



Vitiligo

Dito Anurogo¹, Taruna Ikrar^{2,3}

¹*Comprehensive Herbal Medicine Institute (CHMI), Center for Robotic and Intelligent Machines (CRIM), Brain and Circulation Institute of Indonesia (BCII), Surya University, Tangerang, Indonesia.*

²*Neuroscience Department, Brain Circulation Institute of Indonesia (BCII), Surya University, Tangerang, Indonesia.*

³*School of Medicine, University of California, Irvine, USA.*

ABSTRAK

Vitiligo adalah gangguan pigmentasi secara klinis ditandai dengan perkembangan makula putih yang disebabkan oleh kerusakan melanosit di kulit bagian epidermis. *Review* ilmiah ini bertujuan memberikan pemahaman komprehensif tentang vitiligo, meliputi: definisi, epidemiologi, etiopatogenesis, potret klinis, diagnosis banding, pemeriksaan penunjang, penatalaksanaan, pencegahan, dan prognosis.

Kata kunci: Vitiligo, penatalaksanaan, diagnosis

ABSTRACT

Vitiligo is an acquired pigmentary disorder (dyschromia) clinically characterized by the development of white macules caused by damage to melanocytes in the affected epidermal skin. This comprehensive scientific review consist of : definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical portraits, differential diagnosis, clinical assessments, management, prevention, and prognosis of vitiligo. **Dito Anurogo, Taruna Ikrar. Vitiligo.**

Key words: Vitiligo, management, diagnosis

INTRODUKSI

Kata "*vitiligo*" pertama kali digunakan oleh Celsus di buku kedokteran klasik berbahasa Latin "*De re medicina*" pada abad pertama sesudah Masehi. Beberapa ahli mengatakan berasal dari kata "*vituli*" yang berarti: "*daging anak sapi yang putih berkilauan*". Ahli lainnya berpendapat bahwa vitiligo berasal dari kata Latin "*vitellius*" yang berarti "*anak sapi (calf)*" karena ada bagian putih pada bulu anak sapi. *Lexicon of the Latin Language* karya Facciolati dan Forcellini yang dipublikasi di Boston tahun 1841 menyatakan: "*Vitiligo (vitium) a kind of leprosy or cutaneous eruption consisting of spots, sometimes black, sometimes white, called morphea, alphas, melas, leuce; also in general a cutaneous eruption according to Celsus and Pliny (2nd century A.D.)*" Vitiligo berasal dari kata *vituli*, *vitellius*, atau *vitium*. Di pertengahan abad ke-16, Hieronymus Mercurialis berpendapat bahwa istilah "*vitiligo*" berasal dari bahasa Latin "*vitium*" atau "*vitellum*" yang berarti "*cacat*".^{1,2}

DEFINISI

Vitiligo atau disebut juga belang putih, switra, kilasa ini merupakan kelainan kulit kronis

akibat gangguan pigmen melanin, ditandai bercak putih berbatas tegas. Vitiligo dapat meluas, mengenai seluruh bagian tubuh yang mengandung sel melanosit, misalnya: rambut dan mata. Vitiligo merupakan *acquired depigmentary disorder* yang paling umum dijumpai.³

EPIDEMIOLOGI

Vitiligo ditemukan pada 0,1-2,9% populasi penduduk dunia, di usia berapapun, tersering pada usia 10-40 tahun, dengan dominasi pada perempuan. Di Amerika, sekitar 2 juta orang menderita vitiligo. Di Eropa Utara dialami 1 dari 200 orang. Di Eropa, sekitar 0,5% populasi menderita vitiligo. Di India, angkanya mencapai 4%. Prevalensi vitiligo di China sekitar 0,19%. Sebagian besar kasus terjadi sporadis, sekitar 10-38% penderita memiliki riwayat keluarga dan pola pewarisannya konsisten dengan *trait* poligenik.⁶⁻⁹

Umumnya vitiligo muncul setelah kelahiran, dapat berkembang di masa anak-anak, *onset* usia rata-ratanya adalah 20 tahun. Sementara ahli berpendapat vitiligo dijumpai baik pada

pria maupun wanita, tidak berbeda signifikan dalam hal tipe kulit atau ras tertentu.^{4,5} Pada 25% kasus, dimulai pada usia 14 tahun; sekitar separuh penderita vitiligo muncul sebelum berusia 20 tahun.

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa penyakit autoimun, termasuk penyakit tiroid autoimun, SLE (*systemic lupus erythematosus*), dan IBD, berkelompok pada keluarga penderita vitiligo. Vitiligo merupakan komponen dari APECED (APS1) dan sindrom-sindrom autoimunitas multipel Schmidt (APS2). Vitiligo juga terkait erat dengan berbagai penyakit autoimun organ spesifik, seperti: penyakit tiroid, tiroiditis Hashimoto, penyakit Addison, diabetes melitus tipe 1, hipotiroidisme primer, dan anemia pernisiiosa, alopecia areata, dan penyakit Addison. Tiroiditis Hashimoto paling sering dijumpai pada anak-anak. Uveitis juga sering dijumpai pada penderita vitiligo.¹⁰⁻¹²

ETIOPATOGENESIS

Etiopatogenesis vitiligo multifaktorial. Misalnya: faktor defek genetik (pola poligenetik, *multifactorial inheritance*), berbagai jenis



stres (stres emosional, stres oksidatif dengan akumulasi radikal bebas), kerusakan melanosit karena mekanisme *autoimmunity* (kekebalan tubuh), *self-destructive*, sitotoksik (keracunan tingkat seluler), ketidakseimbangan kalsium, peningkatan ROS (*reactive oxygen species*), oksidan-antioksidan, autotoksik/metabolik, penyakit autoimun, dan mekanisme biokimiawi yang diperantarai saraf.^{13,14} Beragam jalur (*pathways*) yang dapat terjadi, berkaitan dengan "hilang/berkurangnya" melanosit, misalnya: proses apoptosis, ketidakseimbangan antara kadar Bax dan Bcl2, kejadian nekrotik, berkaitan dengan proses inflamasi, suatu *melanocytorrhagy*, atau *detachment*, yang mengikuti trauma atau friksi, karena melemahnya fungsi adhesi sel-sel atau sel–matriks.¹⁴⁻¹⁶

Vitiligo tidak hanya memengaruhi kulit, melainkan juga terkait dengan beragam abnormalitas metabolik, termasuk intoleransi glukosa dan abnormalitas lemak, yang memperkuat sifat sistemik vitiligo. Melanosit, terutama yang dijumpai di jaringan adipose, karena mampu mengurangi inflamasi dan kerusakan oksidatif, dapat juga mencegah sindrom metabolik.¹⁷

Faktor genetik juga berperan penting pada perkembangan vitiligo. MYG1 (*Melanocyte proliferating gene 1*) adalah gen (yang memiliki fungsi) spesifik (pada) melanosit. MYG1 adalah gen kandidat vitiligo. Beberapa

studi replikasi menyatakan keterlibatan gen PTPN22 (1p13), kluster gen MHC (6p21.3), dan NALP (SLEV1; 17p13) berulang-ulang berasosiasi dengan vitiligo. Beberapa gen ini secara langsung berkaitan dengan regulasi respons imun.¹⁸ PTPN22 mengkode *lymphoid protein tyrosine phosphatase*, yang penting di dalam kontrol negatif dari aktivasi limfosit T.¹⁹ NALP1 menyandi NACHT *leucine-rich-repeat protein 1*, suatu regulator sistem imun bawaan.²⁰ *Major histocompatibility complex* (MHC) adalah daerah yang dipadati gen-gen imun dimana variasinya adalah kunci penentu kerentanan dan ketahanan terhadap sejumlah penyakit infeksi, autoimun, dan penyakit lainnya.²¹

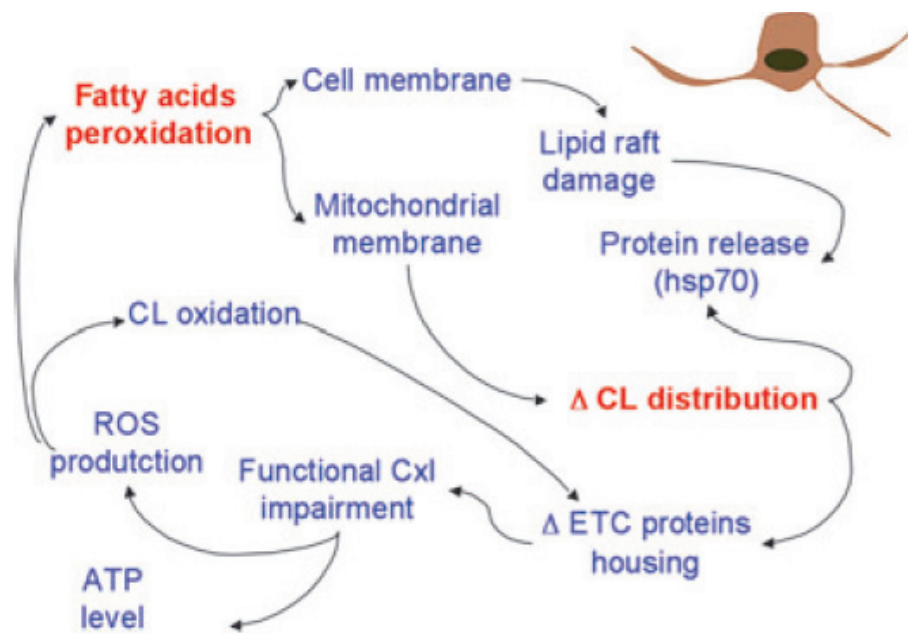
Mitokondria yang berlokasi di Myg1 terlibat pada regulasi dari perubahan metabolisme dan ketidakseimbangan antioksidan pada penderita vitiligo. Bukti selanjutnya memperlihatkan perubahan fungsi mitokondria.²²

Studi *linkage* berhasil menemukan beberapa *loci* antara lain: AIS1 (1p31), AIS2 (7q), dan SLEV1 terutama dari beberapa keluarga yang terkait autoimun, dan efek *linkage* AIS3 lokus (8p) terutama dari keluarga yang tidak memiliki penyakit autoimun.²³

Untuk mengetahui kerentanan gen/lokus pada vitiligo, telah dilakukan studi genom vitiligo berskala-luas yang disebut GWAS (*a large-scale vitiligo genome-wide association*

study) pada populasi Eropa (seperti Rumania) dan China.^{24,25} Kajian genetika dan biokemikuler menyatakan beberapa lintasan gen pembawa vitiligo pada keturunan Eropa merupakan bagian dari kerentanan (*diathesis*) autoimun atau "isolasi". Pada kelompok autoimun, telah teridentifikasi gen pengkode NACHT *leucine-rich-repeat protein 1* (NALP1).^{20,24,25} Sejumlah faktor kerentanan genetik (*genetic susceptibility*) telah teridentifikasi melalui studi *linkage* dan asosiasi. Hanya sedikit lokus (*loci*), seperti: NLRP1 (pengkode famili NLR, *pyrin domain-containing 1* dan juga dikenal sebagai NALP1) dan beberapa alel HLA (*Human Leukocyte Antigen*), yang telah diujicoba berkali-kali pada berbagai riset.^{20,24,25} Beberapa gen yang rentan vitiligo adalah 6q27 dan 10q22 (yang berlokasi di intron 4 pada lokus ZMI21). Lokus 6q27 mengandung RNASET2, FGFR10P, dan CCR6. Di Rumania, juga telah teridentifikasi gen yang berhubungan dengan vitiligo, SMOC2 (*encoding SPARC related modular calcium binding 2*), pada 6q27. Namun berdasarkan analisis GWAS (*genome-wide association study*) terkini, lokus 6q27 teridentifikasi bebas dari lokus SMOC2.^{24,25,26}

MYG1 (*Melanocyte proliferating gene 1*, pada manusia disebut juga C12orf10 merupakan protein *nucleo-mitochondrial* yang ada dimana-mana (*ubiquitous*). Gen MYG1 tersusun dari 7 *exons* yang menjangkau (*span*) 7,5 kb DNA genomik pada daerah kromosom 12q13, juga tersusun dari 10 polimorfisme yang sudah dikenal sebagai *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Ekspresi MYG1 pada jaringan orang dewasa sehat bersifat stabil dan dapat berubah terutama sebagai respons terhadap stres atau saat sakit. Ekspresi MYG1 mRNA ini meningkat pada kulit penderita vitiligo. MYG1 juga ditemukan *up-regulated* secara konsisten pada biopsi kulit penderita dermatitis atopik (eksim).²⁷ MYG1 berada di nukleus dan mitokondria, terlibat di dalam *cellular pathways* yang berimplikasi pada stres seluler, respons imun, perkembangan, dan metabolisme. Baik MYG1 promoter *polymorphism* -119C/G dan Arg4Gln *polymorphism* di sinyal mitokondria memiliki pengaruh pada fungsi gen dan protein MYG1. Studi analisis aktivitas promoter *in vivo* dan *in vitro* bersama analisis asosiasi mengkonfirmasi bahwa polimorfisme -119C/G memengaruhi kadar MYG1 mRNA. -119C/G adalah *risk-allele* untuk perkem-



Gambar 1 Skema defek seluler dan biokimiawi yang mendasari perubahan pada vitiligo¹⁴



bangun vitiligo dan *risk-allele* yang lebih spesifik untuk perkembangan penyakit.²⁸⁻³⁰

Bukti eksperimen menunjukkan bahwa *tumor necrosis factor* (TNF)- α berperan pada patogenesis vitiligo *nonsegmental*. Di masa depan, pewarnaan TNF- α pada lesi penderita vitiligo berpotensi sebagai *biomarker* untuk terapi potensial anti TNF- α pada kasus vitiligo *nonsegmental* yang refrakter terhadap terapi konvensional.³¹

Analisis statistik mengungkap hubungan signifikan antara konsentrasi imunoglobulin (hanya IgG dan IgA) dengan indeks massa tubuh (BMI; *body mass index*) dan sejumlah *depigmented patches* dengan konsentrasi IgG. Konsentrasi IgG dan IgA berkurang secara signifikan, namun perubahan IgM tidak signifikan. Perubahan konsentrasi imunoglobulin serum pada penderita vitiligo menunjukkan penyimpangan di dalam imunitas seluler. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mendukung penemuan ini.³²

Penyebab lain antara lain: gangguan homeostasis melanosit (lemahnya kalsium intraseluler dan ekstraseluler), rusaknya melanosit karena produk metabolik sintesis melanin atau mediator neurokimiawi tertentu, akumulasi prekursor melanin yang toksik di melanosit (seperti: DOPA *dopachrome*, 5, 6-*dihydroxyindole*). Stres oksidatif berperan penting pada proses degradasi melanosit, juga paparan bahan kimia, seperti: monobenzileterhidrokinon pada sarung-tangan atau detergen yang mengandung fenol.^{1,2,9,14}

Hipotesis biokimiawi menyatakan terjadi peningkatan sintesis *hydrobiopterin*, suatu kofaktor hidroksilase tirosin yang menghasilkan peningkatan katekolamin dan *reactive oxygen species* (ROS) toksik untuk melanosit. Penurunan kadar katalase dan peningkatan konsentrasi H_2O_2 pada kulit penderita vitiligo memperkuat hipotesis biokimiawi.³³ Riset dasar biokimiawi menemukan bahwa pada penderita vitiligo terjadi akumulasi H_2O_2 , kadar *catalase* di seluruh epidermis menurun, ekspresi *catalase* mRNA tetap tidak berubah. Unikunya, limfosit darah tepi pada penderita vitiligo juga memiliki kadar *catalase* yang rendah dan sel-sel ini rentan terhadap tekanan (*stress*) H_2O_2 , H_2O_2 dapat memodulasi respons sel-sel Langerhans epidermis pada

vitiligo. Didapatkan hubungan langsung antara tekanan H_2O_2 dan kerusakan sel serta *onset* respons imun seluler adaptif.³⁴

Komponen *fluorescent* pada epidermis penderita vitiligo adalah *oxidized pterins*. Defektif sintesis $6BH_4$ (tetrahydrobiopterin) memicu produksi H_2O_2 dan $7BH_4$ pada vitiligo. Defek sintesis pterin berpasangan dengan *oxidative stress* dapat langsung memengaruhi integritas dan populasi melanosit pada vitiligo terutama karena sitotoksitas 6-biopterin dan *oxidized pterins* lainnya. Selain itu, kadar *noradrenaline* di kulit dan plasma pada penderita vitiligo aktif meningkat, kadar *catecholamine metabolites* di urin juga tinggi; peningkatan sintesis ini menyebabkan induksi *catecholamine-degrading enzymes monoamine oxidase A* (MAO-A) dan *catecholamine-O-methyl transferase* (COMT).^{1,2,9,34}

Mayoritas eumelanin disintesis di melanosit dari konversi *autocrine L-phenylalanine* menjadi *L-tyrosine* via PAH, gangguan (*perturbation*) homeostasis kalsium di sel-sel penderita vitiligo ini amat berperan penting pada hilangnya pigmen di *vitiliginous melanocytes*.³³⁻³⁴ Dengan spektroskopi FT-Raman *in vivo*, 40% penderita vitiligo memiliki metabolisme fenilalanin yang rendah dibandingkan orang sehat. Namun, 60% tidak memiliki problem saat memproduksi *L-tyrosine* dari *L-phenylalanine* melalui *phenylalanine hydroxylase*. *L-phenylalanine* secara aktif diangkut menuju sel oleh mekanisme *calcium-dependent ATPase antiporter*.^{14,15,33,34}

Beberapa virus, seperti *cytomegalovirus* (CMV) dan *Epstein-Barr virus* (EBV), pernah terdeteksi di epidermis penderita vitiligo di California tahun 1996 dan 1999, dengan teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Keberadaan DNA CMV pada *specimen* biopsi kulit penderita vitiligo menunjukkan potensi kerusakan yang diinduksi virus pada melanosit. Infeksi virus dapat memicu respons autoimun karena *molecular mimicry* dari sekuens *peptide* virus mengaktifasi subset *T-cells*. Keterlibatan virus lainnya, seperti: hepatitis C, HIV, dan virus Epstein-Barr juga pernah dilaporkan.³⁵⁻³⁷

SPF (*sun protection factor*) untuk melanin berkisar 2 dan 5. Mereka yang menderita vitiligo lebih dari 25 tahun tidak terbukti *photodamage*-nya meningkat, seperti

actinic keratosis dan *solar elastosis*.^{1,2,9} Telah terdeteksi pula peningkatan *epidermal functioning p53*. Menariknya, peningkatan ini tidak berhubungan dengan meningkatnya apoptosis pada penderita vitiligo. Telah diketahui bahwa aktivitas *thioredoxin reductase* dan kadar protein menurun pada vitiligo. Menurunnya ekspresi enzim ini dapat disebabkan oleh meningkatnya kadar p53 tipe-ganas/liar, mengingat *thioredoxin reductase* merupakan target *transcriptional* yang ditentukan untuk p53.¹⁻³

Menurut teori neurogenik, gangguan pelepasan katekolamin dari ujung saraf otonom berperan penting dalam perkembangan vitiligo melalui produksi partikel toksik di *microenvironment* melanosit area yang terkena; melalui aksi sitotoksik langsung dari katekolamin; atau *metabolite* (produk-metabolisme)-nya. Peningkatan konsentrasi katekolamin juga menjadi fenomena sekunder karena stres yang berhubungan dengan vitiligo. Vitiligo melibatkan interaksi kompleks berbagai faktor lingkungan dan genetik yang pada akhirnya berkontribusi terhadap destruksi melanosit. Selain hilangnya fungsi melanosit, keratinosit dan sel-sel Langerhans juga terganggu pada penderita vitiligo. Peningkatan kadar neuropeptide Y juga dijumpai pada kulit penderita vitiligo.^{1-3,9,33,38} Hilangnya *epidermal melanocytes* memang merupakan tanda khas (*hallmark*) vitiligo. Meskipun demikian, mekanisme dasar kehilangan melanosit atau bagaimana melanosit kehilangan fungsi dan *viability* pada vitiligo, serta terbatasnya repigmentasi folikuler atau marginal masih belum jelas, sehingga peluang riset tetap terbuka dan menjanjikan.

POTRET KLINIS

Vitiligo merupakan bercak putih pucat, terbatas tegas, umumnya berdiameter 0,5-5 cm, dapat disertai gatal atau panas, namun keluhan terutama pada problem kosmetik.^{3,39-34}

Distribusi vitiligo mengikuti tiga pola, yaitu: fokal, segmental, dan generalisata (*nonsegmental*). **Fokal**; vitiligo terbatas pada satu atau dua area tubuh. **Segmental**; hilangnya warna hanya pada satu sisi tubuh, bisa juga mengenai minimal satu segmen atau lebih. Bersifat stabil dan unilateral. Distribusinya sesuai dengan satu atau lebih dermatoma tubuh yang berdekatan atau



sesuai *Blaschko's lines*. Sering dimulai di masa anak-anak. *Onset* cepat. Sering terjadi pada wajah. Biasanya tidak disertai penyakit autoimun lainnya. Pada kasus *onset* dini, sulit dibedakan dengan *nevus depigmentosus*.

Generalisata (*nonsegmental*); terbanyak dijumpai, hilangnya pigmen tersebar dan simetris. Bersifat progresif dan "bergejolak" (*flare-ups*). Karakterisasinya adalah bercak putih biasanya simetris, sering bertambah/meluas seiring berjalannya waktu. Umumnya terjadi di tempat yang sensitif terhadap tekanan-gesekan, dan cenderung mudah trauma, seperti di: jari-jari, persendian (siku, lutut), aksila, pergelangan tangan, pusar, sekitar mata, hidung, telinga, mulut, lipat paha, genitalia, dan anus. Dapat dimulai di masa anak, namun biasanya terjadi kemudian. Kerap kali berhubungan dengan riwayat autoimunitas pada keluarga atau personal. Sering kambuh lagi di tempat sama (*in situ*) setelah *autologous grafting*. Terkait erat dengan kehilangan fungsi epidermis secara substansial, dan terkadang juga melanosit folikel rambut. Vitiligo non-segmental vitiligo disebut juga vitiligo vulgaris/simetris atau tipe *acro-facial*.³⁹⁻⁴³ Sebagian literatur menyebutkan tipe klinis vitiligo **universal**, yaitu: hilangnya pigmen di seluruh area permukaan tubuh. Presentasi klinis paling umum adalah lesi depigmentasi di area yang terpapar sinar matahari.⁴⁴

Adapun klasifikasi klinis vitiligo adalah sebagai berikut⁴⁵:

1. *Localized*, terbagi tiga: fokal (satu makula atau lebih dengan distribusi sederhana), unilateral (satu makula atau lebih di salah satu bagian tubuh, dengan distribusi dermatomal; ciri khasnya adalah lesi berhenti mendadak di garis tengah tubuh), mukosal (keterlibatan mukosa membran).
2. *Generalized*, terbagi tiga: vulgaris (bercak putih tersebar atau berpencar), *acrofacialis* (bagian putih atau *patches* terlokalisir atau terbatas pada ekstremitas distal dan wajah), *mixed* atau campuran (bentuk vulgaris dan *acrofacialis*).
3. *Universalis* (lesi sepenuhnya atau hampir di seluruh permukaan kulit).

Perubahan warna kulit pertama kali dijumpai di daerah terbuka, seperti di wajah atau punggung tangan. Lalu pembentukan pigmen berlebih (hiperpigmentasi) terdapat di: ketiak, lipat paha, sekitar puting-susu, dan

kelamin. Vitiligo juga banyak dijumpai di bagian yang sering terkena gesekan, seperti: punggung tangan, kaki, siku, lutut, tumit. Pada kasus tertentu, warna rambut di kulit kepala, bulu-alis mata, atau janggut memudar menjadi agak putih atau keabu-abuan; warna retina berubah atau hilang. Vitiligo juga dapat mengenai bagian tubuh yang menonjol dan terpajan sinar surya, misalnya: di atas jari, di sekitar mata-mulut-hidung, tulang kering, dan pergelangan tangan. Terkadang juga ditemukan di alat kelamin, puting susu, bibir, dan gusi.³⁹⁻⁴⁴

Pada vitiligo juga dijumpai beragam varian klinis. Vitiligo *trichrome* dengan karakteristik makula *depigmented* dan *hypopigmented* sebagai tambahan kulit berpigmen normal. Vitiligo *quadrichrome*, bercirikan hiperpigmentasi *marginal* atau *perifollicular*. Varian ini lebih sering pada tipe kulit yang lebih gelap, terutama di area repigmentasi. Vitiligo *pentachrome*, dengan makula hiperpigmentasi biru abu-abu, mewakili area *melanin incontinence*. Adakalanya penderita vitiligo memiliki varian luar biasa yang dinamakan tipe *confetti*, ciri khasnya adalah memiliki beberapa makula hipomelanotik, *discrete*, dan amat kecil (*tiny*). Peradangan pada vitiligo secara klinis ditandai *erythema* di tepi makula vitiligo.⁴⁶

Meluasnya bercak putih menyebabkan penderita vitiligo kurang percaya diri, cemas, stres, hingga depresi, ditambah beban psikologis akibat stigma negatif dari sebagian orang yang meyakini takhayul bahwa vitiligo ini akibat penderita memiliki pesugihan *bulus Jimbung* (*bulus* adalah istilah Jawa untuk *kura-kura*, *Jimbung* adalah nama daerah di Klaten, Jawa Tengah). Depigmentasi wajah atau tangan pada penderita vitiligo memiliki pengaruh (*impact*) signifikan terhadap kualitas kehidupan dan kepercayaan diri.^{47,48}

Mitos

Beberapa mitos yang berkembang seputar vitiligo antara lain: 1. Penderita vitiligo cenderung berkembang atau amat berpotensi menjadi kanker kulit, 2. vitamin membantu repigmentasi, 3. "makanan putih" seperti bawang putih dapat memperburuk vitiligo, 4. terpapar sinar matahari dapat memperburuk kondisi penderita vitiligo, 5. stres memperburuk vitiligo, 6. vitiligo tidak mungkin disembuhkan, 7. wortel dan jeruk

dapat membantu menyembuhkan vitiligo, 8. makan ikan dan minum susu bersamaan dapat memicu munculnya vitiligo, 9. vitiligo menular, 10. vitiligo penyakit kutukan. Semua mitos ini tidak benar dan menyesatkan.⁴⁹

DIAGNOSIS BANDING

Beragam diagnosis banding untuk vitiligo antara lain: depigmentasi diinduksi obat atau topikal, depigmentasi pasca-inflamasi (misalnya: skleroderma, psoriasis, *atopic eczema*), depigmentasi pasca-trauma, *halo naevus*, *idiopathic guttate hypomelanosis*, *progressive macular hypomelanosis*, lepra, *lichen sclerosus* (untuk vitiligo genital), *melanoma-associated leucoderma*, melasma, *mycosis fungoides-associated depigmentation*, *naevus anaemicus*, *naevus* hipopigmentasi, *naevus of Ito*, *piebaldism*, *pityriasis alba*, *pityriasis versicolor*, *tuberous sclerosis*.^{46,50}

Penyakit/gangguan tersering yang dikira/mirip vitiligo adalah: *tinea (pityriasis) versicolor*, *piebaldism*, dan *guttate hypomelanosis*.⁴⁶

Pemeriksaan Penunjang

Untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding, maka penderita vitiligo sebaiknya menjalani pemeriksaan laboratorium sebagai *screening*: T4, *radioimmunoassay* TSH (*thyroid-stimulating hormone*), *antinuclear antibody*, gula darah puasa, hitung darah lengkap (*complete blood count*) atas indikasi anemia pernisirosa, dan tes stimulasi ACTH jika curiga penyakit Addison. Pemeriksaan dengan lampu wood, mikroskop elektron, dan biopsi lesi boleh dilakukan bila diperlukan.^{5,33,44,46,50}

Sebaiknya semua penderita diperiksa kadar gula darahnya, mengingat lebih rentan/berisiko menderita diabetes melitus, penyakit tiroid, anemia pernisirosa, dan penyakit Addison.^{1,46,50}

Pemantauan repigmentasi secara akurat memerlukan fotografi klinis dan, bila mungkin, fotografi yang diambil di bawah sinar ultraviolet.^{46,50}

Vitiligo generalisata berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit tiroid autoimun, terutama tiroiditis Hashimoto, sehingga kadar tirotropin sebaiknya diukur setiap tahun, terutama pada penderita dengan antibodi terhadap *thyroid peroxidase* pada *screening* awal. Tes fungsi tiroid, uji *serum*

TINJAUAN PUSTAKA



antithyroglobulin dan *antithyroid peroxidase antibodies* dapat dipertimbangkan.^{41,46} *Antithyroid peroxidase antibodies* adalah *marker* sensitif-spesifik dari gangguan tiroid *autoimmune*.⁴⁶

Skor *Vitiligo disease activity* (VIDA) digunakan untuk mengetahui derajat keparahan vitiligo dan keperluan terapi. Cara memberi skor VIDA adalah sebagai berikut⁵¹:

Skor VIDA ⁵¹	Aktivitas Penyakit
+4	Aktif 6 minggu yang lalu
+3	Aktif 3 bulan yang lalu
+2	Aktif 6 bulan yang lalu
+1	Aktif di tahun yang lalu
0	Tetap, stabil, atau tak berubah sekurangnya satu tahun
-1	Repigmentasi (terbentuk pigmen) secara spontan

Yang dimaksud "aktif": penampakan lesi baru atau meluasnya lesi yang sudah ada

Skor lain yang juga dapat dipakai adalah *Vitiligo European Task Force* (VETF) dan *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI). VASI merupakan skor objektif kuantitatif. VASI dan VETF menawarkan pengukuran yang lebih akurat dibandingkan fotografi klinis (bahkan jika dikombinasikan dengan computerized morphometry) sebaiknya dipakai pada riset. Penilaian VETF menambahkan dua parameter, yaitu: *severity* (*staging*) dan *progression* (*spreading*).⁵²

PENATALAKSANAAN

Obat golongan kortikosteroid, seperti: *triamcinolone*, *hydrocortisone*, atau *prednisone*, dipakai untuk menghentikan penyebaran vitiligo dan menyempurnakan pembentukan kembali pigmen kulit. Jika merupakan reaksi-otoimun, maka dapat diberi kortikosteroid-fluorinasi kuat.^{44,46,50}

Secara topikal; psoralens 1-5% (*liquid* atau *cream*) *methoxsalen*, *trioxsalen*, *pimecrolimus* atau *tacrolimus ointment* 0,03-0,1%, *calcipotriene*, atau derivat lakton makrolid, digunakan bersamaan paparan ultraviolet-A (UVA). Contoh: larutan psoralen 1% dalam alkohol dioleskan, lalu dipajan di bawah sinar matahari antara pukul 10-12, hingga kulit menjadi merah. Secara sistemik, dipakai psoralen (10-60 mg/hari) selama 2-9 bulan. Terapi topikal inovatif lain yaitu prostaglandin E (PGE2), berdasarkan

pertimbangan bahwa sinar ultraviolet juga menginduksi melanogenesis melalui *impaired turnover* membran fosfolipid akibat meningkatnya produksi prostaglandin, yang berperan penting dalam mengaktivasi proses repigmentasi. Caranya: gel berisi 166,6 µg/g PGE2 digunakan pada lesi vitiligo sekali sehari selama 6 bulan.⁵³⁻⁵⁵

Kehadiran CD25+ T cells tampak di lesi vitiligo yang aktif. *Pimecrolimus* menghambat aktivasi T-cell, sehingga secara teoretis lebih efektif pada lesi yang aktif daripada di lesi yang stabil. Efek terapeutik *pimecrolimus* mirip dengan glukokortikosteroid topikal potensi sedang dan kuat. Repigmentasi awal dengan kortikosteroid topikal terlihat dari 2 minggu hingga 4 bulan setelah terapi dimulai. Untuk kasus vitiligo di wajah yang diterapi dengan *tacrolimus*, diperlukan waktu 6 minggu untuk repigmentasi. Namun dari segi efektivitas, *pimecrolimus* topikal 1% lebih aman dibandingkan dengan *clobetasol propionate* 0,05%.^{56,57}

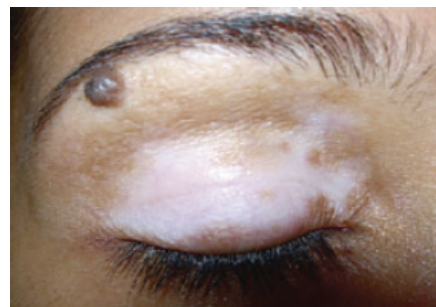
Problem penggunaan kortikosteroid topikal yang umum adalah: jerawat dan erupsi *acneiform*, *rosacea*, atrofi kulit, gatal, *erythema*, *teleangectasias*, *striae distensae*, *hypertrichosis*, *blistering* dan berisi cairan (*vesculation*), bengkak, terbakar dan reaksi mirip terbakar sinar surya, *photoaging*, meningkatnya risiko berkembang menjadi kanker kulit non-melanoma.^{1,3,9,46,50}

Psoralen plus UVA (PUVA) untuk *localized vitiligo*, dapat menimbulkan mual, muntah,

pusung atau sensasi berputar mirip vertigo, kejang, sakit kepala, katarak, dan risiko berkembang menjadi kanker kulit nonmelanoma.^{58,59}

Terapi lain yakni dengan NB-UVB, yaitu: *narrowband ultraviolet B* (NB-UVB) *light* (311 +/-2ñ), biasa digunakan untuk *localized vitiligo*. Ada tiga pilihan NB-UVB: *nonfocused* NB-UVB, *microphototherapy*, NB *excimer light*. Beberapa keuntungan NB-UVB: dapat mencegah efek samping psoralen, mengurangi dosis kumulatif radiasi. Juga dapat digunakan untuk wanita hamil dan anak-anak tanpa efek fototoksik atau atrofi epidermis, dengan sedikit *erythema* dibandingkan dengan fototerapi lain. Problem yang mungkin timbul adalah timbulnya kemerahan sementara (*transient erythema*), dengan *rare desquamation*. Fototerapi NB-UVB direkomendasikan untuk *generalized vitiligo*. Baru-baru ini, fototerapi NB-UVB telah dikombinasikan dengan suatu *antioxidant pool* yang mengandung *alpha-lipoic acid*, vitamin C, vitamin E, dan *polyunsaturated fatty acids*, atau *Polypodium leucotomos*, suatu ekstrak tumbuhan yang berefek *antioxidative* dan *immunomodulatory*, dengan perbaikan respons yang objektif. Selain itu, ekstrak tanaman, dari *Cucumis melo*, memiliki properti antioksidan (menunjukkan aktivitas *super-oxide dismutase* dan *catalase-like*) yang berhubungan dengan *focused NB-UVB treatment*.⁶⁰⁻⁶³

Kombinasi *topical calcipotriene* (analog vitamin D3 atau analog vitamin D topikal) dan terapi NB-UVB, juga antara analog vitamin



Gambar 1



Gambar 2

Gambar 1 Vitiligo segmental. Wanita, 32 tahun, menderita vitiligo di kelopak mata selama 10 tahun. Tidak berespons dengan beragam terapi medis

Gambar 2 Repigmentasi dengan *minigrafting* pada vitiligo segmental. Setelah tes *minigrafting* menunjukkan hasil positif, penderita diterapi dengan *minigraft* 1 mm. Dalam 3 bulan menunjukkan 95% repigmentasi. Perhatikan menghilangnya *cobblestoning* dengan penggunaan *minigraft* yang sangat kecil (sumber: Falabella R, Barona MI, 2008:56)



D topikal dan terapi PUVA sebaiknya tidak digunakan sebagai terapi vitiligo. Begitu pula dexametason oral tidak direkomendasikan untuk menahan laju atau progresivitas vitiligo.^{50,64}

Inhibitor *calcineurin* topikal umumnya lebih disukai untuk lesi wajah dan leher karena tidak menyebabkan atrofi kulit dan dapat meningkatkan repigmentasi tanpa penekanan respon/sistem kekebalan alamiah tubuh.³³

Terapi Pembedahan

Untuk kasus tertentu, dipertimbangkan transplantasi pada area vitiligo yang kecil. Terapi pembedahan pada vitiligo merupakan suatu pilihan menarik, namun dilakukan jika penyakit telah *inactive* selama 6-12 bulan. Tekniknya dapat secara *punch-*

graft, *minigraft*, *suction-blister*, *autologous-cultures* dan *autologous-melanocytes-grafts*, *micropigmentation*, *split thickness graft*, *minigraft* menggunakan *punch biopsies*, *epidermal suction blisters* sebagai *preparation*, donor dan transplantasi *non-cultured cell suspension* atau *cultured melanocytes*. Kini *minigraft* tidak lagi direkomendasikan karena tingginya efek samping dan hasil kosmetik yang jelek, termasuk *cobblestone appearance* dan *polka dot appearance*. Teknik yang memiliki nilai rata-rata sukses tertinggi adalah *split skin grafting* dan *epidermal blister grafting*.^{65,66}

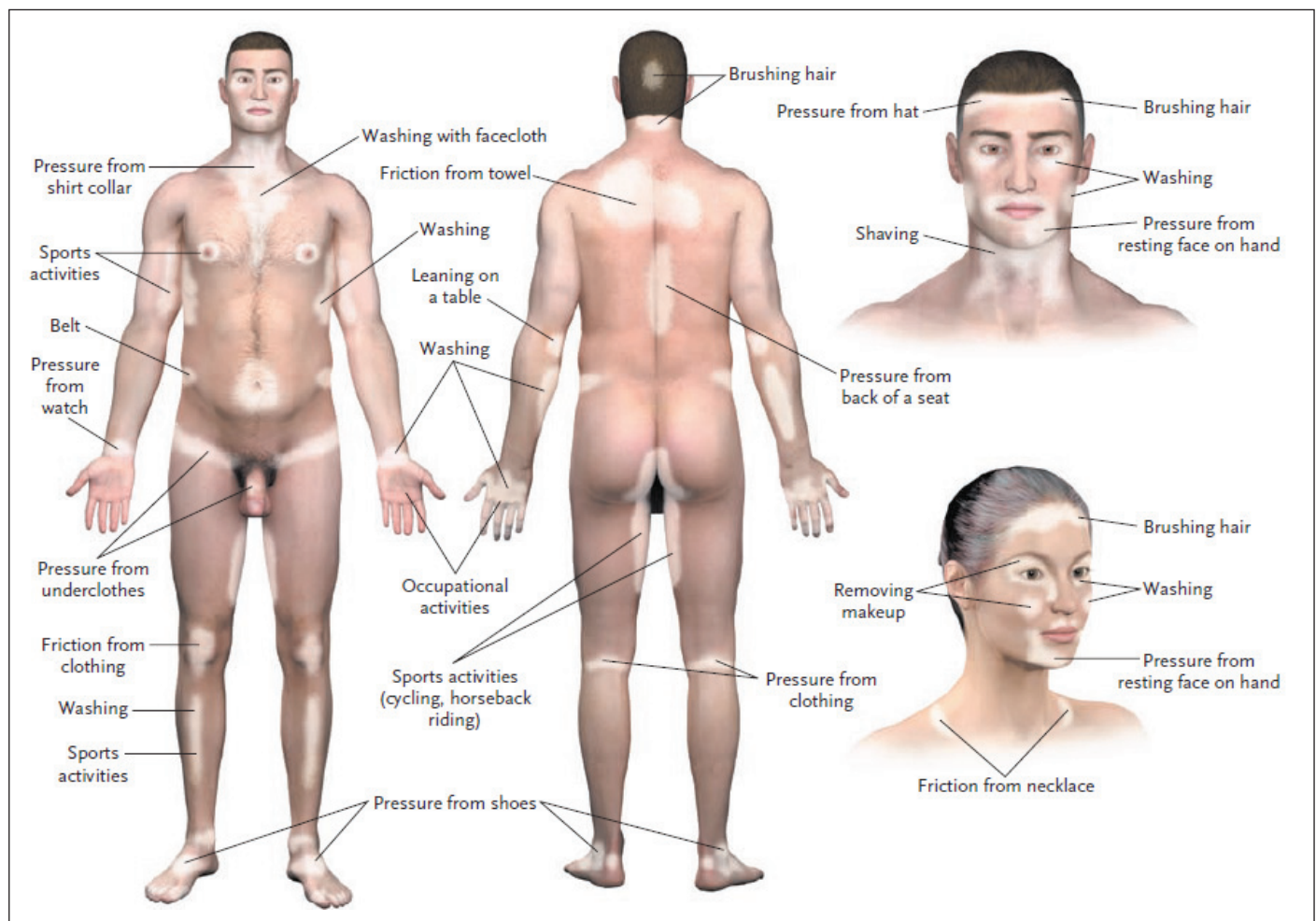
Efek samping pembedahan pada vitiligo antara lain: infeksi (reaktivasi herpes simpleks), hiperpigmentasi pasca-inflamasi, repigmentasi tak merata, jaringan parut berupa skar hipertrofik, *thick grafts*, dan permukaan tak

teratur.⁶⁷

Pembedahan boleh dilakukan pada area yang sensitif secara kosmetik jika tidak ada lesi baru, tidak ada fenomena Koebner, tidak ada perluasan lesi dalam 12 bulan sebelumnya. Berbagai metode pembedahan (*surgery*) seperti: transplantasi *autologous epidermal cell suspensions*, aplikasi *ultrathin epidermal grafts*, dan kombinasi berbagai pendekatan ini, digunakan pada beberapa kasus vitiligo segmental atau fokal jika pendekatan medis gagal. *Split-skin grafting* masih merupakan pilihan yang terbaik.^{3,65-67}

Terapi Lesi Luas

Bila lesi vitiligo luas, direkomendasikan *bleaching* atau *depigmentation* dengan krim hidrokuinon. Namun, terapi ini membuat kulit menjadi sensitif terhadap sinar surya.



Gambar 3 Koebner's Phenomenon. Pada fenomena Koebner, bercak vitiligo berkembang sebagai suatu respons isomorfik terhadap gesekan atau tekanan sebagai hasil berbagai aktivitas seperti: menyikat rambut, mengeringkan kulit dengan handuk, memakai ikat pinggang atau arloji. Lesi vitiligo sering muncul di tempat terjadinya *microtraumas* (*Köbner phenomenon*). Oleh karena itu, perawatan kulit yang tepat dan menghindari *microtraumas* sangatlah penting⁷¹



Tabel 1 Manajemen Vitiligo pada Dewasa⁷¹

Tipe Vitiligo	Penanganan
Segmental dan nonsegmental/ terbatas (melibatkan <2-3% permukaan tubuh)	Lini pertama: hindari faktor pemicu atau pencetus, terapi lokal (kortikosteroid topikal, inhibitor calcineurin)
	Lini kedua: terapi <i>localized narrow-band UVB</i> , terutama lampu monokromatis <i>excimer</i> atau laser
	Lini ketiga: pertimbangkan teknik pembedahan jika repigmentasi secara kosmetik di daerah yang terlihat kurang memuaskan
Nonsegmental (melibatkan >3% permukaan tubuh)	Lini pertama: stabilkan dengan terapi narrow-band UVB minimal 3 bulan, durasi optimal setidaknya 9 bulan jika ada respon; kombinasikan dengan terapi topikal, termasuk penguatan (<i>reinforcement</i>) dengan terapi UVB pada target
	Lini kedua: pertimbangkan kortikosteroid sistemik atau agen immunosupresif bila terdapat <i>*extension under narrow-band UVB therapy*</i> , namun data pendukung pendekatan ini terbatas
	Lini ketiga: pertimbangkan pembedahan di daerah yang tidak menunjukkan respons minimal 1 tahun, terutama di daerah bernilai kosmetik tinggi (misalnya: wajah); fenomena <i>Koebner's</i> dapat merusak kelangsungan hidup cangkok kulit (<i>graft survival</i>); kontraindikasi relatif di daerah seperti punggung tangan
	Lini keempat: pertimbangkan depigmentasi (<i>monobenzyl ether of hydroquinone</i> atau hanya mequinol atau berhubungan dengan <i>Q-switched ruby laser</i>) jika lebih dari 50% area yang dirawat/ diterapi tidak berespons atau jika area terlihat amat jelas, seperti di wajah atau tangan

*Fototerapi jarang dilakukan pada anak berusia kurang dari 7 tahun, pembedahan jarang dianjurkan sebelum pubertas

Selama terapi, dianjurkan memakai *sunscreen* (tabir surya) dengan *sun protection factor* (SPF) 30 atau lebih. Rekomendasi FDA untuk penderita vitiligo dengan luas lebih dari 50% area permukaan tubuhnya, adalah terapi depigmentasi topikal menggunakan 20% *monobenzyl ether of hydroquinone* (MBEH) *cream*. Hasilnya terlihat setelah 4-12 bulan terapi.^{46,50,65}

Terapi (Alternatif) Lain

Obat umum topikal dapat digunakan untuk menutupi cacat atau kerusakan kulit secara temporer, semipermanen, atau permanen. Misalnya: berbagai agen *self-tanning*; pewarna; celupan (*dyes*); *lotion* pemutih; krim penutup warna; dasar (*foundations*) bedak, cairan, dan *stick*; campuran bedak dan semprotan, pembersih (*cleansers*); tato semipermanen dan permanen; dan celupan (*dyes*) untuk rambut putih di wajah dan kepala.^{3,9,46-50,65}

Dihydroxyacetone (DHA) merupakan agen *self-tanning* yang paling sering digunakan. Makin tinggi konsentrasi, makin baik respons diamati, terutama pada penderita yang memiliki *phototypes* lebih gelap. Intervensi *self-tanning* dapat memperbaiki dan meningkatkan kualitas hidup.⁶⁸

Terapi topikal alternatif lainnya yaitu: khellin, melagenina I dan II, minoxidil, dan L-phenylalanine oral diakitkan dengan paparan cahaya.^{69,70}

Secara umum, manajemen vitiligo pada dewasa dapat dilihat pada tabel 1:

Fotodinamik

Sejarah terapi fotodinamik bermula dari digunakannya sinar surya oleh peradaban masa lalu untuk mengobati berbagai penyakit, seperti: vitiligo, psoriasis, dan kanker kulit. Berbagai bangsa, seperti: Mesir, India, Cina, dan Yunani kuno telah memakai teknik ini sejak 3000 tahun yang lalu. Herodotus (430-420 SM), sejarawan Yunani kuno, menyebut terapi ini sebagai *heliotherapy*.^{1-3,72}

Herbal

Orang India memakai bibit tanaman (*Psoralea corylifolia*) dikombinasi dengan sinar matahari, penduduk Mesir menggunakan ekstrak tumbuhan (*Ammi majus*). *Psoralens* dianggap sebagai komponen *photoactive* dari tanaman.⁷³ Efektivitas terapi lada hitam, madu, *homeopathy*, *ayurvedic medicine*, *climatologic*, dan *balneologic therapies* masih memerlukan riset lanjutan.^{44-50,71-73}

MANAJEMEN PADA ANAK

Manajemen vitiligo pada anak meliputi: informasi dan memberikan ketenangan pada penderita dan orang tuanya, investigasi tiroid, menghindari faktor pemicu, terapi topikal, konseling psikologis, dan *follow-up* semestinya.⁷³⁻⁷⁵

Tujuan utama terapi vitiligo pada anak adalah agar tidak kehilangan rasa percaya

diri dan harga diri. Persentase depigmentasi diperkirakan dengan aturan telapak tangan, yaitu: ukuran lesi seluas telapak tangan penderita mewakili 1% luas permukaan total tubuh.⁷⁴⁻⁷⁶

Kortikosteroid Topikal

Golongan ini paling sering diresepkan. Steroid topikal kekuatan sedang (*prednicarbate* 0,25%) dua kali sehari untuk setidaknya 4 bulan menghasilkan setidaknya 50% repigmentasi. Anak-anak dengan vitiligo *non-segmental* memiliki respons lebih baik bila dibandingkan dengan vitiligo segmental. Hati-hati dengan efek samping baik lokal maupun sistemik.^{1-3,77}

Penghambat Calcineurin (Topikal Immunomodulator)

Penghambat *calcineurin*, seperti *tacrolimus* dan *pimecrolimus*, merupakan agen anti-inflammasi nonsteroidal. FK506 (*tacrolimus*) dikombinasikan dengan endothelin (ET-3) terbukti efektif menstimulasi diferensiasi sel-sel *neural crest* yang mengindikasikan manajemen yang lebih baik. Krim *pimecrolimus* 1% menghasilkan repigmentasi hampir semua lesi pada kelopak mata dan genital.⁷⁸

Proses repigmentasi pada vitiligo dipostulasikan sebagai hasil supresi pengenalan autoantibodi antigen melanosit di permukaan sel dan menghasilkan inhibisi reaksi T-limfosit sitotoksik. Efek samping penghambat *calcineurin* termasuk: gatal sementara, sensasi terbakar, dan *erythema*.^{1-3,14,15,73}

Tacrolimus 0,03% atau 0,1% *ointment* diberikan 1-2 x sehari untuk setidaknya 3 bulan, sebaiknya sebagai terapi pilihan untuk vitiligo di kepala dan leher, termasuk vitiligo segmental pada anak-anak, dan sebagai alternatif dari kortikosteroid topikal untuk vitiligo di daerah tubuh dan anggota gerak. *Tacrolimus* topikal efektif untuk anak dengan vitiligo. Kemanjuran (*efficacy*) *pimecrolimus* sebagai terapi vitiligo pada anak-anak memerlukan riset lanjutan.⁷⁹⁻⁸¹

Analog Vitamin D3

Analog vitamin D3 efektif untuk terapi vitiligo sebagai terapi tunggal atau dikombinasikan dengan paparan fototerapi NB-UVB, cahaya matahari, atau kortikosteroid topikal. Studi prospektif dari 12 anak vitiligo (usia rata-rata: 13,1 tahun) menunjukkan bahwa 10 anak mengalami sekitar 95% repigmentasi setelah



menjalani terapi kombinasi kortikosteroid topikal di pagi hari dan *calcipotriene ointment* di sore hari selama sekitar 4,5 bulan (kisarannya: 2-7 bulan). Kombinasi dua terapi lebih efektif daripada kortikosteroid topikal sebagai monoterapi.⁷⁴⁻⁷⁶

Terapi Ultraviolet (UV)

Fototerapi *narrowband* UVB (NB-UVB) dipertimbangkan sebagai pilihan terapi yang aman dan efektif untuk vitiligo pada anak-anak. Paparan NB-UVB 2-3 kali seminggu pada hari yang tidak berurutan atau tak beraturan selama 6-12 bulan menghasilkan lebih dari 75% repigmentasi pada sekitar 50%-75% anak-anak. Respons terapi tergantung lokasi, luas, dan durasi vitiligo. Anak-anak dengan vitiligo dan/atau dengan lesi berlokasi di wajah dan leher memiliki respons yang lebih baik. Helioterapi (paparan terhadap sinar UV alami) merupakan alternatif meskipun juga diperlukan perawatan untuk menghindari terbakar sinar matahari. Tak seperti fototerapi NB-UVB, peralatan laser 308 nm excimer mengirimkan radiasi hanya ke kulit yang dihinggapi vitiligo saja, sehingga ini diindikasikan untuk vitiligo lokal. Paparan sinar UV buatan (*artificial*), amat memakan waktu dan mengganggu aktivitas anak-anak di sekolah.⁸²⁻⁸⁴

Pseudocatalase

Topically applied pseudocatalase PC-KUS yang diaktivasi oleh fototerapi NB-UVB dosis rendah telah digunakan sebagai terapi vitiligo anak. Lebih dari 75% repigmentasi terjadi di wajah, leher, tubuh, dan anggota gerak setelah terapi harian NB-UVB activated pseudocatalase selama 8-12 bulan. Dosis total NB-UVB per tahun (*per annum*) untuk setiap

anak sekitar 42-60 mJ/cm², yang ekuivalen dengan sekitar 5,6 jam paparan sinar matahari per tahun. Tidak ada efek samping.⁸⁵

Parameter

Beberapa parameter penting untuk pemilihan terapi vitiligo pada anak, antara lain: usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dan pribadi tentang penyakit tiroid/autoimun, usia pertama kali sakit (*onset*), kejadian pemicu seperti: stres emosional, sakit fisik, trauma (luka) kulit yang terjadi 2-3 bulan sebelum hilangnya pigmen, durasi, lokasi, tipe, luas, dan aktivitas vitiligo, terapi sebelumnya. Semua hendaknya tercatat rapi di formulir rekam medis. Bila perlu, rujuk untuk menumbuhkan dukungan psikologis.⁷³⁻⁷⁷

Screening Vitiligo pada Anak

Disfungsi tiroid diperiksa setiap tahun pada semua anak dengan vitiligo. Jika ditemukan antibodi antitiroid positif dengan fungsi tiroid normal, dilakukan USG tiroid. Jika ada gambaran sesuai tiroiditis autoimun, penderita dirujuk ke *endocrinologist* untuk monitor dan terapi. Antibodi antitiroid positif dan peningkatan kadar TSH (*thyroid stimulating hormone*), yang dikonfirmasi setelah empat minggu memerlukan rujukan ke *endocrinologist* untuk monitoring dan terapi.⁸⁶

PENCEGAHAN

Saat ini sedang dikembangkan vaksin DC (disebut juga CD34+ *progenitor-derived dendritic cell vaccine*). DC (*dendritic cells*) merupakan *antigen-presenting cells* yang bertugas khusus untuk memulai dan mengatur respons imun. DC digunakan sebagai kandidat vaksin melanoma pada manusia dari hasil kultur monosit darah

CD34+ *hematopoietic progenitor cells*. Dua jenis vaksin *trials* telah berhasil diujicoba pada penderita melanoma stadium IV. Mekanisme kerja vaksin ini berdasarkan *antigen-bearing CD34-derived DC pulsed* dengan campuran dari *MDA-derived peptides* (MelanA, gp100, *tyrosinase*) dan/atau dengan *peptides* dari keluarga MAGE. MDA merupakan salah satu contoh/bagian dari *melanoma-associated antigen-derived peptides*.^{1-3,87}

Merokok sigaret (baik aktif maupun pasif) dilarang karena secara dramatis mengurangi *erythrocyte levels of glutathione* (GSH).^{88,89}

PROGNOSIS

Prognosis untuk repigmentasi pada sebagian besar penderita vitiligo tidak baik. Pada sebagian besar kasus, vitiligo merupakan penyakit kronis dan progresif. Repigmentasi spontan jarang terjadi.⁹⁰

RINGKASAN

Vitiligo adalah kelainan kulit kronis akibat gangguan pigmen melanin ditandai bercak putih berbatas tegas. Vitiligo diderita 0,1-2,9% populasi penduduk dunia berusia 10-40 tahun. Etiopatogenesis vitiligo adalah multifaktorial. Distribusi vitiligo mengikuti pola: fokal, segmental, generalisata, dan universal. Diagnosis banding beragam, yang tersering adalah *tinea (pityriasis) versicolor*, *piebaldism*, dan *guttate hypomelanosis*. Pemeriksaan penunjang dilakukan sesuai indikasi untuk menyingkirkan diagnosis banding. Penatalaksanaan direkomendasikan sesuai indikasi, dibedakan untuk dewasa dan anak. Pencegahan dengan vaksin dan menghindari/berhenti merokok. Prognosis kurang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lotti T, Hercogová J (eds). Vitiligo: Problems and Solutions. New York: Marcel Dekker, Inc. 2004.
2. Lamerson C, Nordlund JJ. Vitiligo. In: Harper J, Oranje A, Prose N (Eds). Textbook of Pediatric Dermatology. Volume 1. Blackwell Science. 2000:880-88.
3. Taieb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007;20:27-35.
4. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16(3):208-14.
5. Nordlund JJ, Majumder PP. Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatologic Clinics* 1997;15:69-78.
6. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1977;113:47-52.
7. Xu YY, Ye DQ, Tong ZC, et al. An epidemiological survey on four skin diseases in Anhui. *Chin J Dermatol* 2002;35:406-7.
8. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003;20:207-10.
9. Schallreuter KU, Salem MMAEL. Vitiligo: Was ist neu? *Hautarzt* 2010;61:578-85.
10. Riley WJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res* 1992;38(Suppl 2):9-15.
11. Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R, Westhofen M, Montz R, Berger J. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994;188:269-75.



12. Zhang X, Xu S-X, Zhang F-Y, Yin X-Y, Yang S, Xiao F-L, Du W-H, Wang J-F, Lv Y-M, Tang H-Y, Zhang X-J. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 2009;301:167-73.
13. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Elasiuty YE, Kemp EH, Giachino C, Liu JB, Luiten RM, Lambe T, Le Poole IC, Dammak I, Onay H, Zmijewski MA, Dell'Anna ML, Zeegers MP, Cornall RJ, Paus R, Ortonne JP, Westerhof W. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008;17(2):139-40.
14. Dell'Anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2006;19(5):406-11.
15. Gauthier Y, Cario-Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res*. 2003;16:322-32.
16. Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:68-72.
17. Pietrzak A, Bartosińska J, Hercogová J, Lotti TM, Chodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatologic Therapy* 2012;25:541-3.
18. Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR. Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am J Hum Genet* 2004;74:188-91.
19. Canton I, Akhtar S, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Blomhoff A, Watson PF, Weetman AP, Kemp EH. A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo. *Genes Immun* 2005;6:584-7.
20. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease. *N Eng J Med* 2007;356(12):1216-25.
21. Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet* 2008;35(3):179-92.
22. Prignano F, Pescitelli L, Becatti M, Di Gennaro P, Fiorillo C, Taddei N, Lotti T. Ultrastructural and functional alterations of mitochondria in perilesional vitiligo skin. *J Dermatol Sci* 2009;54:157-67.
23. Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR. Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am J Hum Genet* 2004;74:188-91.
24. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2007;20:271-8.
25. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *J Dermatol Sci* 2005;39:137-46.
26. Quan C, Ren YQ, Xiang LH, Sun LH, Xu AE, Gao XH, et al. Genome-wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci at 6q27 and the MHC. *Nat Genet*. 2010;42(7):614-8.
27. Phillips MA, Vikesa J, Luuk H, Jonson L, Lillevali K, Rehfeld JF, Vasar E, Koks S, Nielsen FC. Characterization of MYG1 gene and protein: subcellular distribution and function. *Biology of the Cell*. 2009;101(6):361-73.
28. Kingo K, Phillips MA, Aunin E, Luuk H, Karelson M, Ratsep R, Silm H, Vasar E, Koks S. MYG1, novel melanocyte related gene, has elevated expression in vitiligo. *J Dermatol Sci* 2006;44(2):119-22.
29. Phillips MA. Characterization of Myg1 gene and protein: expression patterns, subcellular localization, gene deficient mouse and functional polymorphisms in human. Dissertation. University of Tartu, Tartu, Estonia. 2010.
30. Phillips MA, Kingo K, Karelson M, Ratsep R, Aunin E, Reimann E, Reemann P, Porosaar O, Vikesa J, Nielsen FC, Vasar E, Silm H, Koks S. Promoter polymorphism -119C/G in MYG1 (C12orf10) gene is related to vitiligo susceptibility and Arg4Gln affects mitochondrial entrance of Myg1. *BMC Medical Genetics* 2010;11(56):1-9.
31. Kim NH, Torchia D, Rouhani P, Roberts B, Romanelli P. Tumor necrosis factor- α in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters. *Sep* 2011;30(3):225-7 (doi:10.3109/15569527.2011.560913). Cited from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15569527.2011.560913>
32. Ali R, Ahsan MS, Azad MAK, Ullah MDA, Bari W, Islam SN, Yeasmin S, Hasnat A. Immunoglobulin levels of vitiligo patients. *Pak J Pharm Sci*. 2010;23(1):97-102.
33. Forscher T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:467-75.
34. Schallreuter K, Moore J, Wood JM, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol* 1999;4:91.
35. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:21-6.
36. Akbayir N, Gukdemir G, Mansur T, et al. Is there any relationship between hep C virus and vitiligo? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:815-7.
37. Niamba P, Traore A, Taieb A. Vitiligo in a black patient associated with HIV infection and repigmentation under antiretroviral therapy. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:272-3.
38. Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 2001;27:178-82.
39. Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol* 1997;36:353-5.
40. Handa S, Kaur L. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999;26:653-7.
41. Hann SK, Nordlund JJ. Clinical features of generalized vitiligo. In: Hann SK, Nordlund JJ (eds) *Vitiligo*. Blackwell, Oxford. 2000:35-48.
42. Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, Zhao XY, Ren YQ, Zhu YG, Zhang XJ. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:327-31.
43. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinicoepidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:149-56.
44. Tonsi A. Vitiligo and Its Management Update: A Review. *Pak J Med Sci* 2004;20(3):242-7.
45. Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol* 1982;118:5-8.
46. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo Update. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:86-92.
47. Anurogo D. Misteri "si Belang Putih" Vitiligo. *Suara Merdeka*, 22 Juli 2010.
48. Firooz A, Bouzari N, Fallah N, et al. What patients with vitiligo believe about their condition. *Int J Dermatol* 2004;43:811-14.
49. Symonds R. Vitiligo Myths. *Dispatches (The Magazine of the Vitiligo Society)* July 2009;51:4-5.
50. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159:1051-76.
51. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:407-13.
52. Hamzavi I, Shapiro J. Parametric modelling of narrow band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. *Arch Dermatol* 2004;140:677-83.
53. Pathak MA. Mechanisms of psoralen photosensitization reactions. *Natl Cancer Inst Monogr* 1984; 66:41-6.



54. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-8.
55. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomised double-blind trial of treatment of vitiligo. Efficacy of psoralen-UVA vs. narrowband-UVB therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143:578-84.
56. Boone B, Ongenaë K, van Geel N, et al. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol* 2007;17:55-61.
57. Maha El Goweini, Naglaa El Sayed, Mahmoud El Ramly. Topical Pimecrolimus Versus Clobetasol in The Treatment of Vitiligo. *Egypt. J. Derm. & Androl. Vol. 27. No (3,4) June & September 2006*:13-8.
58. Wildfang IL, Jacobsen FK, Thestrup-Pedersen K. PUVA treatment of vitiligo. A retrospective study of 59 patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:305-6.
59. Westerhof W, Schallreuter KU. PUVA for vitiligo and skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 1996;22:54.
60. Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, El-Khayyat MA. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:157-63.
61. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:638-42.
62. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomised double-blind trial of treatment of vitiligo. Efficacy of psoralen-UVA vs. narrowband-UVB therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143:578-84.
63. Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:171-7.
64. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:137-8.
65. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whittton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2010;86:466-71.
66. Njoo MD, Westerhoff W, Bos JD, et al. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998;134:1543-9.
67. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;22:42-65.
68. Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol* 2008;47:402-6.
69. Orecchia G, Sangalli ME, Gazzaniga A, Giordano F. Topical photochemotherapy of vitiligo with new khellin formulation: preliminary clinical results. *J Dermatolog Treat* 1998;9:65-9.
70. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:180-4.
71. Taieb A, Picardo M. Vitiligo. *N Engl J Med* 2009;360:160-9.
72. Al-Khaza'leh KAB. Characterization and Effect of Sn(IV) Chlorin e6 Dichloride Trisodium Salt in Photodynamic Therapy. Thesis. Universiti Sains Malaysia. Penang, Malaysia. 2009:1.
73. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther* 2008;21:110-7.
74. Kakourou T. Vitiligo in children. *World J Pediatr* 2009;5(4):265-8.
75. Silverberg NB. Update on childhood vitiligo. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:445-52.
76. Tamesis MEB, Morelli JG. Vitiligo Treatment in Childhood: A State of the Art Review. *Pediatr Dermatol* 2010;1-9.
77. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:236-41.
78. Lan CC, Wu CS, Chen GS, Yu HS. FK506 (tacrolimus) and endothelin combined treatment induces mobility of melanoblasts: New insights into follicular vitiligo repigmentation induced by topical tacrolimus on sun-exposed skin. *Br J Dermatol* 2011;164:490-6.
79. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus. Immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Arch Dermatol* 2003;139:651-4.
80. Souza Leite RM, Craveiro Leite AA. Two therapeutic challenges: Periocular and genital vitiligo in children successfully treated with pimecrolimus cream. *Int J Dermatol* 2007;46:986-9.
81. Hossani-Madani AR, Halder RM. Topical treatment and combination approaches for vitiligo: New insights, new developments. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:57-78.
82. Roelands R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:1-4.
83. Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: A new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:171-7.
84. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009;26:354-6.
85. Schallreuter KU, Kruger C, Wurfel 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;47:743-53.
86. Yang Y, Lin X, Fu W, Luo X, Kang K. An approach to the correlation between vitiligo and autoimmune thyroiditis in Chinese children. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:706-10.
87. Gude D. Vitiligo: Newer insights in pathophysiology and treatment. *Indian J Paediatr Dermatol* 2012;13(1):27-33.
88. Solak ZA, Kabaroglu C, Cok G, Parildar Z, Bayindir U, Ozmen D, et al. Effect of different levels of cigarette smoking on lipid peroxidation, glutathione enzymes and paraoxonase 1 activity in healthy people. *Clin Exp Med* 2005;5:99-105.
89. Shin JW, Nam KM, Choi HR, Huh SY, Kim SW, Youn SW, Huh CH, Park KC. Erythrocyte Malondialdehyde and Glutathione Levels in Vitiligo Patients. *Ann Dermatol* 2010;22(3):279-83.
90. Gawkrödger DJ. Vitiligo: what general physicians need to know. *Clinical Medicine* 2009;9(5):408-9.