

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vitiligo adalah penyakit idiopatik yang menyebabkan hilangnya melanosit secara progresif dari kulit, rambut, mata, dan bagian tubuh lain yang mengandung melanosit yang ditandai dengan munculnya makula putih berbatas jelas (Ezzedine dan Harris, 2019). Penyakit ini tidak memandang ras, jenis kelamin, maupun tipe kulit (Soepardiman, 2011). Akan tetapi, perempuan tercatat lebih sering memeriksakan diri ke fasilitas kesehatan dibandingkan laki-laki dikarenakan pasien perempuan merasakan gangguan *Quality of Life* (QOL) yang lebih besar dibandingkan laki-laki (Borimnejad *et al.*, 2006). Etiopatogenesis terjadinya vitiligo masih belum jelas. Namun, dicurigai patogenesis penyakit ini meliputi faktor genetik, non-genetik, dan respon autoimun (Fernandez *et al.*, 2021).

Berlandaskan beberapa studi populasi yang sudah dilakukan, penyakit ini memiliki estimasi prevalensi 0,5%-2% di seluruh dunia (Bergqvist dan Ezzedine, 2020). Di Indonesia, angka kunjungan pasien vitiligo di tiap rumah sakit berbeda. Di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, prevalensi vitiligo adalah sekitar 0,35% pada periode 2009-2011 dan angka ini meningkat pada tahun 2014 hingga mencapai 0,5% (Rimadhani *et al.*, 2017). Menurut penelitian yang dilakukan Hananti (2011), di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode Oktober 2008--Agustus 2011 tercatat 136 kasus baru vitiligo. Berdasarkan data rekam medis pasien vitiligo di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP dr. M. Djamil Padang, terdapat 117 pasien vitiligo pada tahun 2010--2013 dengan total insiden 0,45% dari total kunjungan. Di Rumah Sakit

Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Februari 2012 sampai April 2014 terdapat 242 pasien vitiligo yang berkunjung (Dwiyana *et al.*, 2017).

Timbulnya vitiligo menyebabkan beberapa gangguan dalam *Quality of Life* (QOL) pasien. Pasien vitiligo mengalami penurunan kepercayaan diri (Mattoo *et al.*, 2002) dan lebih sensitif terhadap penilaian orang lain akan dirinya (Parsad *et al.*, 2003). Terapi yang harus dilakukan secara rutin juga menyebabkan beberapa pasien kehilangan pekerjaannya, mengalami depresi berat, bahkan pikiran untuk bunuh diri (Parsad *et al.*, 2003).

Terdapat berbagai jenis pengobatan yang tersedia untuk menangani kasus vitiligo, salah satunya adalah fototerapi. Saat ini NB-UVB menjadi *first-line treatment* fototerapi untuk menangani vitiligo (Veith *et al.*, 2011). NB-UVB dapat menginduksi sekitar 40%-100% laju repigmentasi, tergantung pada lokasi lesi (Ezzedine dan Harris, 2019). Studi yang dilakukan oleh Silpa-Archa *et al.* (2018) menyebutkan repigmentasi masih terlihat di 80% pasien bahkan setelah setahun terapi berhenti. NB-UVB juga dinilai lebih aman dibandingkan jenis fototerapi lainnya karena memiliki dosis kumulatif dan efek samping yang lebih rendah (Barros *et al.*, 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran umum profil pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2019. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan data pasien vitiligo yang diberikan fototerapi NB-UVB yang meliputi usia, jenis kelamin, hasil anamnesis, serta gambaran fisik penyakit.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana profil pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui profil pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui profil pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019 yang meliputi usia, jenis kelamin, dan pekerjaan.
- 2) Mengetahui profil keluhan (anamnesis) pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019 yang meliputi riwayat keluarga dan riwayat penyakit terdahulu.
- 3) Mengetahui profil pemeriksaan fisik pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019 yang meliputi jumlah, luas, dan distribusi lesi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman tentang profil pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019.

1.4.2. Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pasien vitiligo yang diberikan fototerapi di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo periode Januari--Desember 2019 sehingga dapat meningkatkan pelayanan kesehatan dan pemilihan terapi vitiligo di RSUD Dr. Soetomo.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Vitiligo

Istilah vitiligo sudah dikenal sejak abad pertama. Beberapa naskah kuno sebelum masehi bahkan sudah menjelaskan penyakit dengan ciri-ciri yang sama sebelumnya. Naskah-naskah lama dan kitab suci seperti *Ebers Papyrus* (1500 SM), *Injil* (1500-1400 SM), *Atharva Veda* (1400 SM), hingga *Vinay Pitak* (224-554 SM) mencatat kelainan ini sebagai penyakit kulit yang menimbulkan bercak putih pada beberapa bagian tubuh (Ezzedine dan Harris, 2019).

Vitiligo adalah gangguan depigmentasi yang biasa menyerang kulit dan mukosa yang ditandai dengan munculnya makula putih berbatas jelas dan biasanya bersifat asimtomatik (Ezzedine dan Harris, 2019). Hal ini terjadi karena jumlah melanosit di dermis yang tidak adekuat ataupun ketidakmampuan kulit untuk memproduksi melanin (Salinas-Santander *et al.*, 2012). Penyakit ini dapat mengenai berbagai daerah dari tubuh. Namun, seringkali dimulai dari daerah wajah, akral, dan genitalia. Makula putih ini bermanifestasi menjadi berbagai macam bentuk dan tipe yang kadang ditemukan menyatu (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.2 Epidemiologi Vitiligo

Vitiligo memiliki prevalensi sekitar 0,5%-2% dari total populasi dunia (Bergqvist dan Ezzedine, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan Birlea *et al* (2012), ras India memiliki prevalensi vitiligo tertinggi (0,46%) diikuti oleh ras Kaukasia (0,38%), ras

Afrika-Karibia (0,34%), dan ras Cina Han (0,093%). Angka insidensi vitiligo di India pernah mencapai angka 8,8% yang diperkirakan disebabkan oleh bahan kimia (Sehgal dan Srivastava, 2007).

Tidak ada perbedaan frekuensi kejadian vitiligo antara laki-laki dan perempuan (Halder dan Taliaferro, 2008). Akan tetapi, perempuan tercatat lebih sering memeriksakan diri ke fasilitas kesehatan dibandingkan laki-laki dikarenakan pasien perempuan merasakan gangguan *Quality of Life* (QOL) yang lebih besar dibandingkan laki-laki (Borimnejad *et al.*, 2006).

Pada tahun 2012-2014, prevalensi vitiligo di URJ Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebesar 1,1% (188 pasien) dari total kunjungan di Divisi Kosmetik Medik (17.525 pasien). Kelompok usia 25-44 tahun merupakan kelompok usia yang memiliki kasus vitiligo paling banyak (32,3%). Mayoritas pasien yang datang adalah perempuan yaitu sebesar 128 pasien (68,1%). (Rahmayanti dan Rahmadewi, 2016). Pada Januari 2017-Desember 2017 penelitian yang sama dilakukan dan dari 37 pasien yang datang, rentang usia 20-44 dan 45-59 mendominasi dengan prevalensi 32% (12 pasien). Rasio antara laki-laki dan perempuan cenderung seimbang dengan laki-laki sebesar 49% (18 pasien) dan perempuan 51% (19 pasien) (Fauzia *et al.*, 2020).

2.3 Etiologi dan Patogenesis Vitiligo

Vitiligo merupakan sebuah penyakit multifaktorial yang menyebabkan depigmentasi kulit karena jumlah melanosit di dermis yang tidak adekuat ataupun ketidakmampuan kulit untuk memproduksi melanin (Salinas-Santander *et al.*, 2012). Etiopatogenesis terjadinya vitiligo masih belum jelas. Namun, dicurigai patogenesis

penyakit ini meliputi faktor genetik, non-genetik, dan respon autoimun (Fernandez *et al.*, 2021).

2.3.1 Faktor Genetik

Birlea *et al* (2012) menyatakan bahwa sekitar 15%-20% pasien vitiligo memiliki keluarga yang menderita penyakit yang sama dengan prevalensi vitiligo pada kembar identik sejumlah 23%. Di sisi lain, prevalensi terjadinya vitiligo di masyarakat umum adalah sekitar 1% dan kerabat tingkat pertama 7%. Hal ini menguatkan hipotesis bahwa faktor genetik merupakan salah satu faktor risiko terjadinya vitiligo. Namun, fakta bahwa kemungkinan vitiligo pada kembar identik jauh dari angka 100% mengindikasikan kemungkinan adanya faktor non genetik yang juga berpengaruh (Ezzedine dan Haris, 2019).

Diperkirakan ada sekitar 50 lokus genetik yang berkontribusi menjadi faktor risiko vitiligo. Mayoritas dari lokus ini berperan dalam meregulasi sistem imun sehingga disimpulkan bahwa penyakit ini memiliki keterkaitan dengan sistem imun. (Ezzedine dan Harris, 2019). Beberapa gen diidentifikasi berperan dalam proses terjadinya depigmentasi ini. Gen-gen tersebut di antaranya adalah *Melanocyte inducing transcription factor* (MITF), *Proopiomelanocortin* (POMC), *Dopachrometautomerase* (DCT), *Tyrosinase-related protein 1* (TYRP1), *Melanoma antigen recognized by Th1 cells* (MLANA), dan *Calpain-3* (CAPN3) (Fernandez *et al.*, 2021). Meskipun begitu, vitiligo bukan merupakan penyakit keturunan autosomal dominan maupun resesif tetapi memiliki dasar multifaktor genetik (James *et al.*, 2011).

2.3.2 Faktor Non-Genetik

Menurut Silverberg (2014), faktor non-genetik seperti paparan zat kimia, stres emosional, stres oksidatif, penyakit sistemik, trauma fisik, hingga penyakit saraf memiliki peran dalam terjadinya vitiligo.

2.3.2.1 Paparan Senyawa Kimia

Pada tahun 1939, para pekerja pabrik kulit mengeluhkan adanya depigmentasi pada kulit yang bersinggungan dengan sarung tangan. Berdasarkan hasil *patch testing* didapatkan bahwa monobenzyl ether merupakan penyebab terjadinya hal tersebut (Harris, 2017). Beberapa dari mereka juga memiliki keluhan pada bagian tubuh yang tidak bersentuhan dengan sarung tangan. Menurut penelitian lebih lanjut, depigmentasi ini bukan hasil dari toksisitas langsung ke melanosit tetapi eksaserbasi dari kerusakan autoimun (Ezzedine dan Harris, 2019).

Selain monobenzyl ether, terdapat beberapa zat lain yang dilaporkan menyebabkan depigmentasi pada kulit. 4-tert-butylcatechol (4-TBC) dan 4-tert-butylphenol merupakan salah satunya. Zat ini terkandung pada alat kosmetik (*lip liner*) yang memicu depigmentasi pada daerah perioral. Selain itu, pewarna rambut, terutama yang mengandung para-phenylenediamine (PPD), juga dilaporkan menyebabkan keluhan yang sama (Harris, 2017).

Semua zat kimia ini memiliki karakteristik yang sama yaitu memiliki struktur kimia mirip tirosin. Senyawa-senyawa tersebut berperan sebagai tirosin analog yang berikatan dengan melanosit dan menimbulkan *cellular stress pathway* yang mengaktifasi inflamasi dan pada akhirnya menimbulkan depigmentasi (Ezzedine dan Harris, 2019).



Gambar 2.1: Depigmentasi pada kulit kepala karena penggunaan pewarna rambut (Harris, 2017).

2.3.2.2 Stres Oksidatif

Stres oksidatif memiliki peran dalam patogenesis vitiligo non-genetik. Hal ini didukung dengan kenaikan level *reactive oxygen species* (ROS) pada kulit baik di daerah lesi maupun non lesi. Hal ini dicurigai merupakan proses melanosit dalam beradaptasi terhadap stresor.

Dilihat dari faktor endogen, beberapa proses metabolik sel seperti melanogenesis memiliki peran dalam terbentuknya ROS. Proses metabolik sel membutuhkan banyak energi sehingga mitokondria dicurigai merupakan pemicu utama dari ROS. Beberapa studi menyatakan bahwa mitokondria yang rusak merupakan tempat potensial produksi ROS. Selain itu, faktor eksogen seperti paparan terhadap lingkungan, penyakit lain, dan pemakaian obat-obatan juga dapat menginduksi overproduksi ROS dari melanosit (Wang *et al.*, 2019).

2.3.2.3 Stres Emosional

Picardi dan Abeni (2001) menyatakan bahwa stres emosional seperti kematian keluarga dekat, luka trauma, hingga penyakit yang diderita sebelumnya memiliki peran dalam terjadinya vitiligo. Sebuah studi kontrol mengatakan bahwa dari 73 pasien vitiligo

dengan onset penyakit kurang dari 3 tahun memiliki tingkat stres yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Namun, korelasi antara stres emosional dan vitiligo masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat menarik kesimpulan yang lebih akurat.

2.3.2.4 Penyakit Sistemik

Lotti *et al* (2014) menyatakan bahwa vitiligo dapat dikaitkan dengan beberapa gangguan sistemik seperti obesitas dan sindrom metabolik. Intoleransi glukosa, resistensi insulin, abnormalitas lipid, dan hiperkromosisteinemia juga berperan dalam keterlibatan sistemik dalam penyakit ini. Hiperkromosisteinemia berperan dalam patogenesis vitiligo dengan menghambat tirosinase. Hal ini dibuktikan dengan kadar homosistein yang tinggi pada pasien vitiligo (Sharma *et al.*, 2016)

2.3.2.5 Trauma Fisik

Depigmentasi dapat berkembang pada tempat-tempat yang tidak terkena vitiligo yang secara khusus mengalami trauma. Trauma yang dimaksud seperti kulit yang tergores, terkoyak, terbakar, atau lecet (Ezzedine dan Harris, 2019). Fenomena ini dikenal dengan sebutan fenomena Koebner's. Patogenesis terjadinya fenomena Koebner's dicurigai disebabkan oleh perilsan dari faktor-faktor inflamasi yang dipicu oleh stimuli eksternal yaitu trauma (Geel, 2011).

Masih belum diketahui apakah fenomena ini terkait dengan etnis, fototipe kulit, maupun tendensi individu terhadap *post-inflammatory* hipo- atau hiperpigmentasi. Fenomena Koebner's dilaporkan lebih sering terjadi pada tipe vitiligo generalisata dibandingkan segmentalis (Geel, 2011).

2.3.2.6 Penyakit Saraf

Gangguan yang terjadi pada sistem saraf dapat merusak sel melanosit karena kedua sel ini tersebut berasal dari jaringan embrional yang sama yaitu *neural crest cell*. Peningkatan dari neurotransmitter seperti norepinephrine terkadang ditemukan pada lesi vitiligo. Hal ini secara langsung dapat bersifat sitotoksik terhadap melanosit karena menghasilkan produk sampingan beracun yang dapat merusak sel (Alikhan *et al.*, 2011).

2.3.3 Respon Autoimun

Menurut Rodrigues *et al.* (2017), penyakit autoimun seperti penyakit tiroid, diabetes mellitus tipe 1, anemia pernisirosa, rheumatoid arthritis, Addison *disease*, lupus, hingga Guillain-Barré *syndrome* (GBS) memiliki hubungan kuat dengan faktor risiko terjadinya vitiligo. Hampir 20% pasien vitiligo memiliki setidaknya satu penyakit autoimun dengan 13%-19% di antaranya adalah penyakit tiroid (Ezzedine dan Harris, 2019).

Penyakit tiroid merupakan penyebab paling umum vitiligo yang disebabkan oleh autoimun. Hal ini menyebabkan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dan autoantibodi perlu diperiksa pada setiap pasien vitiligo yang memiliki riwayat keluarga penderita penyakit autoimun (Rodrigues *et al.*, 2017). Menurut Alikhan *et al.* (2011), hipotiroid dan hipertiroid muncul di 18,5% dari 15.126 pasien vitiligo. Beberapa studi juga menyebutkan bahwa risiko terkena penyakit tiroid pada pasien vitiligo berlipat ganda setiap lima tahun sehingga dianjurkan untuk melakukan *screening* ulang setiap tiga tahun (Rodrigues *et al.*, 2017).

Vitiligo juga diasosiasikan dengan beberapa sindrom autoimun seperti *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia* (APECED), Vogt-Koyanagi-Harada, sindrom Kabuki, hingga sindrom Alezzandrini. Menurut sebuah penelitian, dari 68 pasien APECED, 13 di antaranya menderita vitiligo (Alikhan *et al.*, 2011).

2.4 Manifestasi Klinis Vitiligo

Vitiligo menyebabkan manifestasi klinis berupa makula dan bercak putih tidak bersisik berbatas jelas. Lesi ini dapat mengenai berbagai bagian tubuh namun paling sering dimulai dari bagian wajah, acral, dan genital. (Ezzedine dan Harris, 2019). Umumnya makula ini berukuran sekitar 5 mm sampai 5 cm (Wolff *et al.*, 2013). Makula vitiligo ini juga memiliki berbagai macam pola di antaranya; akrofasial, mukosal, general, universal, campuran, hingga *rare*. Namun, berbagai pola ini seringkali tumpang tindih satu sama lain sehingga sulit untuk diidentifikasi jenisnya. (Ezzedine dan Harris, 2019).

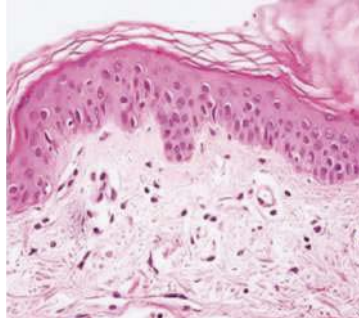


Gambar 2.2: Gambaran vitiligo pada tubuh pasien (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.5 Histopatologi Vitiligo

Gambaran histopatologis vitiligo didefinisikan dengan absennya melanosit pada epidermis (Ezzedine dan Harris, 2019). Namun, beberapa penelitian menyatakan bahwa melanosit tidak sepenuhnya hilang dari area lesi dan melanosit yang tersisa memiliki kemampuan untuk memulihkan kembali kondisi kulit (Birlea *et al.*, 2012).

Pada daerah pinggiran lesi didapatkan infiltrasi sel inflamasi seperti sel T CD4+ dan CD8+ yang berperan dalam merusak melanosit in situ (Ezzedine dan Harris, 2019). Infiltrat limfositik dermal, perivaskular, dan perifolikular ditemukan pada fase awal dan aktif vitiligo (Birlea *et al.*, 2012). Didapatkan juga reaksi likenoid yang menyebabkan hiperpigmentasi di sekitar lesi (James *et al.*, 2011).



Gambar 2.3: Absennya melanosit di stratum basalis epidermis (Yadav, 2019)

2.6 Diagnosis Vitiligo

Tahapan diagnosis vitiligo dimulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang bila diperlukan. Namun, biasanya pemeriksaan penunjang seperti uji lab maupun histologis tidak diperlukan karena pemeriksaan klinis sudah cukup untuk mendiagnosis penyakit ini (Ezzedine dan Harris, 2019). Riwayat penyakit dahulu dan keluarga perlu ditanyakan saat anamnesis untuk mengetahui apakah ada faktor risiko genetik maupun autoimun (Harahap, 2000).

Lesi putih depigmentasi dengan batas jelas merupakan tanda vitiligo yang perlu diidentifikasi saat pemeriksaan fisik. Umumnya, vitiligo terjadi pada area yang secara normal hiperpigmentasi ataupun terpapar matahari seperti wajah, bagian dorsal dari tangan, dan ekstremitas (Alikhan *et al.*, 2011). Tanda klinis seperti halo nevi multipel dan poliosis juga dapat membantu menegaskan diagnosis vitiligo. Pada pemeriksaan fisik perlu

dibedakan antara varian vitiligo segmental dan nonsegmental karena prognosis dan respon terhadap pengobatan dari kedua jenis varian tersebut berbeda (Ezzedine dan Harris, 2019).

Vitiligo seringkali diasosiasikan dengan penyakit autoimun sehingga pemeriksaan lab seperti T4 dan level TSH dapat dilakukan untuk membantu menegaskan diagnosis tersebut. Pemeriksaan darah rutin dan *antinuclear antibody testing* juga dapat dilakukan untuk mengetahui sensitivitas lesi terhadap cahaya (Ezzedine dan Harris, 2019). Pada pasien yang memiliki tanda dan gejala penyakit tiroid perlu dipertimbangkan pemeriksaan serum anti tiroglobulin dan antibodi antitiroid peroksidase (Birlea *et al.*, 2012).

Pemeriksaan histologis jarang digunakan dalam mengonfirmasikan vitiligo. Namun, pemeriksaan ini dapat membantu menyingkirkan beberapa diagnosis banding yang berkaitan dengan hilangnya pigmen dari kulit. Pada gambaran histopatologi vitiligo ditemukan beberapa infiltrat inflamasi seperti CD4+ dan CD8+ pada pinggiran lesi dan seringkali tidak ditemui melanosit pada lapisan epidermis di area lesi (Ezzedine dan Harris, 2019).

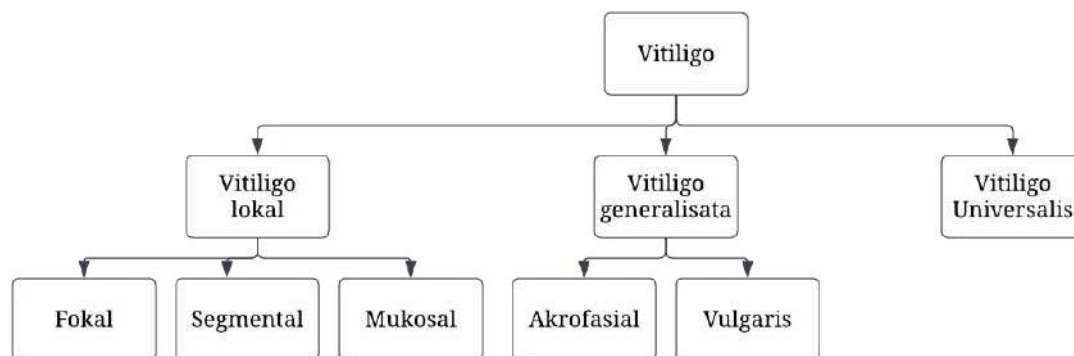
Pemeriksaan penunjang yang cukup umum dilakukan adalah dengan menggunakan *Wood's lamp*, sebuah alat yang mengeluarkan ultraviolet A (UVA) dengan panjang gelombang 365 nm (Alikhan *et al.*, 2011). *Wood's lamp* dapat membantu membedakan depigmentasi yang terjadi pada vitiligo dan penyakit lain (Ezzedine dan Harris, 2019). Pemeriksaan ini juga dapat membantu memonitor progres lesi dari waktu ke waktu (Alikhan *et al.*, 2011).

2.7 Klasifikasi Vitiligo

Berdasarkan gambaran klinis dan riwayat penyakitnya, vitiligo dibagi menjadi vitiligo segmental dan nonsegmental. Vitiligo segmental memiliki distribusi unilateral dan

biasanya tersusun secara linear. Vitiligo jenis ini umumnya terlokalisasi, bersifat persisten, memiliki onset yang cepat, dan tidak berhubungan dengan penyakit autoimun (Rodrigues *et al.*, 2017). Di sisi lain, vitiligo nonsegmental tersusun secara simetris dan biasanya melibatkan kedua sisi tubuh. Vitiligo ini memiliki onset yang lambat dan seringkali berhubungan dengan penyakit autoimun (Verma *et al.*, 2017). Semua jenis vitiligo yang bukan merupakan vitiligo segmental diklasifikasikan ke dalam vitiligo nonsegmental di antaranya vitiligo *localized*, generalisata, dan akrofasial (Birlea *et al.*, 2012).

Berdasarkan distribusi polimorfik, pola bercak, dan rentang depigmentasi, vitiligo dibagi menjadi tiga buah sub tipe; *localized*, generalisata, dan universalis (Birlea *et al.*, 2012). Vitiligo *localized* diklasifikasikan lagi menjadi tiga tipe; fokal, segmental, dan mukosal sedangkan vitiligo generalisata terbagi menjadi vitiligo akrofasial dan vulgaris (Verma *et al.*, 2017). Vitiligo generalisata merupakan jenis vitiligo yang paling sering dijumpai dengan karakteristik yang khas yaitu area depigmentasi yang lebar dan terdistribusi secara simetris (Halder dan Taliaferro, 2008).



Gambar 2.4: Klasifikasi Vitiligo (Verma *et al.*, 2017)

2.7.1 Vitiligo Fokal

Vitiligo fokal adalah salah satu jenis vitiligo *localized* yang memiliki karakteristik lesi kecil dan terisolasi (Ezzedine dan Harris, 2019). Makula putih ini tersebar di satu area,

seringkali di area trigeminal (James, 2011), dan tersebar secara nonsegmental (Birlea *et al.*, 2012).

Vitiligo jenis ini dianggap sebagai bentuk prekursor dari vitiligo generalisata (Birlea *et al.*, 2012). Hampir 50% dari kasus ini secara progresif berkembang melibatkan area yang lebih luas secara tidak terprediksi dikarenakan kurangnya tanda klinis (Ezzedine dan Harris, 2019).



Gambar 2.5: Vitiligo Fokal (Birlea *et al.*, 2012)

2.7.2 Vitiligo Segmental

Makula dari vitiligo jenis segmental terdistribusi secara unilateral dan biasanya tersusun secara linear. Meskipun sering disebut sebagai vitiligo dermatom, pola dari lesi ini jarang mengikuti dermatom kulit (Rodrigues *et al.*, 2017). Biasanya lesi dari vitiligo jenis ini terlokalisasi dan bersifat persisten (Birlea *et al.*, 2012). Lesi yang biasa mengenai wajah ini memiliki progresivitas sekitar 6 bulan sampai 2 tahun dengan onset yang cepat (Rodrigues *et al.*, 2017).

Vitiligo segmental biasa menyerang usia muda dan menggambarkan sekitar 20% dari vitiligo pada anak (James *et al.*, 2011). Dibandingkan dengan vitiligo generalis, penyakit

autoimun jarang memiliki hubungan dengan vitiligo varian ini. Namun, diindikasikan beberapa penyakit autoimun dapat berkembang menjadi komplikasi (Shimizu, 2007).

Ezzedine dan Harris (2019) menyebutkan bahwa ada keterlibatan dari reservoir melanosit folikuler pada vitiligo jenis ini. Hal ini menyebabkan varian ini kurang responsif terhadap pengobatan dikarenakan kurangnya reservoir melanosit yang tersedia untuk repigmentasi (Rodrigues *et al.*, 2017).



Gambar 2.6: Vitiligo Segmental (Rodrigues *et al.*, 2017)

2.7.3 Vitiligo Mukosa

Vitiligo mukosa adalah jenis vitiligo yang menyerang membran mukosa dan paling sering mengenai daerah oral dan genital (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.7.4 Vitiligo Akrofasial

Vitiligo akrofasial merupakan vitiligo yang menyerang area distal dari phalanges dan orifisium wajah seperti bibir (James, 2011). Jenis vitiligo ini seringkali menyerang usia dewasa dan dapat berkembang menjadi vitiligo generalisata (Ezzedine dan Harris, 2019).



Gambar 2.7: Vitiligo Akrofasial (Birlea *et al.*, 2012)

2.7.5 Vitiligo Vulgaris

Vitiligo vulgaris merupakan jenis vitiligo generalisata yang paling sering ditemukan. Varian ini memiliki karakteristik lesi multipel yang tersebar secara simetris (Birlea *et al.*, 2012).

2.7.6 Vitiligo Universalis

Vitiligo universalis merupakan depigmentasi yang terjadi pada hampir seluruh bagian tubuh. Menurut Ezzedine dan Harris (2019), vitiligo jenis ini dapat mengenai sekitar 80% atau lebih dari area permukaan kulit dan terkadang rambut. Vitiligo universalis jarang terjadi dan lebih sering menyerang usia dewasa dibandingkan anak-anak. Biasanya, vitiligo varian ini merupakan progresivitas dari penyakit lama yang menyebabkan depigmentasi total dari kulit (Ezzedine dan Harris, 2019).



Gambar 2.8: Vitiligo Universalis (Rodrigues, 2017)

2.7.7 Vitiligo Campuran

Vitiligo campuran merupakan kombinasi dari vitiligo akrofasial dan vulgaris atau segmental dan akrofasial (Birlea *et al.*, 2012). Karakteristik dari vitiligo campuran adalah vitiligo segmental dengan lesi tambahan di luar area lesi. Lesi tambahan ini biasanya jauh dari lesi utama dan dapat tersusun secara bilateral maupun simetris. Umumnya, area yang terkena merupakan kontralateral dari lesi vitiligo segmental (Ezzedine dan Harris, 2019). Vitiligo jenis ini jarang terjadi dan memiliki respon yang rendah terhadap sinar UV (Rodrigues, 2017).



Gambar 2.9: Vitiligo Campuran (Ezzedine dan Harris, 2019)

2.8 Tatalaksana Vitiligo

Vitiligo adalah kondisi yang seringkali sulit untuk ditangani. Respon terhadap terapi biasanya lambat dengan tingkat respon yang rendah di beberapa area. Reaksi dari terapi berbeda pada tiap area anatomi, misalnya vitiligo di area wajah memiliki prognosis yang baik dan sensitif terhadap terapi sedangkan pada bagian dorsal dari tangan dan kaki sebaliknya. Respon dari tiap jenis pengobatan juga berbeda pada tiap fototipe Fitzpatrick. Beberapa pengobatan seperti fototerapi bahkan dapat memperburuk penampilan dari vitiligo (James *et al.*, 2011).

Tatalaksana dari pasien vitiligo didasarkan pada tingkat dan aktivitas penyakit sehingga dapat berbeda antar individu. Pada pasien dengan vitiligo aktif, terapi kombinasi seringkali diberikan. Akan tetapi, pada vitiligo yang stabil monoterapi saja sudah cukup (Ezzedine dan Harris, 2019).

Pilihan terapi untuk pasien vitiligo cukup beragam. Beberapa pilihan terapi di antaranya terapi topikal, fototerapi, terapi depigmentasi, hingga tindakan invasif. Penggunaan tabir surya dan kosmetik juga direkomendasikan dalam menangani hal ini (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.8.1 Tabir surya

Pada pasien vitiligo, makula putih yang terdepigmentasi sangat sensitif terhadap sinar *ultraviolet* (UV) sehingga diperlukan proteksi khusus untuk mencegah dan meminimalisasi efek dari sinar UV. Tabir surya dapat memberikan perlindungan terhadap sinar UV dengan memblokir, merefleksikan, dan menghamburkan sinar matahari (Latha *et al.*, 2013).

Tabir surya dibutuhkan untuk mencegah *sunburn* pada daerah lesi yang tidak terlindungi. Senyawa ini juga memiliki kemampuan untuk mengurangi penggelapan kulit pada area non lesi sehingga mengurangi perbedaan yang berarti dengan daerah yang mengalami depigmentasi (Halder dan Taliaferro, 2008).

2.8.2 Penggunaan Kosmetik

Penggunaan kosmetik biasa dilakukan pada area lesi vitiligo yang terlihat jelas seperti pada wajah dan tangan. Keuntungan dari penggunaan produk kosmetik antara lain terjangkau, minim efek samping, dan mudah diaplikasikan sehingga banyak digunakan sehari-hari oleh pasien (Halder dan Taliaferro, 2008). Produk kosmetik juga dapat meningkatkan *quality of life* pasien vitiligo dengan menyamarkan lesi sehingga meningkatkan kepercayaan diri penderita (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.8.3 Terapi Topikal

Terapi topikal dapat digunakan secara monoterapi ataupun dikombinasikan dengan fototerapi. Biasanya monoterapi diberikan pada pasien dengan area lesi kurang dari 5% (Ezzedine dan Harris, 2019). Pada terapi ini perlu dimonitor efek samping pada pasien seperti jerawat, atrofi, dan telangiektasia (James *et al.*, 2011). Dua kelas utama dalam terapi topikal yang digunakan untuk mengatasi vitiligo adalah kortikosteroid topikal dan inhibitor kalsineurin topikal (Ezzedine dan Harris (2019).

2.8.3.1 Kortikosteroid Topikal

Penggunaan kortikosteroid topikal merupakan terapi lini pertama dalam menangani vitiligo *localized*. Jenis terapi ini direkomendasikan untuk lesi kecil dan pemakaian pada pasien anak (Birlea *et al.*, 2012).

Kortikosteroid topikal bekerja dengan cara mengurangi jumlah *antigen-presenting cells* (APC), limfosit dan antibodi, hingga menurunkan sintesis dan sekresi sitokin proinflamatori seperti IL-1, IL-2, IFN- γ , dan TNF. Hal ini menyebabkan kortikosteroid dapat menekan aktivitas vitiligo dan mencegah munculnya lesi baru (Diana dan Mulianto, 2018). Penggunaan kortikosteroid topikal memiliki banyak keuntungan seperti efikasi yang baik, kemudahan dalam aplikasi, tingkat kepatuhan penggunaan obat yang tinggi, dan harganya yang terjangkau (Ezzedine dan Harris, 2019).

Di samping keunggulannya, kortikosteroid memiliki beberapa efek samping. Efek samping dari kortikosteroid topikal di antaranya atrofi kulit, telangiektasia, hipertrikosis, erupsi akneiformis, dan *striae* (Diana dan Mulinto, 2018). Penggunaan di area sekitar mata juga perlu perhatian khusus karena dapat meningkatkan tekanan intraokular dan memperparah glaukoma (Ezzedine dan Harris, 2019). Kombinasi antara kortikosteroid dengan terapi lain dapat membantu menurunkan efek samping karena terapi kombinasi dapat bekerja secara sinergis dengan dosis individu yang rendah sehingga menurunkan potensi terjadinya efek samping (Birlea *et al.*, 2012).

2.8.3.2 Inhibitor Kalsineurin Topikal

Menurut Birlea *et al.* (2012), inhibitor kalsineurin topikal secara efektif menangani vitiligo dengan cara mengembalikan jaringan sitokin yang rusak. Terapi ini memiliki

efikasi yang tinggi dan aman digunakan pada area yang tidak dianjurkan pemakaian kortikosteroid seperti daerah wajah dan leher (Ezzedine dan Harris, 2019).

Salah satu inhibitor kalsineurin topikal yang umum digunakan pada kasus vitiligo adalah takrolimus. Berdasarkan penelitian, takrolimus dapat menghambat aktivasi dari sel T dengan menurunkan transkripsi dari gen pembentuk sitokin proinflamatori seperti IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferon- γ (IFN- γ), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Takrolimus juga memiliki efek langsung terhadap pertumbuhan dan migrasi dari melanosit pada area lesi (Birlea *et al.*, 2012).

2.8.4 Fototerapi dan Terapi Kombinasi

2.8.4.1 Psoralen dan Ultraviolet A

Psoralen adalah zat yang ditemukan di tumbuhan yang menyerap UVA, menyebabkan reaksi fotokimia pada kulit. Psoralen dapat digunakan secara sistemik melalui oral maupun secara topikal (Barros *et al.*, 2019). Menurut Moschella dan Hurley (1992), penggunaan psoralen dan UVA (PUVA) efektif dalam terapi vitiligo dan dapat meningkatkan produksi melanin.

Psoralen dapat diberikan secara oral maupun topikal. Psoralen topikal biasa digunakan pada vitiligo dengan area lesi kurang dari 20% dari luas permukaan tubuh. Hal ini dilakukan dengan cara mengoleskan methoxsalen 0,1% pada area vitiligo 30-60 menit sebelum paparan sinar UVA. Pada pemberian secara oral, methoxsalen sebesar 0,4 mg/kgBB diberikan 1-2 jam sebelum pemberian paparan UVA. Biasanya jalur oral diberikan pada pasien dengan keterlibatan area yang lebih luas dan tidak merespon

terhadap terapi PUVA topikal. Setelah terapi oral, pasien dianjurkan untuk memakai kacamata anti UVA dan tabir surya berspektrum luas (Birlea *et al.*, 2012).

PUVA merupakan fototerapi pertama yang dilaporkan efektif menangani vitiligo. Namun, beberapa efek samping seperti mual, kerusakan okuler, reaksi fototoksik, dan peningkatan risiko kanker seringkali diasosiasikan dengan PUVA dalam penelitian terkini. Menurut Ezzedine dan Harris (2019), pasien yang diterapi dengan *Narrowband* Ultraviolet B (NB-UVB) memiliki kemampuan repigmentasi 75% lebih tinggi dibandingkan pasien yang diterapi menggunakan PUVA setelah enam bulan pengobatan. NB-UVB juga memiliki efek samping terapi yang lebih sedikit dibanding PUVA sehingga peran PUVA sebagai terapi lini pertama vitiligo telah tergantikan (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.8.4.2 *Narrowband* Ultraviolet B

Narrowband Ultraviolet B (NB-UVB) merupakan jenis fototerapi dengan panjang gelombang 311 nm dan saat ini dianggap sebagai terapi yang paling efektif dan aman untuk pasien vitiligo. NB-UVB seringkali diberikan pada lesi dengan indikasi ukuran <20% luas permukaan tubuh dan kurang merespon pada pemberian obat topikal (Halder dan Taliaferro, 2008). NB-UVB biasa digunakan pada vitiligo generalisata tingkat sedang hingga *severe* dan dilaporkan memiliki tingkat repigmentasi yang lebih tinggi dibanding PUVA (Birlea *et al.*, 2012).

Mekanisme kerja dari NB-UVB adalah dengan menginduksi diferensiasi dan produksi melanosit dari kulit. NB-UVB juga memiliki efek imunosupresif lokal yang poten sehingga efektif dalam mengatasi vitiligo (Ezzedine dan Harris, 2019). Pasien pediatri dilaporkan memiliki respon terhadap terapi yang lebih tinggi dibanding orang dewasa (James *et al.*, 2011).

Terapi NB-UVB dilakukan dua kali seminggu dengan dosis awal $0,21 \text{ J/cm}^2$ dan ditingkatkan dosisnya 20% setiap sesi hingga dosis eritema minimal (Birlea *et al.*, 2012). Dosis eritema minimal adalah dosis terendah yang menimbulkan eritema pada lesi selama 24 jam (Ezzedine dan Harris, 2019). Untuk mencapai repigmentasi maksimal diperlukan setidaknya 9--12 bulan terapi NB-UVB secara rutin (Birlea *et al.*, 2012).

Hasil dari terapi NB-UVB cukup memuaskan. Terapi ini dapat menginduksi sekitar 40%-100% laju repigmentasi, tergantung pada lokasi lesi (Ezzedine dan Harris, 2019). Wajah dan ekstremitas merupakan area yang paling responsif terhadap terapi dengan angka repigmentasi mencapai lebih dari 75% pada 50% pasien. Sebaliknya, kurang dari 25% pasien mengalami repigmentasi pada daerah manus dan pedis, menjadikannya area yang paling tidak responsif terhadap terapi (James *et al.*, 2011).

2.8.4.3 Targeted Ultraviolet B

Targeted Ultraviolet B (UVB) phototherapy merupakan jenis pengobatan yang memanfaatkan *excimer laser* dengan panjang gelombang 308 nm. *Excimer laser* ini umum digunakan pada pasien vitiligo fokal dengan luas lesi kurang dari 5% luas permukaan tubuh dan penyakit yang stabil (Ezzedine dan Harris, 2019).

Excimer laser dilaporkan memiliki efikasi yang sama seperti NB-UVB dengan respon yang lebih cepat. Area yang dapat diberikan terapi ini terbatas, biasanya hanya pada area yang sempit. Pemberian steroid pada *excimer laser* dapat meningkatkan efikasi dari terapi (James *et al.*, 2011).

2.8.4.4 Terapi Kombinasi

Fototerapi seringkali dikombinasikan dengan terapi topikal dan merupakan salah satu jenis terapi yang paling efektif dalam menangani vitiligo. Kombinasi dari steroid oral seperti dexamethasone saat akhir pekan dan prednisolon di awal pekan diiringi dengan fototerapi dilaporkan dengan dapat cepat mengontrol penyebaran dari vitiligo (Ezzedine dan Harris, 2019).

2.8.5 Depigmentasi

Terapi depigmentasi merupakan salah satu pilihan bagi pasien dengan lesi yang mencapai 50%-80% dari seluruh area tubuhnya. Tujuan dari terapi ini adalah untuk mencapai depigmentasi total dari tubuh dan memiliki sifat yang permanen (James *et al.*, 2011). Monobenzyl ether of hydroquinone (MBEH) 20% atau biasa dikenal monobenzone merupakan pengobatan yang paling umum digunakan pada terapi ini. Monobenzone dapat menginduksi nekrosis dari melanosit tanpa mengaktifkan jalur kaskade kaspase ataupun fragmentasi DNA. Penggunaan secara dua kali sehari selama setahun dilaporkan menghasilkan depigmentasi kulit yang irreversibel (Birlea *et al.*, 2012).

1 dari 6 pasien vitiligo yang diberikan terapi monobenzone mengeluhkan dermatitis kontak terhadap krim. Hal ini dilaporkan dapat menurunkan kekuatan terapi sebesar 10%, namun tidak menghentikan pemberian terapi (Ezzedine dan Harris, 2019). Beberapa obat lain seperti krim topikal 4-methoxyphenol 20% dan *Q-switched laser* juga dapat digunakan sebagai pengganti monobenzone (James *et al.*, 2011).

Pasien yang melakukan depigmentasi kulit akan sensitif terhadap cahaya matahari seumur hidupnya sehingga perlu dilakukan proteksi terhadap cahaya matahari yang

adekuat (Ezzedine dan Harris, 2019). Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya kanker kulit non melanoma (Birlea *et al.*, 2012).

2.8.6 Terapi Invasif

Terapi invasif dilakukan pada pasien dengan penyakit vitiligo yang stabil, ditandai dengan tidak adanya lesi baru ataupun tumbuh selama satu sampai 2 tahun. Hal ini cocok untuk pasien dengan vitiligo segmental karena tipe tersebut stabil dengan cepat (Ezzedine dan Harris, 2019). Terapi invasif juga direkomendasikan bagi pasien yang resisten terhadap pengobatan lain (James *et al.*, 2011).

Secara umum, perawatan bedah dibagi menjadi transplantasi jaringan dan transplantasi sel. Transplantasi jaringan merupakan jenis cangkok yang menggunakan jaringan padat dari kulit. Transplantasi jaringan terdiri dari *thin and ultrathin split-thickness skin grafts*, *suction blister epidermal grafts*, *mini punch grafts*, dan transplantasi folikel rambut. Transplantasi sel adalah pencangkokan suspensi dari keratinosit dan melanosit seperti *noncultured epidermal cell suspension*, *cultured melanocyte*, dll. Transplantasi sel merupakan lini pertama dari terapi invasif pada vitiligo yang stabil (Ezzedine dan Harris, 2019).

Terapi invasif tidak lepas dari efek samping. Beberapa efek samping dari jenis pengobatan ini adalah infeksi, hiperpigmentasi post inflamasi, repigmentasi yang tidak estetik, hingga bekas luka (Birlea *et al.*, 2012).