



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Modalitas Terapi Topikal Vitiligo

Rina Diana, Nurrachmat Muliato

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Vitiligo berpotensi menimbulkan dampak psikososial pada pasien, sehingga diperlukan terapi yang aman dan efektif. Saat ini belum ada terapi untuk menyembuhkan; tidak ada terapi tunggal yang dapat berhasil baik pada semua pasien, tetapi banyak pilihan untuk mengatasi lesi vitiligo. Modalitas terapi antara lain terapi topikal, terapi oral, terapi sinar, terapi bedah, terapi psikologis, dan terapi komplementer. Dengan meningkatnya penelitian dan pengetahuan tentang patomekanisme vitiligo, beberapa agen topikal baru dikembangkan untuk menginduksi pigmentasi.

Kata kunci: Terapi topikal, vitiligo

ABSTRACT

Vitiligo has potential psychosocial impact on patients. There is currently no therapy to treat vitiligo, but many options are available to treat vitiligo lesions. No single therapy can produce good results in all patients; many treatment options are topical treatments, oral treatments, light therapy, surgical therapy, psychological therapy, and complementary therapies. Increasing research and knowledge on vitiligo pathomechanism including relation with oxidative stress, skin blood flow, or a cytokine-mediated mechanisms neuropeptides lead to newly developed topical agents to induce pigmentation. **Rina Diana, Nurrachmat Muliato. Topical Therapies for Vitiligo.**

Keywords: Topical therapy, vitiligo

PENDAHULUAN

Vitiligo adalah suatu kelainan didapat dengan etiologi yang tidak diketahui, ditandai dengan makula berwarna putih akibat kerusakan selektif pada melanosit.¹ Awitan vitiligo bisa pada umur berapapun dengan rata-rata insidens pada usia 24 tahun pada pasien Kaukasia.² Kelainan ini sering menimbulkan masalah kosmetik yang dapat mempengaruhi keadaan psikologis ataupun sosial penderita dan keluarganya, sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien, walaupun tidak mengancam nyawa dan asimtomatis.²

Prevalensi vitiligo berkisar antara 0,3-0,5% pada populasi global.² Di Amerika, sekitar 2 juta orang menderita vitiligo.³ Di Eropa, sekitar 0,5% populasi menderita vitiligo.³ Di India angkanya mencapai 4%.^{2,4} Di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tercatat prevalensi

kasus vitiligo selama tahun 2014 sebesar 0,5%.⁵ Jumlah pasien vitiligo di poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2013-2016 sebanyak 108 orang atau 0,46% dari seluruh pasien poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi dengan frekuensi laki-laki 52,78% dan perempuan 47,22%.⁶

Vitiligo merupakan penyakit multifaktorial dengan patogenesis kompleks dan hingga saat ini belum dipahami. Faktor genetik dan nongenetik berinteraksi dalam mempengaruhi fungsi dan daya tahan melanosit.^{2,5}

Vitiligo sulit diterapi, repigmentasi spontan dapat timbul pada lebih dari 10% hingga 25% kasus.^{2,5,7} Saat ini berbagai modalitas terapi digunakan untuk mendapatkan repigmentasi lesi vitiligo dan menstabilkan proses depigmentasi.^{8,9} Beberapa bisa mengembalikan pigmen tetapi tidak ada yang

bisa menyembuhkan penyakitnya. Modalitas pilihan terapi yang ada antara lain terapi topikal, terapi oral, terapi sinar, terapi bedah, terapi psikologis, dan terapi komplementer.¹⁰ Masing-masing pendekatan terapi menunjukkan kelebihan dan kekurangan serta bergantung pada pasien. Terapi tersebut dapat digunakan secara tunggal ataupun kombinasi untuk meningkatkan efikasi dan keamanan.^{7,11}

Makalah ini bertujuan untuk mengetahui modalitas dan mekanisme kerja terapi topikal untuk pasien vitiligo.

PATOGENESIS VITILIGO

Patogenesis vitiligo sangat kompleks. Penyebab pasti sampai saat ini masih belum diketahui. Beberapa teori diajukan untuk menjelaskan hilangnya melanosit epidermis, yaitu:



1. Hipotesis autoimun
Teori autoimun dibuktikan dengan temuan antibodi, peningkatan sitokin dan molekul adhesi (IL-2, ICAM-1, TNF- α , dan IFN- γ) yang penting untuk aktivasi sel T pada pasien vitiligo. Teori sitotoksik didukung oleh temuan peningkatan aktivitas melanosit yang dapat memicu kematiannya sendiri.^{7,1}
2. Hipotesis neurohumoral
Melanosit terbentuk dari neural crest, maka diduga faktor neural berpengaruh. Teori neural berkaitan dengan vitiligo segmental yang sering terjadi dengan pola dermatomal. Tirosin adalah substrat untuk pembentukan melanin dan katekol; mungkin ada produk yang terbentuk selama sintesis katekol yang mempunyai efek merusak melanosit. Pada beberapa lesi ada gangguan keringat dan pembuluh darah terhadap respons transmiter saraf, misalnya asetilkolin. Teori ini menyatakan bahwa mediator tertentu yang dikeluarkan dari ujung saraf menyebabkan produksi melanin menurun.⁷
3. Autotoksik
Sel melanosit membentuk melanin melalui oksidasi tirosin ke DOPA dan DOPA ke dopakinon. Dopakinon akan dioksidasi menjadi berbagai indol dan radikal bebas. Melanosit pada lesi vitiligo dirusak oleh penumpukan prekursor melanin. Secara *in vitro* dibuktikan tirosin, DOPA, dan dopakrom sitotoksik terhadap melanosit.⁷
4. Paparan bahan kimia
Depigmentasi kulit dapat terjadi pada paparan mono benzileter hidrokinon dalam sarung tangan atau deterjen mengandung fenol. Mono benzileter hidrokinon mempunyai mekanisme yang sama dengan hidrokinon, yakni prekursor proses melanogenesis, namun penggunaan berlebihan mono benzileter hidrokinon dapat mengakibatkan metabolisme menjadi radikal bebas aktif yang dapat menghancurkan melanosit itu sendiri.^{2,7}
5. Virus
Teori ini menyatakan beberapa virus diduga sebagai penyebab vitiligo, misalnya *cytomegalovirus* (CMV), Epstein-

Barr virus, hepatitis B, dan *human immunodeficiency virus* (HIV).^{2,7}

6. Genetik
Pewarisan vitiligo melibatkan gen yang berhubungan dengan biosintesis melanin, respons terhadap stres oksidatif, dan pengaturan autoimun. Tipe *human leukocyte antigen* (HLA) yang berkaitan dengan vitiligo meliputi A2, DR4, DR7, dan CW6.^{2,7}
7. Oksidan-antioksidan
Teori oksidan-antioksidan menyatakan bahwa stres oksidatif berperan penting pada patogenesis vitiligo akibat akumulasi radikal bebas pada kerusakan melanosit.⁷

TERAPI VITILIGO

Saat ini belum terdapat terapi untuk menyembuhkan vitiligo, akan tetapi banyak pilihan yang tersedia untuk mengobati lesi vitiligo. Respons terhadap terapi sangat bervariasi, dan tidak ada terapi tunggal yang dapat menghasilkan hasil yang baik pada semua pasien. Terdapat banyak modalitas pilihan terapi antara lain terapi topikal, terapi oral, terapi sinar, terapi bedah, terapi psikologis, dan terapi komplementer.¹⁰

TERAPI TOPIKAL

Terapi topikal digunakan sebagai terapi lini pertama penanganan vitiligo lokalisata.^{12,13} Saat ini, beberapa agen topikal tersedia

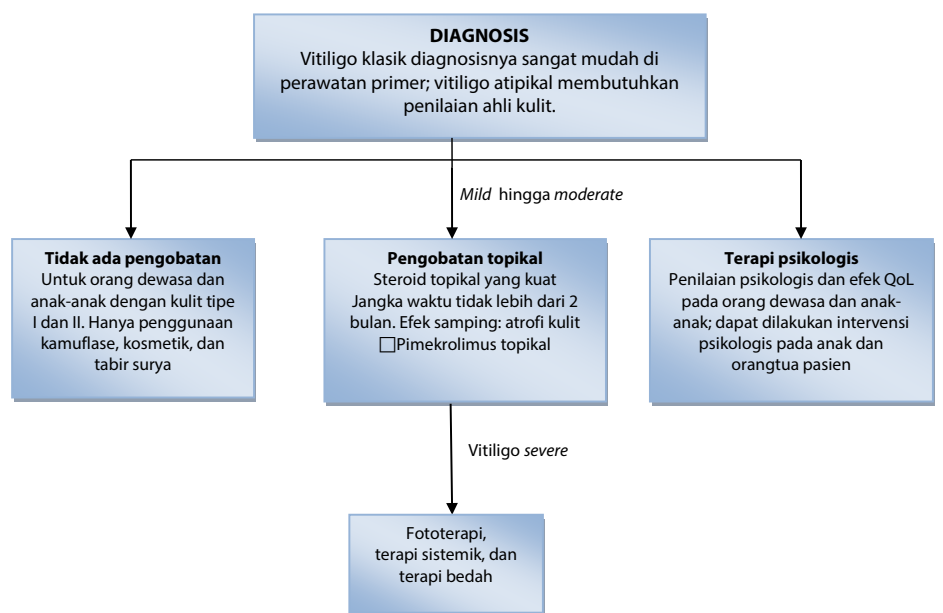
dalam berbagai sediaan, seperti metoksalen dalam bentuk solusio dan krim, triksalen solusio, kortikosteroid (gel, krim, salep, dan solusio), dan kalsineurin inhibitor dalam bentuk salep dan krim. Meskipun terapi topikal berperan penting, efek samping dan efikasinya yang rendah mempengaruhi penggunaan dan kepatuhan pasien. Cara pemberian terapi topikal berperan penting dalam meningkatkan distribusi dengan cara meningkatkan lokalisasi epidermal bersamaan dengan penurunan efek samping dan peningkatan efektivitasnya. Secara umum, monoterapi topikal diindikasikan untuk vitiligo ringan hingga moderat (**Gambar 1**).^{12,14}

KORTIKOSTEROID TOPIKAL (KT)

KT telah banyak digunakan sebagai pengobatan lini pertama.^{10,14} Kortikosteroid topikal memiliki efek antiinflamasi dan imunomodulator.¹²Keuntungan KT antara lain aplikasi KT yang mudah dan harganya yang cenderung murah.¹³

Cara Kerja

Cara kerja kortikosteroid dalam terapi vitiligo antara lain:
Kortikosteroid dapat mengurangi jumlah *antigen-presenting cells* (APC) yang disebut juga sel Langerhans. Kortikosteroid juga mengurangi reseptor sel Langerhans sehingga menurunkan fungsi APC. Di lain pihak, sel melanosit pada lesi vitiligo digantikan oleh sel Langerhans. Hal ini menunjukkan bahwa



Gambar 1. Algoritma pemilihan terapi vitiligo.^{12,14}



peningkatan jumlah sel Langerhans pada vitiligo akibat sistem imun tidak mengenali antigen. Kortikosteroid menyebabkan penurunan APC pada lesi vitiligo, sehingga dapat menekan munculnya vitiligo.¹³

Kortikosteroid dapat mengurangi jumlah limfosit dan antibodi yang tergantung toksisitas sel. Pada pinggir lesi vitiligo jumlah limfosit meningkat. Di sisi lain, pasien vitiligo mendukung aktivasi sel T yang berperan dalam patogenesis vitiligo. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kortikosteroid dapat menurunkan jumlah limfosit dan aksinya.¹³

Kortikosteroid topikal dapat mengurangi sintesis dan sekresi IL-1, IL-2, IFN- γ , dan TNF. Meningkatnya ekspresi IL-2, IL-6, dan TNF- α pada pasien vitiligo secara signifikan mengindikasikan ketidakseimbangan sitokin epidermal pada area lesi. Dengan demikian, kortikosteroid dapat menurunkan kadar sitokin dan dapat menekan aktivitas vitiligo.¹³

Pasien dengan respons fenomena Koebner positif lebih baik menggunakan KT, karena

fenomena Koebner merupakan indikator yang menandakan vitiligo aktif; membuktikan bahwa kortikosteroid dapat menekan respons imun abnormal yang berperan dalam penyebaran lesi vitiligo.¹³

Kortikosteroid sistemik dapat mengurangi sitotoksitas yang dimediasi oleh komplemen yang dimediasi oleh autoantibodi terhadap melanosit dan titer antibodi terhadap antigen permukaan melanosit dalam serum pasien.¹³ Di sisi lain, terdapat korelasi positif antara adanya autoantibodi dan khasiat kortikosteroid topikal. Dengan demikian, temuan ini menunjukkan bahwa kortikosteroid dapat menjadi efektif dalam pengobatan vitiligo melalui penurunan jumlah autoantibodi yang terkait dengan sitotoksitas melanosit.¹³

Penelitian Bleehen menunjukkan bahwa melanosit pada area repigmentasi yang telah diobati steroid lebih dendritik dan dopa-positif.¹⁵ Area ini juga mengandung lebih banyak melanosom dengan ukuran, bentuk, dan melanisasi normal bila dibandingkan dengan area berpigmen dari lesi yang tidak

diobati.¹³

Bagherani mengemukakan hipotesis bahwa kadar glikoprotein zink α -2 pada lesi vitiligo berkurang. Di sisi lain, penelitian telah menunjukkan bahwa kortikosteroid dapat meningkatkan ekspresi ZAG.¹³ Berdasarkan penelitian ini, menunjukkan kortikosteroid efektif dalam mengobati vitiligo melalui peningkatan ZAG.¹³

Cara kerja kortikosteroid dalam terapi vitiligo dapat disimpulkan dalam gambar 2.

Indikasi dan Lama Pemakaian

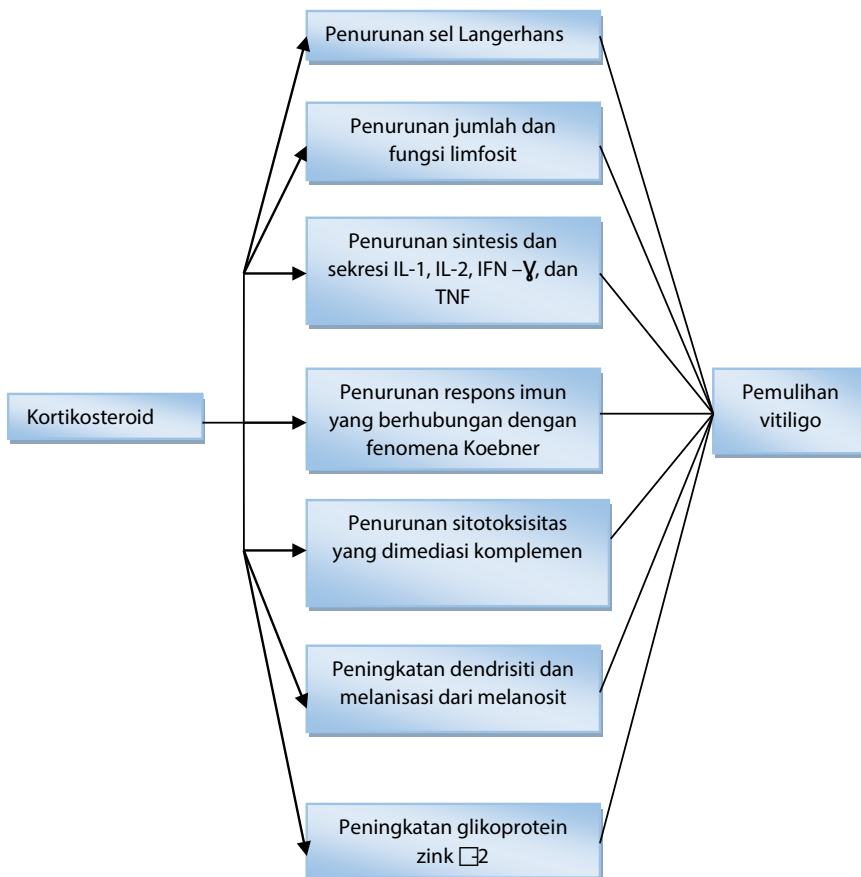
Pasien dewasa dan anak-anak dengan vitiligo onset awal dan terbatas dapat diterapi dengan kortikosteroid (KT). Pada vitiligo generalisata, penggunaan KT tidak praktis karena risiko efek sampingnya. Pada vitiligo <20% luas permukaan tubuh, KT poten atau sangat poten dapat digunakan sebagai terapi lini pertama dengan masa uji coba tidak lebih dari 2 bulan. Pengobatan kortikosteroid selama lebih dari 2 bulan harus dipantau ketat karena potensi efek samping. Pengobatan kortikosteroid harus dihentikan jika tidak ada perbaikan klinis setelah 2 bulan terapi.¹³

Preparat

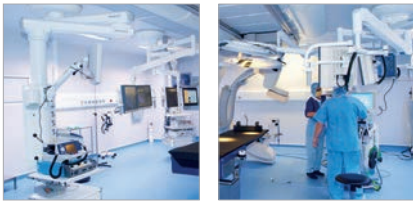
Kortikosteroid topikal tersedia dalam berbagai potensi dan sediaan. Kortikosteroid topikal sangat poten atau poten dapat merepigmentasi sebagian kecil kasus vitiligo. Klobetasol adalah kortikosteroid topikal paling efektif karena lebih sering menghasilkan pigmentasi dibanding preparat lain.^{13,16} Beberapa preparat KT lainnya adalah flutikason propionat dan mometason furoat.¹³

Flutikason propionat adalah kortikosteroid *carbothioate* pertama, dengan klasifikasi poten, dengan ciri khas lipofilisitas tinggi, pengikatan dan aktivasi reseptor glukokortikoid tinggi, dan onset metabolik cepat di kulit. Dengan demikian, memiliki efek samping kutaneus dan sistemik rendah di area sensitif seperti wajah, kelopak mata, dan daerah intertriginosa.¹³

Mometason furoat adalah KT non-fluorinasi, memiliki potensi dan profil keamanan yang tinggi. Masuria, dkk. menunjukkan bahwa kortikosteroid ini dapat menjadi pilihan terapi vitiligo anak-anak; repigmentasi 90-100% diperoleh pada lebih dari 80% kasus dengan



Gambar 2. Cara kerja kortikosteroid pada terapi vitiligo.¹³



lesi pada wajah, dan lebih dari 60% pasien dengan vitiligo di bagian tubuh yang lain.¹⁷

Kortikosteroid topikal memiliki potensi serta efek samping yang berbeda berdasarkan vehikulum yang digunakan. Kortikosteroid topikal dalam vehikulum salep dapat menyebabkan maserasi dan folikulitis pada area intertriginosa (seperti pangkal paha, celah bokong, dan ketiak). Selain itu, sediaan salep yang berminyak ini tidak nyaman, sehingga mempengaruhi kepatuhan pasien. Kortikosteroid krim lebih mudah dihapus, sehingga lebih menarik secara kosmetik. Secara umum krim memiliki potensi yang lebih rendah dibanding salep dan efek samping yang lebih kecil. Iritasi kulit, rasa terbakar, dan reaksi alergi lebih sering terjadi pada penggunaan krim karena krim mengandung bahan pengawet. Dermatitis kontak juga sering ditemui pada penggunaan steroid non-fluorinasi seperti hidrokortison dan budesonid. Oklusi dapat meningkatkan penetrasi KT, sehingga efek samping pun meningkat. Iritasi, folikulitis, dan infeksi dapat berkembang pada pembalutan dengan oklusi.¹⁶

Cara Pemakaian

Aplikasi sekali atau dua kali sehari dianjurkan untuk sebagian besar preparat kortikosteroid. Pemakaian lebih sering tidak memberikan hasil lebih baik. Saat meresepkan KT, selain potensinya, penting juga diperhatikan vehikel, frekuensi pemberian, lama perawatan, dan efek samping. Hidrasi dapat meningkatkan penetrasi kortikosteroid, sehingga sebaiknya diaplikasikan setelah mandi.¹³ Menambahkan fluorourasil-5 topikal ke dalam klobetasol meningkatkan khasiat tanpa efek samping signifikan.¹⁸

Efek Samping

Efek samping KT poten atau sangat poten antara lain atrofi kulit, telangiectasia, hipertrikosis, erupsi akneiformis, dan *striae*. KT potensi yang lebih rendah dan KT kelas III, seperti mometason furoat dan metilprednisolon aseponat, sebagian besar tidak menyebabkan efek samping tersebut. Saat ini, belum ada penelitian durasi terapi KT yang optimal dan mengenai aplikasi terputus-putus yang dapat meningkatkan indeks terapeutik.^{12,13,16}

Kegunaan dan efek samping KT merupakan

efek langsung dari sifat antiinflamasi. Hal ini juga tergantung frekuensi pemberian, lama pemakaian, dan lokasi pengolesan. Penggunaan KT potensi lemah hingga kuat kurang dari 3 bulan jarang menimbulkan efek samping, kecuali pada daerah intertriginosa, wajah, dan leher, atau pemberian secara oklusi.¹³

Pada usia muda (bayi/anak-anak), penyakit hati, penyakit ginjal, hipotiroidisme, obesitas, kurang pengawasan dokter, jumlah dan potensi KT adalah faktor yang dapat meningkatkan risiko efek samping sistemik KT. Usia muda, potensi kortikosteroid, dan area pengolesan (wajah, leher, ketiak, pangkal paha, dan paha bagian dalam) dapat meningkatkan efek samping lokal KT.¹³

Efek samping KT yang jarang terjadi antara lain purpura, *pseudoscars*, ulserasi, penundaan penyembuhan luka, infeksi kulit yang bertambah, hiperpigmentasi, dermatitis perioral, dermatitis kontak (alergi atau iritan), fotosensitisasi, meluas kembali, erupsi akneiformis, rosacea yang diinduksi steroid, folikulitis, miliaria, *granuloma gluteal infantum*, reaktivasi sarkoma kaposi, dan efek okular (katarak dan glaukoma).^{13,16}

ANALOG VITAMIN D3

Kalsipotriol adalah analog sintetis dari vitamin D3. Vitamin D3 mengikat reseptor vitamin D di kulit, yang mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi melanosit dan keratinosit. Selain itu, kalsipotriol juga menghambat aktivasi sel-T. Melanosit mengekspresikan reseptor D3 1- α -dihidroksivitamin, yang memiliki peran dalam stimulasi melanogenesis. Kalsipotriol efektif pada pasien anak-anak dengan vitiligo.^{2,7}

Mekanisme kerja kalsipotriol pada vitiligo belum diketahui secara pasti. Kalsipotriol diduga terlibat pada regulasi sintesis melanin, di mana melanosit mempunyai reseptor terhadap kalsipotriol. Penggunaan kalsipotriol sebagai terapi alternatif untuk menstimulasi melanosit, didasarkan pada teori yang menyatakan bahwa pada pasien vitiligo, seringkali ditemukan terjadinya penurunan kalsium intraseluler dalam keratinosit dan melanosit. Penurunan kalsium tersebut menyebabkan peningkatan *thioredoxin*, yang dapat menghambat aktivitas tirosinase yang berakibat terhambatnya proses pembentukan

melanin. Karena alasan tersebut, timbul hipotesis yang mengemukakan bahwa derivat sintetis analog vitamin D3 yang bekerja pada reseptor *1,25-dihydroxy vitamin D3* pada melanosit akan berperan dalam memodifikasi homeostasis kalsium yang tidak seimbang dalam sel melanosit pasien vitiligo yang sebelumnya terjadi penurunan kalsium intraseluler pada melanosit. Tercapainya keseimbangan homeostasis kalsium dalam melanosit, dalam hal ini peningkatan kalsium intraseluler, akan menyebabkan *thioredoxin* tidak terbentuk, sehingga aktivitas tirosinase dalam melanosit tidak terhambat dan melanosit terstimulasi untuk memproduksi melanin.⁹

Kalsipotriol dioleskan pada malam hari dan keesokan harinya disarankan untuk berjemur di bawah sinar matahari selama 10 menit. Pasien dievaluasi setiap 3 minggu. Efek samping yang ditemukan antara lain iritasi kulit ringan, eritema ringan sampai sedang, xerosis (kulit kering), gatal-gatal, dan hiperpigmentasi perilesi.^{2,7,9}

IMUNOMODULATOR TOPIKAL

Pada pasien vitiligo ditemukan imunitas humoral ataupun seluler yang abnormal, sehingga dilakukan pendekatan terapi menggunakan obat imunomodulator.² Takrolimus dan pimekrolimus dapat digunakan sebagai imunomodulator topikal.¹⁹

Takrolimus dan pimekrolimus menghambat kalsineurin, sehingga mencegah aktivasi sel T dan produksi berbagai sitokin inflamasi. Keduanya telah digunakan untuk mengobati penyakit kulit autoimun dan inflamasi kulit lainnya, termasuk vitiligo. Takrolimus adalah antibiotik makrolid yang diproduksi oleh *Streptomyces tsukubaensis* yang memiliki aktivitas immunosupresan. Aktivitas biologis takrolimus terjadi setelah berikatan dengan *cytosolic 12-kd macrophilin FK506 binding protein* (FK-BP). Takrolimus/FK-BP kompleks menghambat kalsineurin yang dimediasi faktor transkripsi fosforilasi, *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT), sehingga dapat menghambat ekspresi beberapa sitokin inflamasi sel T terhambat. Takrolimus topikal mengatur sitokin proinflamasi, yaitu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-c, TNF-a, dan faktor yang menstimulasi granulosit.¹⁹ Lan, dkk. melaporkan bahwa proliferasi melanosit secara signifikan ditingkatkan oleh takrolimus.



Dengan demikian, imunomodulator topikal dapat menghambat proses autoimun di vitiligo seperti halnya steroid. Hipotesis ini dibuktikan dengan adanya penurunan mRNA sitokin proinflamasi pada lesi vitiligo setelah diobati dengan takrolimus topikal.¹⁹

Imunomodulator topikal merupakan terapi alternatif KT untuk pengobatan vitiligo. Salep takrolimus 0,1% dapat dioleskan 2 kali sehari. Lama pemakaian bervariasi, dengan rata-rata 5,2 bulan (antara 2-18 bulan). Semua pasien disarankan untuk menggunakan tabir surya secara teratur dan menghindari paparan sinar matahari sepanjang hari.¹⁹

Inhibitor kalsineurin topikal secara umum lebih aman digunakan oleh pasien anak daripada steroid topikal.⁷ Selain itu, salep takrolimus 0,03%–0,1% lebih baik digunakan pada lesi vitiligo lokalisata di wajah dan leher, dan lebih efektif jika dikombinasikan dengan UVB.²

Pada pasien dewasa, pengobatan dengan takrolimus 0,03% memberikan hasil yang sama dengan takrolimus salep 0,1%.¹⁹ Hartmann, dkk. melaporkan repigmentasi baik dan sedang pada kasus vitiligo pretibial yang luas pada anak setelah diterapi dengan salep takrolimus 0,1% secara oklusi selama 6 bulan.²⁰

Efek samping dari takrolimus topikal antara lain eritema atau iritasi lokal, pruritus, rasa terbakar, gejala seperti akne atau folikulitis, diestesia, rasa menyengat, dan nyeri.^{10,19} Salep takrolimus 0,03% jika digunakan pada anak <16 tahun dapat menimbulkan hiperpigmentasi serta hipertrikosis.¹⁹

TERAPI TOPIKAL BARU

Khellin

Ammi visnaga (*khellin*) memiliki sifat fototoksik. Seperti psoralen, dapat dikombinasikan dengan sinar ultraviolet (UV) yang relevan atau sinar matahari lokal.¹⁰ Efek samping sistemik sering pada pemakaian psoralen dan UVA (PUVA) seperti mual, nyeri kepala, muntah, peningkatan transaminase hati, dan reaksi fototoksik, sehingga dibutuhkan penelitian agen fotokemoterapi yang baru. *Khellin* dan UVA dapat menginduksi pigmentasi daerah kulit vitiligo sama dengan psoralen sistemik dan UVA, tetapi dibutuhkan waktu lebih lama.²¹ Satu jam sebelum sesi terapeutik 5% *khellin* dalam emulsi air/minyak diaplikasikan pada area vitiligo. Dosis UVA awal adalah 2-2,5

J/cm² dan ditingkatkan 1,5-2 J/cm² setiap sesi selanjutnya hingga mencapai dosis maksimal 12 J/cm²; dilakukan tiga sampai lima kali dalam 1 minggu.²¹

Gel Antioksidan Topikal

Stres oksidatif dapat mempercepat terjadinya vitiligo.²² Pada pasien vitiligo terdapat ketidakseimbangan antara sistem oksidatif dan antioksidan serta terdapat perubahan atau bahkan penurunan kadar antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *Glutathione peroxidase* (GPx), *malondialdehyde* (MDA), *nitric oxide* (NO), dan katalase. Stres oksidatif mengubah molekul oksigen (O₂) menjadi radikal superoksida. Selanjutnya, radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) baik secara spontan maupun dengan bantuan *superoxide dismutase*. Pada sel epidermis, peningkatan H₂O₂ ini merupakan respons terhadap stres oksidatif yang berasal dari trauma lingkungan seperti UVB (290–320 nm).²²

Katalase, enzim di kulit yang berfungsi menurunkan kerusakan akibat radikal bebas ditemukan rendah pada kulit pasien vitiligo. Terapi kombinasi menggunakan analog katalase manusia normal (pseudokatalase) dan terapi *narrowband* ultraviolet B (NB-UVB) dapat memacu repigmentasi dan mencegah progresivitas penyakit vitiligo.^{2,23} Pseudokatalase (PC-KUS) dioleskan 2 kali sehari dan NB-UVB digunakan dengan dosis rendah (0,15 mJ/cm²) sekali sehari selama 14 hari, dilanjutkan 2 kali sehari selama 4 minggu, kemudian sehari sekali. Pasien dianjurkan berjemur sinar matahari maksimal 1 jam setelah aplikasi PC-KUS pagi atau sore; diperoleh hasil repigmentasi sebesar 75% pada 66 pasien dari 71 pasien dengan lesi di wajah/leher; 48 dari 61 pasien dengan lesi di badan; dan 40 dari 55 pasien dengan lesi di ekstremitas. Namun, lesi di kaki dan tangan menunjukkan respons yang kurang baik (5 dari 53 pasien). Kelebihan terapi ini adalah efektif dan dapat digunakan di rumah serta relatif aman, namun mahal.²³ Pseudokatalase topikal belum tersedia di Indonesia.⁷ Efek samping yang pernah dilaporkan selama penggunaan pseudokatalase, yaitu pruritus, eritema, dan berkeriat.¹⁰

Cucumis melo, mengandung aktivitas seperti *superoxide dismutase* dan katalase jika dihubungkan dengan terapi UVB. Namun,

peranan *Cucumis melo* pada pasien vitiligo masih kontroversi dan membutuhkan uji klinis.²⁴ Peran tepat stres oksidatif dan peran antioksidan sebagai agen terapeutik pada vitiligo masih memerlukan penelitian multisenter yang besar.²²

Krim Tetrahidrokurkuminoid

Krim tetrahidrokurkuminoid topikal dapat meningkatkan efek fototerapi dengan NB-UVB dalam pengobatan vitiligo. Efek samping yang pernah dilaporkan antara lain eritema tanpa gejala, gatal, sensasi terbakar, dan hiperpigmentasi.¹⁰

Piperin

Piperin adalah alkaloid utama dari *Piper nigrum* (lada hitam) yang telah dilaporkan memiliki aktivitas stimulasi pertumbuhan melanosit dan proliferasi melanosit serta pembentukan dendrit pada model tikus.¹¹ Piperin tidak merangsang sintesis melanin tapi ditemukan efektif dalam mendorong pigmentasi jika diberikan bersama UV.¹³

Analog Prostaglandin E2 (PGE2)

Prostaglandin berperan sebagai imunomodulator, melanogenesis, proliferasi, dan kematangan melanosit pada hewan coba yang dioleskan dengan PGE2. Pemakaian 2 kali/hari selama enam bulan memberikan hasil baik dan efek samping minimal.¹³

Analog Prostaglandin F2 Alfa (PGF2A): *Latanoprost*

Latanoprost, yang biasanya digunakan dalam pengobatan hipertensi okular/glaukoma, dicobakan pada pasien vitiligo berdasarkan adanya efek pigmentasi iris ireversibel dan hiperpigmentasi periokular reversibel pada penggunaan *latanoprost*. PGF2 α memberikan efek tidak langsung melalui induksi COX-2 dan PGE2 dan telah dilaporkan menjadi pilihan terapi vitiligo pada hewan dan manusia dan dapat meningkatkan efikasi fototerapi.¹³

Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)

Lesi dan perilesi kulit vitiligo memiliki bFGF rendah, yang diketahui memiliki efek migrasi melanosit dan proliferasi sel pigmen. Apalagi, UV iradiasi menginduksi peningkatan sisa melanosit kulit pada kulit vitiligo yang telah dikaitkan dengan peningkatan faktor pertumbuhan melanosit seperti bFGF dan endotelin-1. Namun, peran bFGF pada vitiligo masih kontroversial karena tinggi rendahnya



bFGF berbeda pada setiap pasien vitiligo.¹³

Afamelatonide

Afamelanotide menginduksi melanogenesis pigmentasi kulit dengan cara berikatan dengan reseptor *melanocortin-1* (MC1R) yang merupakan kunci utama melanogenesis. Karena MC1R tidak diekspresikan oleh sel punca melanosit, *afamelanotide* menstimulasi pigmentasi dan meningkatkan proliferasi melanosit, tetapi tidak memiliki efek pada diferensiasi sel punca melanosit. Hal ini berlawanan dengan fototerapi yang menginduksi diferensiasi melanoblast, sehingga jika *afamelanotide* dikombinasikan

dengan fototerapi dapat meningkatkan efek peningkatan repigmentasi pada pasien. Keterbatasan utama melanotid adalah berpotensi menginduksi *tanning* yang menjadi masalah pada kulit terang.¹³

Capsaicin

Capsaicin berasal dari cabai dan merupakan iritan alami yang memiliki efek anti-inflamasi, antioksidan, dan anti-apoptosis. Vitiligo telah diketahui berhubungan dengan disfungsi keratinosit dan apoptosis yang menyebabkan degenerasi melanosit. *Capsaicin* dan kurkumin (berasal dari kunyit) dapat meningkatkan kapasitas antioksidan dan menurunkan

reactive oxygen species, sehingga menghambat apoptosis keratinosit. Dengan demikian, *capsaicin* dan kurkumin dapat mencegah dan menghambat perkembangan penyakit serta menimbulkan repigmentasi pada pasien vitiligo.¹¹

SIMPULAN

Vitiligo berpotensi menimbulkan dampak psikososial serta menyebabkan rasa tidak percaya diri, diperlukan pemilihan terapi yang aman dan efektif. Salah satu pilihan adalah terapi topikal. Beberapa agen topikal baru dikembangkan untuk menginduksi pigmentasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. *J Am Dermatology*. 2011;65(3):473–91.
2. Birlea SA, Spritz RA N DA. Vitiligo. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 792–803.
3. Anurogo D, Ikrar T. Vitiligo. *CDK*. 2014;41(9):666–75.
4. Gönül M, Cakmak SK, Oğuz D, Gül U, Kiliç S. Profile of vitiligo patients attending a training and research hospital in Central Anatolia: A retrospective study. *J Dermatol*. 2012;39(2):156–9.
5. Witasari D, Sukanto H, Setyaningrum T. Peningkatan kadar zink serum pada pasien vitiligo (increase of serum zinc levels in patients with vitiligo). *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2016;28(3):1–8.
6. Diana R, Muliando N. Profil pasien vitiligo di poliklinik kulit dan kelamin RSUD dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2013 - Desember 2016. Surakarta; 2017.
7. Huriyah S, Rahardani IY, Danarti R. Pemilihan terapi nonbedah pada anak dengan vitiligo. *MDVI*. 2012;39(4):186–91.
8. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0,1 % tacrolimus ointment. *Arch Dermatol*. 2014;139(5):571–4.
9. Nurhayati D. Uji banding efektivitas kalsipotriol topikal, suction blister grafting dan kombinasi keduanya pada terapi repigmentasi lesi vitiligo stabil. *Media Med Indones*. 2012;46(2):114–20.
10. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, et al. Interventions for vitiligo (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):1–308.
11. Malathi M, Thappa DM. Topical therapy in vitiligo: What is new? *Pigment International* 2016;3:1–4.
12. Garg BJ, Saraswat A, Bhatia A, Katare OP. Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(3):231–8.
13. Bagherani N. Role of corticosteroids in treatment of vitiligo. In: *State of the Art of Therapeutic Endocrinology*. InTech; 2012. p. 187–224.
14. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Vitiligo: Concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgr Med J*. 2010;86(1018):466–71.
15. Bleehen S. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol*. 1976;94(suppl 1):43–50.
16. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician*. 2009;79(2):135–40.
17. Masuria BL, Batra A, Kothiwala RK, Khuller R, Singhi MK. Topical mometasone furoate for the treatment of childhood vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1999;65(5):219–21.
18. Shahmoradi Z, Mokhtari F, Faghihi G, Adibi N. Comparing the efficacy of topical clobetasol 0.05% plus 5-fluorouracil 5% cream vs. topical clobetasol 0.05% alone in treatment of vitiligo. *J Res Med Sci*. 2012;17(1 SPL.1):7–12.
19. Sisti A, Sisti G, Oranges CM. Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: A comprehensive literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):187–95.
20. Hartmann A, Löhberg L, Keikavoussi P, Eichner S, Schuler G. Treatment of generalised vitiligo with tacrolimus 0.1% ointment vs. UVB intense pulsed light phototherapy: A pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):585–7.
21. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: Comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):180–4.
22. Jain A, Mal J, Mehndiratta V, Chander R, Patra SK. Study of oxidative stress in vitiligo. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):78–81.
23. Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: Efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol*. 2008;47(7):743–53.
24. Schallreuter KU RH. Vitix--a new treatment for vitiligo? *Int J Dermatol*. 2005;44(11):969–70.