototerapi protein S100 3, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 8.^{6,21}

Pasien juga dilakukan pemeriksaan *microphthalmia associated transcription factor* (MITF), yaitu gen utama kelangsungan hidup melanosit, yang merupakan faktor kunci transkripsi protein melanogenik.² Ekspresi MITF pada margina lesi vitiligo menunjukkan hilangnya dan perubahan melanosit.² MITF merupakan penanda melanosit baru yang dapat memperkirakan jumlah melanosit dan mendeteksi fungsinya.² Pemeriksaan dengan MITF lebih akurat dan mudah ditafsirkan. Pada pasien 1, didapatkan pemeriksaan MITF sebelum fototerapi adalah 2, sedangkan setelah fototerapi meningkat menjadi 8.²¹

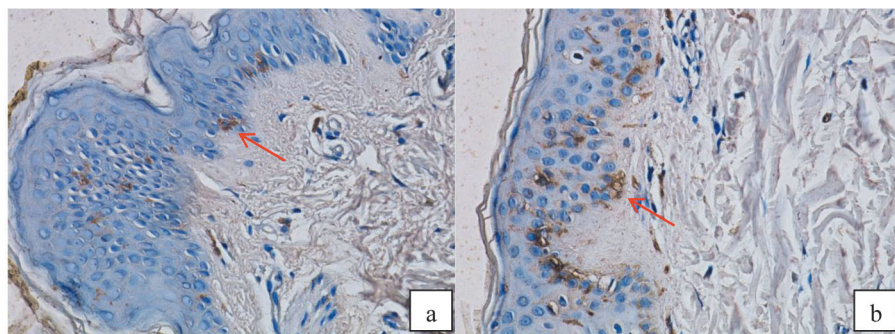
Pada Gambar 5.6, pasien 2 berusia 24 tahun dengan vitiligo selama 19 tahun bersifat *generalized* dan tidak stabil, telah menjalani terapi topikal dengan *clobetasol proprionate* 0,05% selama 1 tahun, namun tidak ada perubahan yang signifikan.^{6,21} Kemudian pasien diberikan terapi NB-UVB dengan dosis pertama 200 mJ, dosis ditingkatkan 20% setiap terapi, dan menjalani 2 kali fototerapi setiap minggu.^{6,21} Gambar 5.6 (b) dengan lingkaran merah menunjukkan setelah fototerapi NB-UVB ke-4, dengan dosis kumulatif 1175 mJ, mengalami repigmentasi.^{6,21} Pada pasien tersebut dilakukan pemeriksaan imunohistokimia protein S100, didapatkan hasil sebelum fototerapi protein S100 3, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 8.^{6,21} Dilakukan juga pemeriksaan MITF, sebelum fototerapi didapatkan hasil 4, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 7.²¹



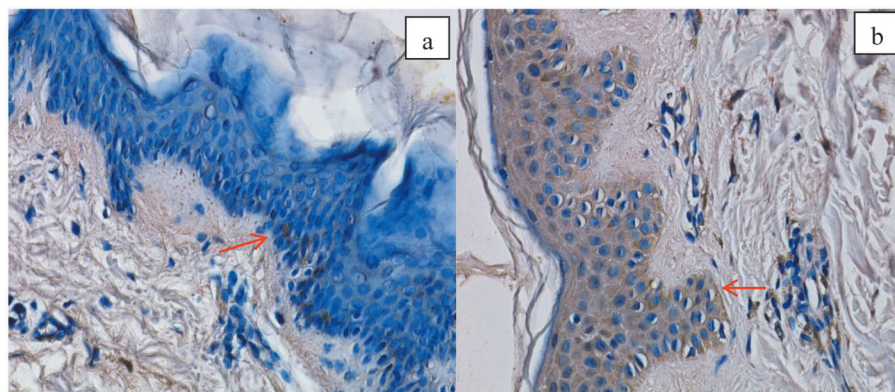
Gambar 5.6 MITF pada pasien 1 (a) sebelum fototerapi (b) setelah fototerapi²¹



Gambar 5.7 Pasien 2, terapi dengan NB-UVB 2x dalam seminggu, mengalami repigmentasi setelah fototerapi keempat. Lingkaran merah menunjukkan adanya repigmentasi.²¹



Gambar 5.8 Protein S100 pada pasien 2, (a) sebelum fototerapi dan (b) setelah fototerapi²¹



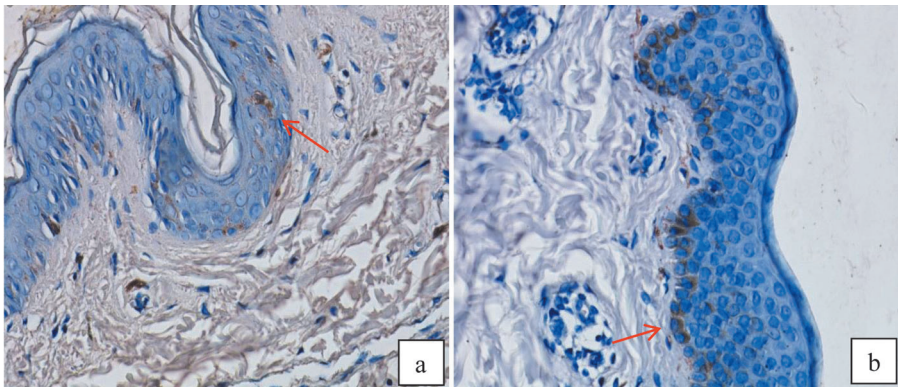
Gambar 5.9 MITF pada pasien 2 (a) sebelum fototerapi (b) setelah fototerapi.²¹

Pada Gambar 5.9, pasien 3 berusia 50 tahun, mengalami vitiligo selama tiga tahun bersifat *generalized* dan stabil, telah menjalani pengobatan topikal dengan LCD *cream* 5% selama 2 tahun, namun tidak ada perubahan yang berarti.^{6,21} Kemudian pasien diberikan terapi NB-UVB dengan dosis pertama 200 mJ, dosis ditingkatkan 20% setiap terapi, dan menjalani 2 kali fototerapi setiap minggu.^{6,21} Gambar 5.9 (b) dengan lingkaran merah menunjukkan setelah fototerapi NB-UVB ke-4, dengan dosis kumulatif 1175 mJ, mengalami repigmentasi.^{6,21} Pada pasien tersebut dilakukan pemeriksaan

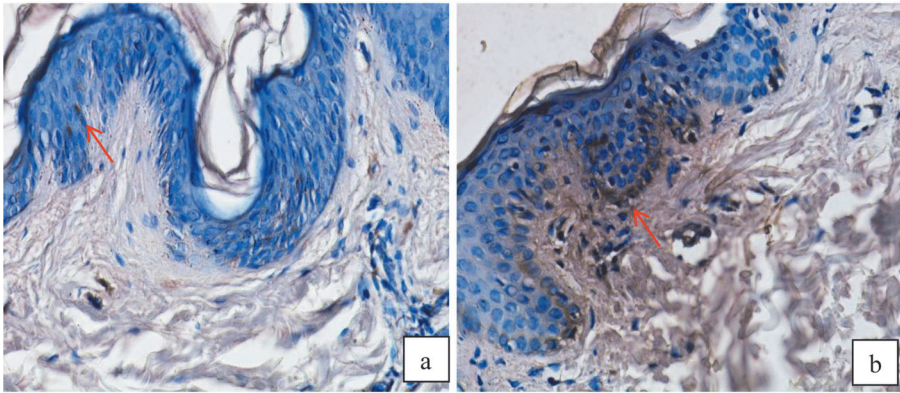
imunohistokimia protein S100, didapatkan hasil sebelum fototerapi protein S100 2, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 8.^{6,21} Dilakukan juga pemeriksaan MITF, sebelum fototerapi didapatkan hasil 1, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 12.²¹



Gambar 5.10 Pasien 3, vitiligo dengan leukotrichia (a) sebelum fototerapi (b) setelah fototerapi keempat. Lingkaran merah menunjukkan adanya repigmentasi.²¹



Gambar 5.11 Protein S100 pada pasien 3, (a) sebelum fototerapi dan (b) setelah fototerapi²¹

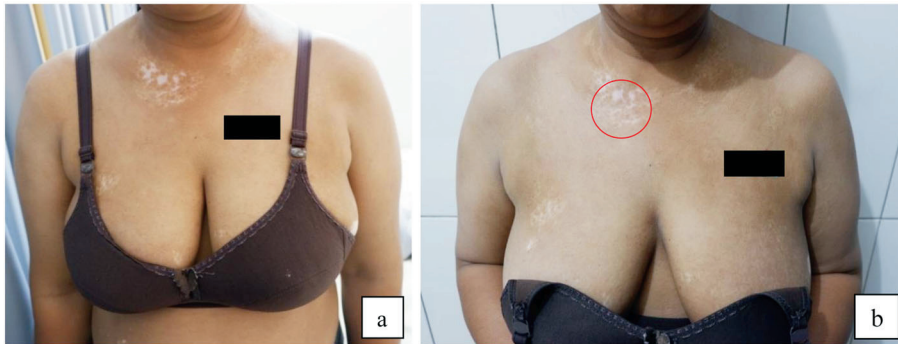


Gambar 5.12 MITF pada pasien 3 (a) sebelum fototerapi (b) setelah fototerapi²¹

Pada Gambar 5.12, pasien 4 berusia 42 tahun dengan vitiligo selama empat tahun bersifat *generalized* dan stabil, telah menjalani pengobatan topikal dengan *clobetasol propionate* 0,05% selama 2 tahun, namun tidak ada perubahan yang signifikan.^{6,21} Kemudian pasien diberikan terapi NB-UVB dengan dosis pertama 200 mJ, dosis ditingkatkan 20% setiap terapi, dan menjalani 2 kali fototerapi setiap minggu.^{6,21} Gambar 5.12 (b) dengan lingkaran merah menunjukkan setelah fototerapi NB-UVB ke-4, dengan dosis kumulatif 1175 mJ, mengalami repigmentasi.^{6,21} Pasien tersebut dilakukan pemeriksaan imunohistokimia protein S100, didapatkan hasil sebelum fototerapi protein S100 6, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 12.^{6,21} Dilakukan juga pemeriksaan MITF, sebelum fototerapi didapatkan hasil 8, dan setelah fototerapi meningkat menjadi 12.²¹

Berdasarkan kajian tersebut, pada keempat pasien yang dimasukkan dalam *case study* didapatkan hasil jumlah MITF dan protein S100 pada pasien vitiligo dengan leukotrichia setelah terapi NB-UVB meningkat dibandingkan sebelum terapi NB-UVB.^{6,21} Lee *et al.* mengungkapkan bahwa *leukotrichia* pada vitiligo dapat berkontribusi pada respons rendah terhadap terapi yang diberikan, namun kajian ini menunjukkan bahwa semua vitiligo dengan *leukotrichia* masih memiliki melanosit dan jumlahnya meningkat setelah NB-UVB terapi.^{6,20,21} *Case study* ini juga menunjukkan bahwa *leukotrichia*

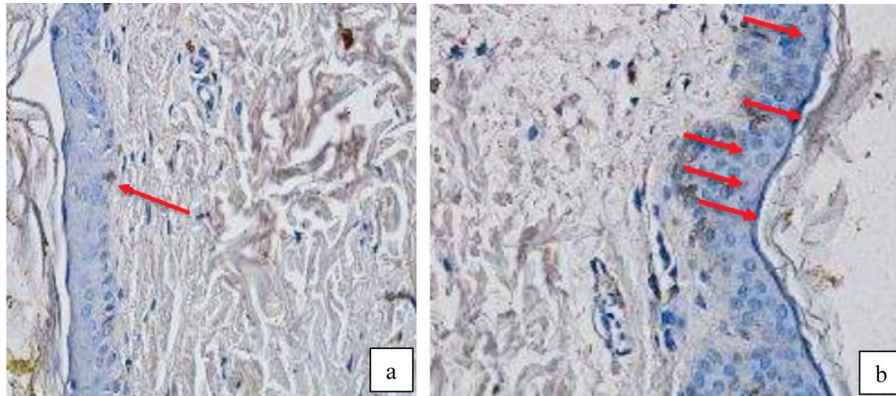
mungkin tidak berkontribusi pada kurangnya respons terhadap perawatan medis.^{6,21}



Gambar 5.13 Pasien 4 dengan vitiligo generalized dan stabil, (a) sebelum fototerapi (b) setelah fototerapi keempat. Lingkaran merah menunjukkan adanya repigmentasi.²¹

Kajian lain yang dilakukan oleh Wardhani PH, Listiawan MY, dan Astari L yang membandingkan jumlah protein S100 pada pasien vitiligo sebelum mendapatkan terapi NB-UVB dan setelah terapi NB-UVB dengan mengevaluasi jumlah protein S100 pada 12 pasien vitiligo sebelum terapi NB-UVB dibandingkan dengan setelah terapi NB-UVB.²² Penelitian tersebut menunjukkan hasil terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB yang diukur dengan pengecatan protein S100 pada 2 lapang pandang, $p = 0,002$ ($p < 0,05$), dan membuktikan protein S100 dapat digunakan untuk memantau evaluasi terapi yang diinterpretasikan sebagai jumlah melanosit, karena protein S100 merupakan protein sitoplasma yang diekspresikan oleh melanosit.²² Fototerapi menggunakan NB-UVB menyebabkan repigmentasi vitiligo dengan dua mekanisme, yaitu melalui immunosupresi yang menghentikan penghancuran melanosit, dan restorasi pigmen melalui peningkatan jumlah melanosit.^{23,24} Pemeriksaan imunohistokimia protein S100 mendeteksi protein sitoplasma yang terdapat pada melanosit dan memvisualisasi jumlah melanosit. Imunohistokimia protein S100 merupakan prosedur standar yang

digunakan untuk mendeteksi melanosit, sehingga dapat digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi vitiligo.^{19,21,25}



Gambar 5.14 Melanosit yang terdeteksi oleh protein S100 pada vitiligo (a) sebelum terapi NB-UVB (b) setelah terapi NB-UVB.²² Panah menunjukkan melanosit dalam satu lapang pandang, pembesaran 400x.

Kajian mengenai peran MITF oleh Listiawan MY, Astari L, dan Wardhani PH yang mengevaluasi jumlah MITF pada pasien vitiligo sebelum terapi NB-UVB dibandingkan dengan setelah terapi NB-UVB untuk membuktikan peran MITF dan melihat peningkatan jumlah MITF setelah terapi NB-UVB, yang dapat menjadi indikator efikasi terapi vitiligo, menunjukkan bahwa secara statistik didapatkan perbedaan bermakna antara jumlah MITF pada vitiligo sebelum NB-UVB dan vitiligo setelah terapi NB-UVB yang diukur dengan pengecatan MITF pada 2 bidang pandang, $p = <0,001$ ($p = 0,05$).²⁶ Hal ini membuktikan bahwa MITF dapat digunakan untuk memantau evaluasi terapi vitiligo.²⁶

Vitiligo merupakan kelainan depigmentasi yang ditandai dengan hilangnya fungsi melanosit pada penyebab epidermal, multifaktorial dan patogen yang saling memengaruhi satu sama lain.²⁶ Penelitian sebelumnya telah mengusulkan mekanisme yang melibatkan MITF, faktor transkripsi yang mengontrol jalur sintesis melanin. UV dapat menginduksi aktivasi faktor transkripsi, salah satunya adalah MITF, yaitu gen yang berperan mensintesis

melanin yang terdapat pada melanosom dan mengirim ke keratinosit.^{20,27} Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan terjadi peningkatan jumlah MITF setelah terapi NB-UVB dibandingkan sebelum terapi NB-UVB, sehingga dapat disimpulkan MITF berperan sebagai evaluasi objektif terapi vitiligo.²⁶

5.3 Kesimpulan

Vitiligo merupakan gangguan depigmentasi kulit yang paling umum ditemui serta menyebabkan kerusakan dan gangguan serius dalam kualitas hidup. Terdapat kurangnya konsensus tentang metode penilaian kelainan kulit ini, Klinisi menilai hasil terapi vitiligo dengan proporsi repigmentasi klinis. Evaluasi repigmentasi secara objektif sangat penting bagi para klinisi dalam indikator keberhasilan atau kegagalan terapi, edukasi dan pemilihan terapi.

5.4 Tindak Lanjut

Prinsip terapi vitiligo adalah memfasilitasi repopulasi melanosit aktif yang dapat bermigrasi, dan melakukan biosintesis melanin ke bercak vitiligo. Evaluasi repigmentasi secara objektif sangat penting bagi para klinisi dalam indikator keberhasilan atau kegagalan terapi, edukasi dan pemilihan terapi agar tidak terjadi bias pada evaluasi respons terapi yang dapat berbeda-beda untuk setiap klinisi karena tidak adanya keseragaman. Evaluasi terapi dengan melihat jumlah dan fungsi melanosit akan menjadi lebih objektif dan akurat untuk menilai hasil terapi vitiligo.

Referensi

1. Bergqvista C, Ezzedine K. 2020. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 236:571–592. DOI: 10.1159/000506103
2. Listiawan, MY. 2017. Comparison between microphthalmia associated transcription factor (MITF) and S100 protein in vitiligo before and after therapy with

- narrowband ultraviolet b (nb-uvb). International Master Course on Aging Science (IMCAS).
3. Esmat S, Hegazy RA, Shalaby S, Chu-Sung Hu S, Lan CCE. 2017. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*, 35(2), 171–192.
 4. Pacifico A, Leone G. 2011. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 27(5):261–77.
 5. Grimes PE. 1997. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol* 15(6):921–6.
 6. Wardhani PH, Prakoeswa CRS, Listiawan MY, Astari L, Zulkarnain I, Murtiastutik D, Setyaningrum T. 2020. Melanocyte count on leukotrichia in vitiligo using S100 protein immunohistochemistry before and after phototherapy: A case report. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 30(2): 355-358
 7. Rimadhani M, Listiawan MY, Sawitri, Sandhika W. 2019. Ekspresi Microphthalmia Associated-Transcription Factor (MITF) Dan Protein S100 Pada Vitiligo. *MDVI*. 46(1); 3-8
 8. Kawakami T, & Hashimoto T. 2011. Disease Severity Indexes and Treatment Evaluation Criteria in Vitiligo. *Dermatology Research and Practice*. 1–3.
 9. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. 2004. Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool. *Archives of Dermatology*. 140(6):677-683
 10. Taïeb A, & Picardo M. 2007. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Research*. 20(1), 27–35.
 11. Feily A. 2014. Vitiligo Extent Tensity Index (VETI) score: a new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Pract Concept*. 4(4):81-84.
 12. Benzekri L, Ezzedine K, Gauthier Y. 2013. Vitiligo Potential Repigmentation Index: a simple clinical score that might predict the ability of vitiligo lesions to repigment under therapy. *Br J Dermatol*. 168:1143–6.
 13. Listiawan MY, Rimadhani M, Sandhika W. 2016. Jumlah dan Fungsi Melanosit Leukotrikiakia pada Vitiligo Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia S100 dan

- Microphthalmia Associated Transcription Factor (MITF). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 28 (3)
14. Birlea SA, Spritz RA, Norris DA. 2013. Vitiligo. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology General Medicine*. 8th Ed. New York: McGraw Hill Co. p. 792-803.
 15. Gan EY, Geel NV, Goh BK. 2012. Repigmentation of leucotrichia in vitiligo with noncultured cellular grafting. *British Association of Dermatologists* 166:196-9.
 16. Joong JH, Eun DJ, Noh S, Hoon PS, Ho OS. 2014. Leukotrichia in stable segmental vitiligo: Implication of an alternate treatment option. *Ann Dermatol* 26(1):132-4.
 17. Lee DY, Kim CR, Park JH, Lee JH. 2011. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. *Int J Dermatol* 50(8):925- 7.
 18. Van geelk Ongenay NAC, Vander Haeghen MSJ, Naeyaret JM. 2004. Autologous transplantation techniques for vitiligo: how to evaluate treatment outcome. *Eur J Dermatol* 14:46-51
 19. Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, Zhang PJ, Ming M, Xu X. 2013. MITF accurately highlight epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. *Am J Dermatopathol* 35(1): 25-9.
 20. Lee CH, Wu SB, Hong CH, Yu HS, Wei YH. 2013. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: the implication in UV-based phototherapy. *Int J Mol Sci* 14: 6414- 35.
 21. Listiawan MY, Wardhani PH. 2018. Melanocyte Function and Count on Leukotrichia in Vitiligo Using Immunohistochemistry Before and After Phototherapy. *Asia Derma*.
 22. Wardhani PH, Listiawan MY, Astari L. 2018. Peningkatan Jumlah Protein S100 pada Vitiligo setelah Terapi Narrowband-Ultraviolet B. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin-Periodical of Dermatology and Venereology*. 30(2);118-120
 23. Girish PN, Shetty NJ, Shetty VH, Sandhya I, Mallya U, Shetty RK, et al. 2013. Evaluation of narrow-band UVB phototherapy for vitiligo. *JEMDS*. 2(44): 8591-8.

24. Lotti T, Berti S, Moretti S. 2009. Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother* 10(17): 2779- 85
25. Halawi A, Abbas O, Mahalingam M. 2014. S100 proteins and the skin: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(4): 405-14.
26. Listiawan MY, Astari L, Wardhani PH. 2019. Comparison amount of microphthalmia-associated transcription factor in vitiligo before and after narrowband-ultraviolet B therapy. *Dermatol Reports*. 11(s1).
27. Videira IFS, Magina S, Moura DFL. 2013. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol* 88:76-83.

TATA LAKSANA TERKINI VITILIGO

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka
Sistemik Penulis



Airlangga
University
Press

ISBN 978-602-473-785-6



9 786024 737856