

Vitiligo: Patogenesis, Diagnosis dan Tatalaksana Terbaru

Vitiligo: Update of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment

Erico L Yonathan^{1*}

¹*Faculty of Medicine, Maranatha Christian University*

Jl. Prof. drg. Suria Sumantri MPH No. 65, Kota Bandung 40164, Jawa Barat, Indonesia

**Penulis korespondensi*

Email: ericolemuel@gmail.com

Received: September 3, 2021

Accepted: December 20, 2022


Abstrak

Vitiligo merupakan kelainan pigmentasi kronis dengan prevalensi sekitar 1% populasi dunia. Vitiligo ditandai dengan lesi makula depigmentasi, tidak berskuama, berwarna putih seperti kapur, dan biasanya asimtomatik. Hipotesis terjadinya vitiligo pertama kali dilaporkan sekitar tahun 1950 berupa hipotesis genetik. Artikel ini bertujuan membahas mengenai patogenesis, diagnosis dan tatalaksana vitiligo terbaru. Artikel revidi ini ditulis berdasarkan sumber pustaka berupa buku teks kedokteran dan jurnal-jurnal yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Penelitian terbaru mengenai patogenesis vitiligo banyak diteliti, di antaranya adalah genetik, stres oksidatif, proses autoimun, gangguan adhesi melanosit, neurohumoral, autositotoksitas, defisiensi vitamin D, hiperhomosisteinemia, dan teori konvergensi. Diagnosis vitiligo ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang sesuai indikasi. Terapi vitiligo konvensional meliputi terapi farmakologi, fototerapi, dan pembedahan. Terapi vitiligo konvensional tidak berfokus pada patogenesis terjadinya vitiligo. Simpulan, Terapi vitiligo terbaru memiliki tiga prinsip, yaitu mengurangi stres pada melanosit, mengatur autoimunitas, dan stimulasi regenerasi melanosit sedang dilakukan. Terapi vitiligo terbaru diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi. Penelitian efektifitas terapi terbaru pada vitiligo perlu dilakukan lebih lanjut.

Kata kunci: autoimun; patogenesis; diagnosis; tatalaksana; vitiligo

How to Cite:

Yonathan EL. Vitiligo: patogenesis, diagnosis dan tatalaksana terbaru. *Journal of Medicine and Health*. 2023; 5(1): 95-109. DOI: <https://doi.org/10.28932/jmh.v5i1.3954>

© 2023 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Review Article

Abstract

Vitiligo is a chronic pigmentation disorder with a prevalence of about 1% of the world's population. Vitiligo is characterized by depigmented macules, unscary, chalky white, and is usually asymptomatic. The causes of vitiligo are multifactorial. The first reported vitiligo pathogenesis in the 1950s was a genetic hypothesis. This article's aim is to discuss vitiligo with an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. The method of this article is a review of iterative sources, namely medical textbooks and journals published in the last 10 years. Recent studies of vitiligo pathogenesis have been reported, including genetics, oxidative stress, autoimmune processes, melanocyte adhesion disorders, neurohumoral, auto-cytotoxicity, vitamin D deficiency, hyperhomocysteinemia, and the convergence theory. The diagnosis of vitiligo is based on physical examination, as well as supporting examinations as indicated. Conventional vitiligo therapy includes pharmacological therapy, phototherapy, and surgery. Conventional vitiligo therapy does not focus on the pathogenesis of vitiligo. As a conclusion, the emerging therapy of vitiligo has three principles, such as reducing stress on melanocytes, regulating autoimmunity, and stimulating melanocyte regeneration. The emerging therapy of vitiligo is expected to increase the effectiveness of therapy. Further research on the effectiveness of emerging therapies in vitiligo is needed.

Keywords: autoimmune; pathogenesis; diagnosis; treatment; vitiligo

Pendahuluan

Istilah vitiligo berasal dari bahasa Latin “*vitelius*” yang berarti anak sapi, merujuk pada bercak putih yang terdapat pada anak sapi.¹ Vitiligo merupakan suatu kelainan pigmentasi yang disebabkan oleh kehilangan melanosit fungsional.^{2,3} Vitiligo didapat oleh sekitar 0,5-2% dari total populasi dunia tanpa memandang tipe kulit, dan biasanya timbul sebelum usia 20 tahun. Lesi vitiligo ditandai dengan makula yang amelanotik, tidak berskuama, berwarna putih seperti kapur, dan biasanya asimtomatik. Vitiligo dapat timbul pada kulit dan mukosa di seluruh tubuh, terutama pada wajah, tangan, puting susu, umbilikus, dan genitalia.²⁻⁶

Etiopatogenesis vitiligo terbaru bersifat multifaktorial, di antaranya adalah genetik, stress oksidatif, proses autoimun, gangguan adhesi melanosit, neurohumoral, autositotoksitas, defisiensi vitamin D, hiperhomosisteinemia, dan teori konvergensi.⁷⁻⁹ Vitiligo dapat dicetuskan oleh kontak dengan bahan kimia, alergen, pekerjaan, diet, penyakit sistemik, pajanan sinar matahari, dan trauma. Fenomena *Koebner*; dapat ditemukan pada 20-60% pasien vitiligo.¹⁰ Vitiligo juga berhubungan dengan berbagai penyakit autoimun, diantaranya adalah lupus eritematosus sistemik, *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), penyakit tiroid, penyakit Addison, diabetes melitus tipe 1, anemia pernisiiosa, psoriasis, dan alopesia areata.^{8,11,12}

Pengobatan vitiligo konvensional meliputi terapi farmakologi secara topikal, maupun oral, fototerapi, dan tindakan bedah. Adapun tujuan pengobatannya adalah untuk menghentikan progresivitas penyakit dan meningkatkan repigmentasi lesi vitiligo.¹³ Saat ini sedang dikembangkan *emerging therapy* yang berfokus pada patogenesis vitiligo.^{14,15} Penggunaan

Review Article

emerging therapy saat ini masih dalam tahap penelitian sehingga belum digunakan dalam terapi rutin vitiligo sepenuhnya. Tujuan penulisan artikel kajian pustaka untuk mengetahui patogenesis, diagnosis dan terapi terkini dari vitiligo di luar terapi konvensional dan patogenesis vitiligo yang sudah dikenal sebelumnya.

Metode

Penulisan tinjauan pustaka ini menggunakan kajian pustaka. Sumber pustaka berupa buku teks kedokteran dan jurnal-jurnal yang didapat dari mesin pencarian seperti *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct* dalam rentang waktu 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan adalah autoimun, patogenesis, tatalaksana, diagnosis dan vitiligo.

Hasil

Setelah dilakukan pencarian, didapatkan 177 jurnal dan buku berdasarkan kata kunci tersebut. Setelah dilakukan pencarian lebih lanjut, penulis menggunakan 50 jurnal dan buku sebagai sumber literatur.

Diskusi

Patogenesis

Vitiligo merupakan kelainan pigmentasi yang bersifat multifaktorial. Tidak ada hipotesis yang dapat menjelaskan timbulnya vitiligo secara jelas. Hipotesis penyebab vitiligo pertama kali dilaporkan sekitar tahun 1950 berupa hipotesis genetik.¹⁶ Beberapa hipotesis yang menjelaskan terjadinya vitiligo adalah hipotesis genetik, stres oksidatif, proses autoimun, gangguan adhesi melanosit, neurohumoral, autositotoksitas, defisiensi vitamin D, hiperhomosisteinemia, dan teori konvergensi.

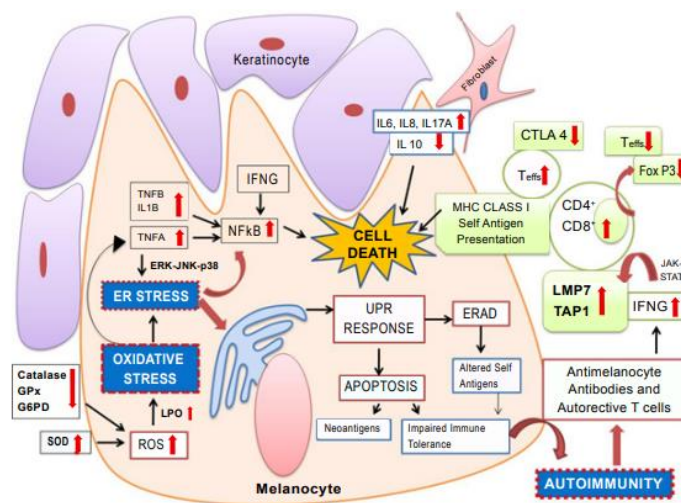
1. Genetik

Genetik berperan dalam timbulnya vitiligo, yaitu sebanyak 0,14% hingga 20%. Dalam studi ekspresi gen terbaru, berbagai gen yang terlibat dalam timbulnya vitiligo. Pasien dengan vitiligo segmentalis mengekspresikan gen yang berfungsi dalam sistem imun spesifik, interaksi reseptor sitokin, kemokin, adhesi fokal, dan metabolisme sfingolipid. Pasien dengan non-segmentalis mengekspresikan gen yang berfungsi dalam sistem imun non-spesifik, autofagi, apoptosis, proteolisis *ubiquitin-mediated* melanosit, dan metabolisme tirosin.^{9,14,15,17} Tirosinase (*TYR gene*) merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis melanin. Tirosinase juga berperan penting sebagai autoantigen dalam vitiligo generalisata.^{3,9,14,18,19}

Review Article

2. Stres Oksidatif

Stres oksidatif dihasilkan melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan enzim antioksidan.²⁰ Teori vitiligo terbaru mengungkapkan adanya gabungan antara teori stres oksidatif dengan autoimun. Teori ini menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar lipid peroksidase pada awal onset vitiligo yang menandakan stres oksidatif. Di sisi lain, terjadi peningkatan antibodi anti-melanosit yang menandakan proses autoimun. Dari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa stres oksidatif menjadi mekanisme yang penting untuk mencetuskan vitiligo. Akumulasi ROS akan mengakibatkan kerusakan melanosit dan mengganggu protein melanogenik penting seperti tirosinase, yang akan bersifat antigenik sehingga terjadi proses imunologik. Protein *forkhead box class O* (FOXO) juga dilaporkan dalam mencetuskan lesi vitiligo. Penurunan kadar protein FOXO3a ditemukan pada pasien vitiligo yang aktif, dan mengakibatkan kerusakan jaringan. Penelitian juga menyebutkan bahwa *Nrf2-antioxidant response element* (ARE) turut berperan dalam vitiligo. Pada pasien vitiligo, terjadi peningkatan IL-2 dan penurunan *heme oxygenase* (HO-1), yang merupakan target dari gen *Nrf2*.^{9,21-23} Mekanisme stres oksidatif pada pasien vitiligo dapat dilihat dengan jelas dalam skema yang terdapat pada gambar 1.²⁴



Gambar 1 Skema Stres Oksidatif²⁴

3. Autoimun

- Sistem imun spesifik

Sel T CD-8 sitotoksik merupakan faktor yang paling berperan dalam destruksi melanosit. Infiltrasi sel T CD-8 sitotoksik dapat ditemukan pada lapisan epidermis dan dermis.¹⁸ Sel T CD-8 memproduksi beberapa sitokin, seperti *interferon-γ* (IFN-γ) dan *tumor necrosis factor* (TNF). *Interferon-γ* (IFN-γ) menginduksi *CXC chemokine ligand 9* (CXCL9), CXCL10, dan CXCL11.

Review Article

CXC chemokine ligand 9 (CXCL9) akan meningkatkan sel T CD-8 pada kulit, sedangkan CXCL10 terdapat pada epidermis bersama dengan melanosit dan merupakan biomarker progresivitas penyakit.^{3,9,25,26}

Menurut penelitian terbaru, IL-17 diduga terlibat dalam patogenesis vitiligo.²⁷ IL-17 dilaporkan meningkat dalam darah dan kulit pasien vitiligo. Hal tersebut diperkuat dengan pernyataan bahwa terapi vitiligo, seperti fototerapi, berfungsi untuk mengatur IL-17. Interleukin-33 (IL-33) juga dilaporkan meningkat pada pasien vitiligo dan berhubungan dengan aktivitas penyakit. *Regulatory T-cells* (Tregs) juga berperan dalam patogenesis vitiligo. Kadar Tregs yang rendah disertai fungsinya yang menurun dilaporkan pada pasien vitiligo. *Physiological inducer* Tregs, seperti TGF- β dan IL-10 dilaporkan menurun pada lesi vitiligo.^{2,3,9,23,28,29}

- Sistem Imun Non-Spesifik

Sel *natural killer* (NK), protein dan sitokin pro-inflamasi seperti *heat-shock protein* (HSP), IL-1 β , IL-6, IL-8 turut berperan dalam sistem imun non-spesifik. Pada penelitian terbaru dengan model tikus, didapatkan bahwa HSP70i berperan dalam induksi sel dendrit yang bersifat sitotoksik dan akan mempresentasikan antigen melanosit spesifik pada sel T dalam sel limfosit.³⁰ Hal tersebut menunjukkan adanya keterkaitan sistem imun non-spesifik dan spesifik dalam destruksi melanosit.^{14,15} Antibodi anti-melanosit dapat ditemukan pada sitoplasma melanosit. Antibodi terhadap membran dan sitoplasma antigen juga ditemukan, yaitu *Lamin A/C* dan *Vimentin X*.⁹

4. Gangguan Adhesi Melanosit/ *Melanocytorrhagy*

Gangguan adhesi melanosit dilaporkan sebagai penyebab hilangnya melanosit pada lesi vitiligo. Hal yang mendukung teori ini adalah fenomena *Koebner* yang terdapat pada 31% pasien vitiligo. Berdasarkan analisis imunohistokimia, terdapat ekspresi berlebihan dari protein *tenascin* yang dapat mengganggu adhesi melanosit pada fibronectin. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya celah, melemahkan adhesi melanosit, dan mengakibatkan banyak kehilangan melanosit yang disebut *melanocytorrhagy*. Gangguan pada protein *discoidin domain receptor 1* (DDR1) dan CCN3 yang mengontrol adhesi DDR1 pada lapisan basal epidermis, juga merupakan penyebab hilangnya melanosit. Melanosit pada perilesi tidak mengekspresikan CCN3 dan terjadi inhibisi terhadap adhesi pada kolagen IV. Pada penelitian vitiligo non-segmentalis terbaru, ditemukan adanya ekspresi berlebih pada reseptor protein *liver X receptor alpha* (LXR- α) yang berperan dalam apoptosis dan *melanocytorrhagy*. Terapi dengan agonis LXR- α , *22(R)-hydroxycholesterol*, dilaporkan efektif dalam menurunkan gangguan adhesi melanosit.^{9,28}

Review Article

5. Neurohumoral

Stres akan meningkatkan produksi neuropeptida pada kulit, yaitu neuropeptida Y (NPY). Pada pemeriksaan imunohistokimia, terdapat peningkatan neuropeptida di dalam dan sekitar bercak vitiligo. Hal tersebut akan mengakibatkan destruksi melanosit yang dimediasi oleh sel mast dan granulosit. Pada vitiligo juga dapat ditemukan peningkatan kadar norepinefrin dan penurunan aktivitas asetilkolin esterase yang disebabkan efek sitotoksik pada sel atau vasokonstriksi pembuluh darah, sehingga terjadi hipoksia dan kematian jaringan. Pada penelitian terbaru juga ditemukan adanya peningkatan *corticotropin releasing hormone* (CRH) dan *corticotropin releasing hormone receptor 1* (CRHR 1) pada lesi vitiligo dan kulit lainnya. Hal tersebut berhubungan dengan stres fisiologis.^{4,9}

6. Autositotoksisitas

Metabolit toksik, baik secara intraseluler dan ekstraseluler, diduga dapat menyebabkan kematian melanosit melalui mekanisme autositotoksisitas.⁹ Menurut penelitian Cui dkk, ditemukan adanya peningkatan *high mobility group box 1* (HMGB1) pada pasien vitiligo. *High mobility group box 1* (HMGB1) merupakan *non-histone DNA binding protein* yang disekresikan oleh keratinosit saat terpapar oleh ROS atau sinar UVB. Cui dkk melakukan penelitian pada melanosit manusia dalam kultur terhadap pemberian hidrogen peroksida. Pada penelitian tersebut ditemukan adanya peningkatan HMGB1 yang akan mengeluarkan CXCL16 dan IL-8. Hal tersebut akan mengakibatkan autoimunitas pada vitiligo.³¹

7. Defisiensi vitamin D

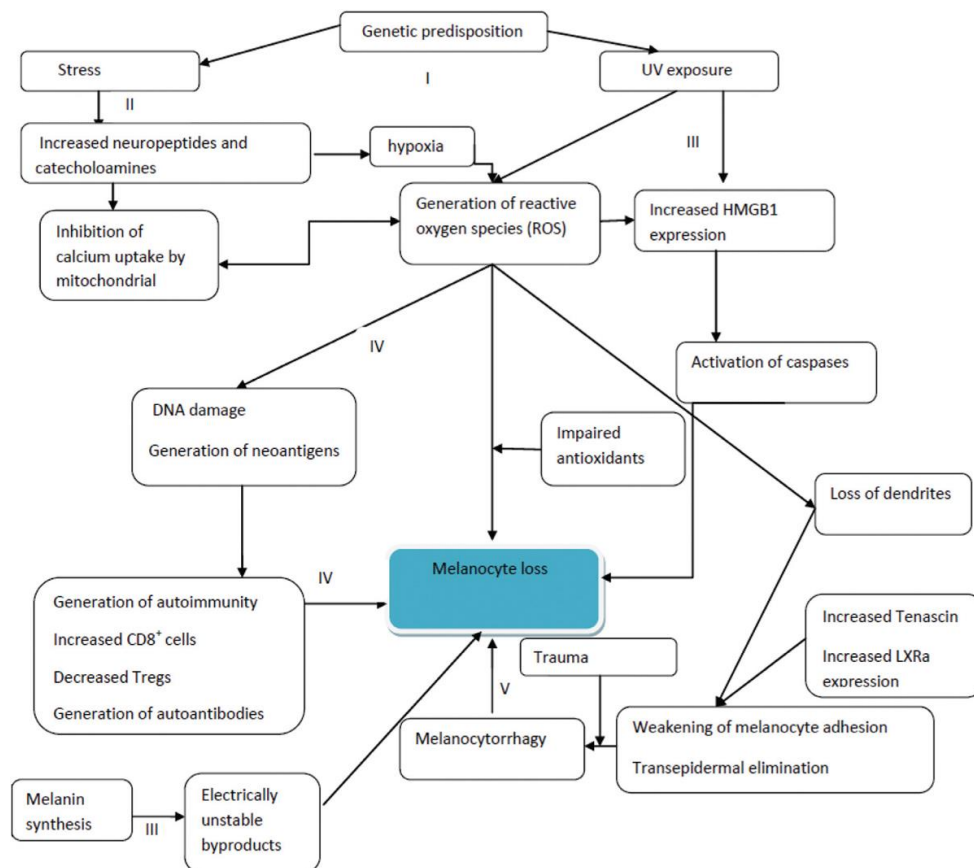
Vitamin D atau *1,25 dihydroxyvitamin D3* merupakan vitamin yang larut lemak yang dapat diperoleh melalui makanan dan disintesis di kulit dengan pengaruh sinar UV. *Vitamin D receptor* (VDR) dapat ditemukan dalam sel, berperan dalam metabolisme kalsium dan tulang, juga dapat ditemukan di keratinosit, melanosit, fibroblast, dan sistem imunitas kulit. Vitamin D3 akan meningkatkan melanogenesis dan kadar tirosinase yang akan melindungi melanosit dari proses apoptosis.^{9,32} Vitamin D juga berperan sebagai imunomodulator dengan menekan sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-8, TNF- α , dan TNF- γ .^{9,32} Amer dkk melakukan penelitian terhadap 21 pasien vitiligo dibandingkan dengan 21 orang sebagai kontrol. Pengukuran terhadap *vitiligo disease activity index* (VIDA), *body surface area* (BSA) yang terkena, lokasi lesi, dan kadar 25(OH)D dilakukan. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan kadar 25(OH)D yang signifikan pada pasien vitiligo, namun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dengan skala VIDA.³³

8. Hiperhomosisteinemia

Defisiensi vitamin B12 dan asam folat akan meningkatkan homosistein (Hcy) dan menurunkan kadar metionin dalam sirkulasi. Peningkatan Hcy juga dilaporkan terdapat pada pasien vitiligo. Hal tersebut diduga karena peningkatan ROS yang diakibatkan defisiensi asam folat, terdapat inhibisi enzim tirosinase oleh Hcy yang diduga karena interaksi dengan gugus kuprum, dan adanya interaksi antara Hcy dengan protein disulfida.⁹ Nahidi dkk melakukan penelitian pada 40 pasien vitiligo dengan 40 orang sebagai kontrol. Pengukuran kadar homosistein dilakukan dengan metode ELISA, dan didapatkan peningkatan kadar homosistein yang signifikan. Namun diperlukan penelitian lebih lanjut.³⁴

9. Teori konvergensi

Teori ini menjelaskan bahwa adanya efek gabungan dari beberapa hipotesis, seperti genetik, neurohumoral, autotoksitas, autoimun, *melanocytorrhagy*, pengaruh lingkungan, dan migrasi melanosit, turut serta dalam patogenesis vitiligo.^{3,9} Penjelasan terhadap teori konvergensi ini dapat dilihat pada gambar 2.⁹



Gambar 2 Skema Teori Konvergensi⁹

Keterangan :

I: Teori Genetik; II: Hipotesis Neurohumoral; III: Hipotesis Autositotoksitas; IV: Hipotesis Autoimun; V: *Melanocytorrhagy*

Diagnosis

Diagnosis vitiligo biasanya dibuat secara klinis, yaitu tampak sebagai makula depigmentasi, berwarna putih susu, tanpa disertai skuama. Pola distribusi vitiligo ditentukan berdasarkan klasifikasi vitiligo, dapat dijumpai pada periorifisial, bibir, ujung distal ekstremitas, genitalia, dan area friksi.³ Berbagai contoh lesi vitiligo dapat dilihat pada gambar 3.¹⁸ Pemeriksaan hematologi dilakukan sebagai skrining untuk melihat apakah ada penyakit yang menyertai vitiligo. Pemeriksaan T4, TSH, *antinuclear antibody* (ANA), gula darah puasa, hitung darah lengkap dengan indikasi anemia pernisiiosa, dan tes stimulasi ACTH dengan indikasi penyakit Addison. Vitiligo generalisata seringkali berhubungan dengan penyakit tiroid autoimun, terutama tiroiditis Hashimoto. Kadar tirotropin disarankan diukur tiap tahun. Tes fungsi tiroid, uji serum *antithyroglobulin* dan *antithyroid peroxidase antibodies* dapat diperiksa. *Antithyroid peroxidase antibodies* merupakan marker spesifik terhadap gangguan tiroid autoimun.^{4,8,18}



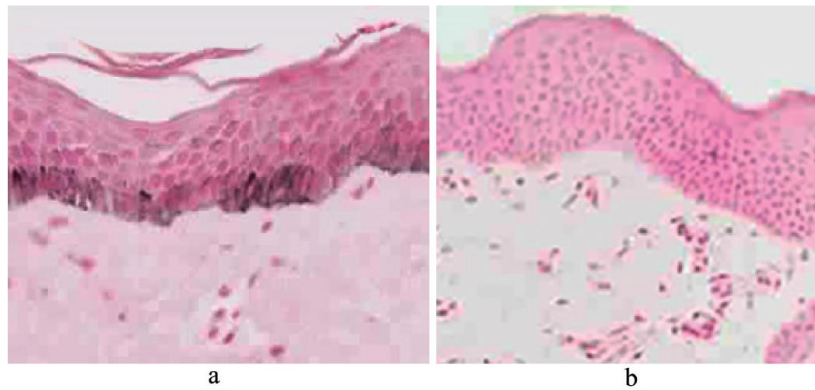
Gambar 3 Lesi Vitiligo¹⁸

Keterangan :

A: Vitiligo Akrofasial; B: Vitiligo Vulgaris; C: Vitiligo Segmentalis; D: Vitiligo Fokal

Biopsi kulit umumnya jarang dilakukan, kecuali untuk menyingkirkan diagnosis lain. Pemeriksaan histopatologis vitiligo dapat dilakukan dengan pewarnaan Fontana-Masson, DOPA, HMB-45, Mel-5, NKI.³⁵ Gambaran histopatologis vitiligo dibandingkan dengan kulit normal dapat dilihat pada gambar 4.³⁶ Diagnosis vitiligo juga dapat dibantu dengan lampu Wood. Lampu Wood akan membantu untuk melihat hilangnya melanosit fokal dan melihat area depigmentasi dengan lebih jelas. Lesi vitiligo tampak memancarkan fluoresensi warna biru cerah keputihan dengan batas yang tegas.^{3,4} Gambaran pemeriksaan lampu Wood pada lesi makula depigmentasi

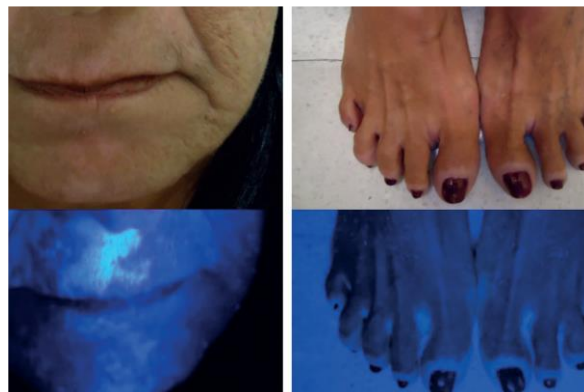
vitiligo dapat dilihat pada gambar 5.³⁷ Dermoskopi juga dapat membedakan vitiligo dan lesi lain. Gambaran dermoskopi pada vitiligo dapat dilihat pada gambar 6.³⁸



Gambar 4 Gambaran Histopatologis Kulit Normal dan Vitiligo³⁶

Keterangan :

A: Histopatologis kulit normal dengan pewarnaan Fontana-Masson, terlihat pigmen melanin dan melanosit di epidermis (X400);
B: Histopatologis lesi vitiligo dengan pewarnaan Fontana-Masson, hilangnya pigmen melanin dan melanosit di epidermis (X400)



Gambar 5 Gambaran Pemeriksaan Lampu Wood pada Vitiligo³⁷



Gambar 6 Gambaran Pemeriksaan Dermoskopi pada Vitiligo³⁸

Terdapat beberapa skoring untuk menilai derajat keparahan vitiligo dan keperluan terapi, diantaranya adalah *Vitiligo Disease Activity (VIDA)*, *Vitiligo European Task*

Review Article

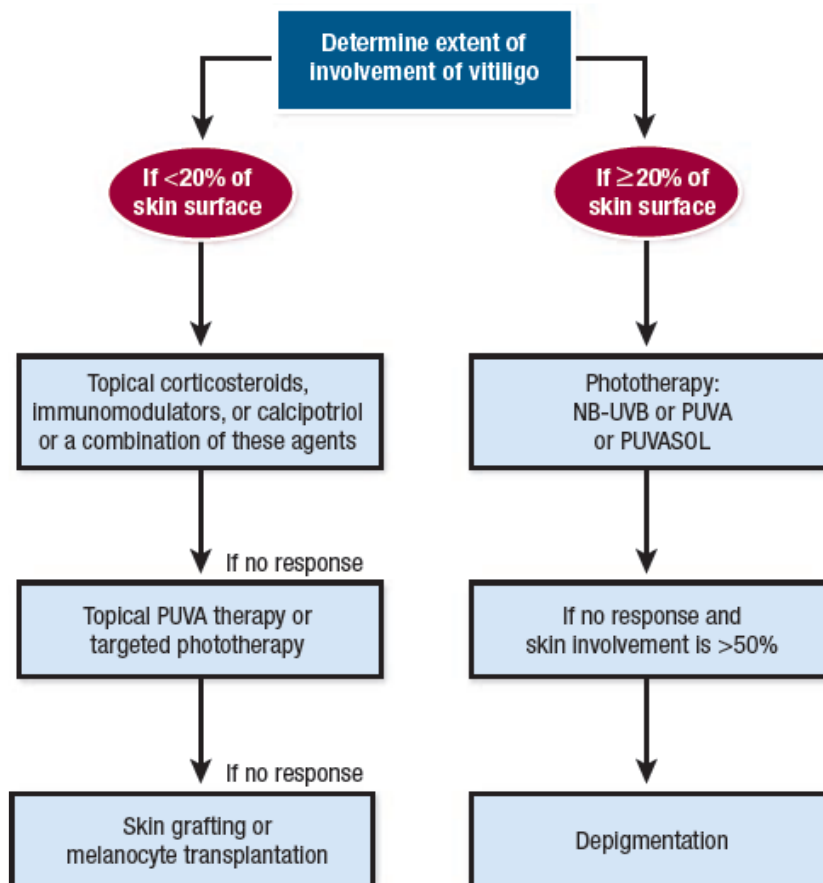
Force (VETF), dan *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI).^{8,39} Sistem skoring VASI sering digunakan dan dapat dihitung berdasarkan rumus yang tercantum dalam gambar 7.⁴⁰

$$\text{VASI} = \sum_{\text{All Body Sites}} [\text{Hand Units}] \times [\text{Residual Depigmentation}].$$

Gambar 7 Rumus untuk Menghitung VASI⁴⁰

Tatalaksana

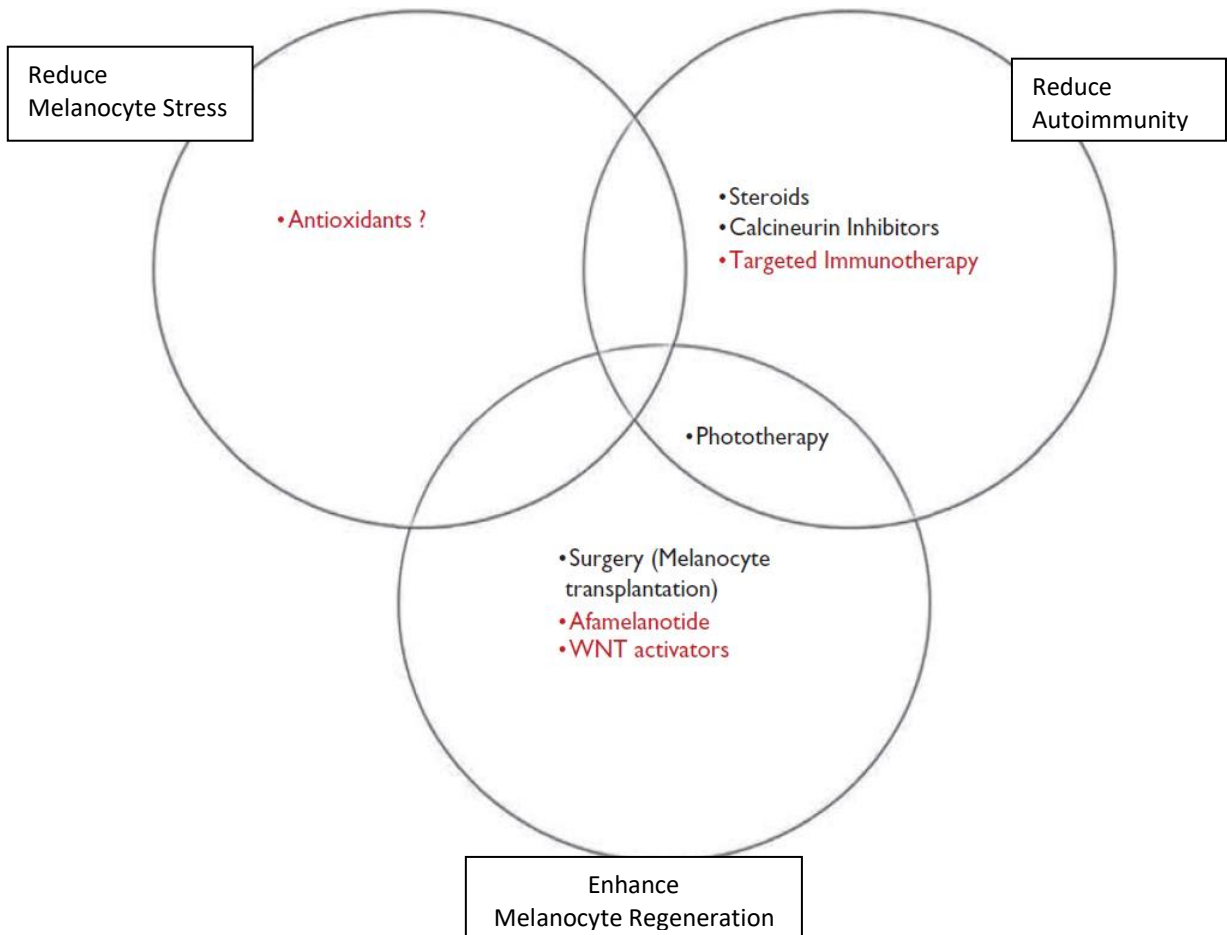
Tatalaksana vitiligo secara konvensional terbagi menjadi terapi secara farmakologis, baik topikal maupun sistemik, fototerapi, dan terapi pembedahan. Algoritma mengenai terapi konvensional vitiligo yang saat ini dipakai dapat dilihat pada gambar 8.¹⁸



Gambar 8 Algoritma Terapi Vitiligo Konvensional¹⁸

Review Article

Terapi vitiligo terbaru, yang dikenal dengan istilah *emerging therapy*, diberikan berdasarkan patogenesis terbaru vitiligo. Perbedaan klasifikasi terapi konvensional dan terbaru vitiligo dapat dilihat pada gambar 9.⁴¹



Gambar 9 Terapi Vitiligo Konvensional dan Terbaru⁴¹

Keterangan :
Terapi vitiligo konvensional: warna hitam
Terapi vitiligo terbaru: warna merah

Prinsip terapi terbaru vitiligo terbagi menjadi tiga, yaitu:

a. Mengurangi stres pada melanosit

Penurunan katalase yang disertai peningkatan ROS mencetuskan lesi vitiligo. Penggunaan pseudokatalase diduga dapat mengurangi stres oksidatif yang timbul pada pasien vitiligo.⁴² Pseudokatalase digunakan secara topikal, diikuti dengan penyinaran sinar UVB. Pengobatan herbal secara oral maupun topikal, vitamin, dan suplemen sedang dikembangkan sebagai terapi vitiligo dikarenakan efek anti oksidan dan anti inflamasinya. Penggunaan *Ginkgo biloba*, *Polypodium leucotomos*, *khellin*, *green tea polyphenols*, *capsaicin*, *curcumin*, *Picrorrhiza*

Review Article

kurroas, dan *Traditional Chinese Medicine (TCM)*.^{14,15,17,43,44} Penggunaan akupuntur bersamaan dengan terapi konvensional juga pernah dilakukan.⁴⁵

Djerrou membuat sebuah laporan kasus mengenai penggunaan madu lebah, *Allium cepa*, dan *Avena sativa* yang dikombinasikan dengan paparan sinar matahari pada seorang pria berusia 34 tahun dengan lesi vitiligo lokalisata di Algeria. Madu lebah, *Allium cepa*, dan *Avena sativa* dikonsumsi setiap malam, diikuti dengan berjemur dibawah sinar matahari selama 15-20 menit per hari saat 1 jam sebelum tengah hari. Terapi dilakukan selama 20 hari, diikuti dengan 4 hari istirahat. Sebagai tambahan, pasien juga mengonsumsi jus lemon sitrus. Setelah 17 bulan melakukan terapi konvensional dan 10 bulan menggunakan terapi herbal, repigmentasi terjadi pada lesi vitiligo pasien. Perkembangan lesi vitiligo pada pasien dijumpai pada gambar 10. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas terapi ini.⁴⁶



Gambar 10 Perkembangan Lesi Vitiligo dalam Terapi Madu Lebah, *Allium cepa*, dan *Avena sativa*⁴⁶

b. Mengatur autoimunitas

Prinsip terapi ini adalah mengatur semua yang terlibat dalam patogenesis vitiligo secara autoimun. Pengaturan terhadap *heat shock protein HSP70i*, *IFN- γ /CXCL10*, *JAK-STAT signalling*, dan imunomodulator sel T.^{14,15} Tofacitinib oral, yang merupakan *JAK inhibitor*, biasa digunakan pada artritis reumatoid berat namun dapat digunakan pada vitiligo generalisata. Ruxolitinib juga merupakan *JAK inhibitor* yang biasa digunakan untuk mielofibrosis dan polisitemia vera.⁴⁷ Ruxolitinib oral mengakibatkan repigmentasi cepat pada wajah dan badan pasien vitiligo, namun tidak bertahan lama ketika pasien menghentikan obatnya.^{14,15}

Simvastatin, obat yang digunakan luas pada dislipidemia dan penyakit kardiovaskuler, merupakan *STAT1 inhibitor*.^{14,48} Simvastatin bekerja sebagai imunomodulator dengan menghambat sel T CD8 pada melanosit.⁴⁹ Saat ini sedang dilakukan penelitian terhadap kombinasi penggunaan atorvastatin dengan UVB sebagai terapi vitiligo aktif.^{14,48} Abatacept

Review Article

bekerja pada *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4* (CTLA-4), biasa digunakan untuk artritis rheumatoid berat, namun diduga dapat digunakan pada pasien vitiligo.¹⁵

c. Stimulasi regenerasi melanosit

Terapi ini bertujuan untuk melakukan stimulasi melanosit agar beregenerasi, dengan cara pengaturan α -MSH, *WNT signalling*, dan *selective sunscreen*. *Alpha-melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) adalah hormon yang memacu melanogenesis. Afamelanotide, merupakan analog sintetik α -MSH, telah mendapat ijin penggunaan oleh *European Medicines Agency* untuk mengurangi fotosensitivitas pada protoporfiria eritropoietik, dan diduga bisa dilakukan pada kasus vitiligo.^{15,50}

Simpulan

Vitiligo adalah suatu kelainan depigmentasi kronis dengan patogenesis yang multifaktorial. Penelitian terbaru mengenai patogenesis vitiligo meliputi hipotesis genetik, stres oksidatif, proses autoimun, gangguan adhesi melanosit, neurohumoral, autositotoksitas, defisiensi vitamin D, hiperhomosisteinemia, dan teori konvergensi. Penatalaksanaan vitiligo konvensional dapat dilakukan secara farmakologis baik topikal maupun oral, fototerapi, dan pembedahan. Saat ini sedang dikembangkan *emerging therapy*. Prinsip *emerging therapy* meliputi mengurangi stress pada melanosit, mengatur autoimunitas, dan stimulasi regenerasi melanosit. Penggunaan *emerging therapy* saat ini masih dalam tahap penelitian sehingga belum digunakan sebagai terapi rutin pada pasien vitiligo.

Daftar Pustaka

1. Rahmayanti ND, Rahmadewi. Studi retrospektif: profil pasien baru vitiligo. Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin. 2016;28(2):52–8.
2. Abreu ACG, Duarte GG, Miranda JYP, Ramos DG, Ramos CG, Ramos MG. immunological parameters associated with vitiligo treatments: A literature review based on clinical studies. Autoimmune Dis. 2015;2015:1–5.
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. Dermatology. 2020;236(6):571–92.
4. Rahman R, Hasija Y. Exploring vitiligo susceptibility and management: a brief review. Biomed Dermatology. 2018;2(20):1–13.
5. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. Yonsei Med J. 2015;56(3):719–25.
6. Gamal A, El-Barbary R, Mofteh N. Updates in surgical treatment of vitiligo. J Recent Adv Med. 2021;2(1):118–27.
7. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N. Advances in vitiligo: An update on medical and surgical treatments. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(1):15–28.
8. Anurogo D, Ikrar T. Vitiligo. CDK-220. 2014;41(9):666–75.
9. Arora A, Kumaran M. Pathogenesis of vitiligo: An update. Pigment Int. 2017;4(2):65–77.
10. Ashwini P, Sushmita D, Veeranna S. Vitiligo with special emphasis on vitiligo surgery. Arch Med Heal Sci. 2020;8(1):140–6.
11. Ezzedine K, Silverberg N. A practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. Pediatrics. 2016;138(1):1–12.
12. Choi D, Isedeh P, Hamzavi I. Vitiligo: a review of the pathogenesis. J Egypt Women's Dermatologic Soc.

Review Article

- 2014;11(3):145–58.
13. Salim YF, Lestari S. Terapi bedah pada vitiligo. *Maj Kedokt Andalas*. 2018;41(2):88–93.
 14. Rahim Zar A, Malik A, Mahmood A, Ahmad Naseer Q, Yumei L. Pathogenesis and the emerging therapy of vitiligo. *Arch Clin Biomed Res*. 2019;3(6):361–73.
 15. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):257–65.
 16. Mohammed GF. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):221.
 17. Kumar R, Tyagi S. A review on natural treatment's of vitiligo. *Asian J Pharm Res*. 2020;10(4):263–7.
 18. Birlea SA, Spritz RA, Norris DA. Vitiligo. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th Editio. The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 792–803.
 19. Spritz R, Andersen G. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):245–55.
 20. Colucci R, Dragoni F, Moretti S. Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1–7.
 21. Qiu L, Song Z, Setaluri V. Oxidative stress and vitiligo: The Nrf2-ARE signaling connection. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2074–6.
 22. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of new advances in the pathogenesis of vitiligo: From oxidative stress to autoimmunity. *Med Sci Monit*. 2019;25:1017–23.
 23. Custurone P, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Altavilla D, Bitto A, et al. Role of cytokines in vitiligo: Pathogenesis and possible targets for old and new treatments. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11429):1–14.
 24. Mansuri MS. Could ER stress be a major link between oxidative stress and autoimmunity in vitiligo? *J Pigment Disord*. 2014;01(03):1-14.
 25. Bishnoi A, Parsad D. Clinical and molecular aspects of vitiligo treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1509):1–15.
 26. Riding RL, Harris JE. The role of memory CD8 + t cells in vitiligo . *J Immunol*. 2019;203(1):11–19.
 27. Said-Fernandez S, Sanchez-Domínguez C, Salinas-Santander M, Martínez-Rodríguez H, Kubelis-Lopez D, Zapata-Salazar N, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med*. 2021;21(4):1–13.
 28. Tarlé RG, do Nascimento LM, Mira MT, de Castro CCS. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461–70.
 29. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):654–62.
 30. Ghosh D, Ghosh S. A current review on the pathogenesis and treatments of Vitiligo. *Int J Curr Res Rev*. 2020;12(21):19–24.
 31. Cui T, Zhang W, Li S, Chen X, Chang Y, Yi X, et al. Oxidative stress–induced HMGB1 release from melanocytes: A paracrine mechanism underlying the cutaneous inflammation in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2019;139(10):2174–84.
 32. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postep Dermatologii Alergol*. 2016;33(4):300–2.
 33. Amer A, Galal Khater E, Marei A, A. Firjani B. Evaluation of serum level of 25-hydroxy vitamin d in vitiligo patients. *Zagazig Univ Med J*. 2019;25(6):935–40.
 34. Nahidi Y, Meibodi NT, Esmaili H. Serum homocysteine level in vitiligo patients. *Iran J Dermatology*. 2014;17(3):81–4.
 35. Faria AR, Mira MT, Tarlé RG, Silva de Castro CC, Dellatorre G. Vitiligo - Part 2 - Classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):784–90.
 36. Yadav AK. Histopathology and molecular pathology of vitiligo [database on the Internet]: IntechOpen [update 2019 Oct 23; Cited 2021 Sept 3]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/69700>
 37. Veasey JV, Fraletti Miguel BA, Bedrikow RB. Wood's lamp in dermatology: applications in the daily practice. *Surg Cosmet Dermatology*. 2017;9(4):324–6.
 38. Al-Refu K. Dermoscopy is a new diagnostic tool in diagnosis of common hypopigmented macular disease: A descriptive study. *Dermatology Reports*. 2019;11(1):1–7.
 39. Lei TC, Xu AE, Gao TW, He L, Gu H, Li M, et al. Consensus on the diagnosis and treatment of vitiligo in china (2021 revision). *Int J Dermatology Venereol*. 2021;4(1):10–5.
 40. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:4–7.
 41. Refat MA, Harris JE. Emerging treatments for vitiligo: Gaining insight from pathogenesis. *J Egypt Women's Dermatologic Soc*. 2017;14(1):1–8.
 42. Sarkar SK, Sen KG, Mostofa MK. Review article vitiligo management- an update. *Faridpur Med Coll J*. 2017;12(1):34–9.
 43. Suryawanshi M. Introduction to vitiligo and its treatment: A eeview. *Int J Pharm Res Med Plants*. 2018;1(4):72–5.
 44. Gianfaldoni S, Wollina U, Tirant M, Tchernev G, Lotti J, Satolli F, et al. Herbal compounds for the treatment of vitiligo: A review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(1):203–7.
 45. Luo Y, Qian W, Dai T, Ru Y, Sun X, Kuai L, et al. A new therapy for vitiligo using fire needles: A systematic review of evidence from 3618 subjects. *Evidence-based complement. Altern Med*. 2020;2020:1–19.

Review Article

46. Djerrou Z. Successful treatment of facial vitiligo with honey bee, allium cepa and avena sativa combined to sun light exposure: A case clinical trial. *Int J Pharm Clin Res.* 2015;7(1):9–14.
47. Stiegler J, Brickley S. Vitiligo: A comprehensive overview. *J Dermatol Nurses Assoc.* 2021;13(1):18–27.
48. Verma D, Hussain K, Namiq KS, Firoz A, Bouchama M, Raza M, et al. Vitiligo: The association with metabolic syndrome and the role of simvastatin as an immunomodulator. *Cureus.* 2021;13(3):1–10.
49. Kubelis-López D, Zapata-Salazar N, Said-Fernández S, Sánchez-Domínguez C, Salinas-Santander M, Martínez-Rodríguez H, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):1–11.
50. Passeron T. Medical and maintenance treatments for vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):163–70.