

BUKU REFERENSI

PENATALAKSANAAN LESI HIPOPIGMENTASI

Editor :

Dr. Diah Adriani Malik, Sp. KK (K), FINSDV, FAADV
DR. dr. H Puguh Riyanto, Sp. KK (K), FINSDV, FAADV
Dr. Holy Ametati, Sp. KK, FINSDV, FAADV
Dr. dr. Liza Afriliana, Sp. KK

Dr. Felyana Gunawan

Penerbit :
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

BUKU REFERENSI

PENATALAKSANAAN LESI HIPOPIGMENTASI

Editor:

Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

DR. dr. H Puguh Riyanto, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV

DR. dr. Liza Afriliana, Sp.KK, FINSDV

Dr. Felyana Gunawan

Penerbit:

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi

Semarang

BUKU REFERENSI

PENATALAKSANAAN LESI HIPOPIGMENTASI

Editor:

Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

DR. dr. H Puguh Riyanto, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV

DR. dr. Liza Afriliana, Sp.KK, FINSDV

Dr. Felyana Gunawan

Uk.

ISBN:

Cetakan pertama:

Diterbitkan oleh:

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Penatalaksanaan Lesi Hipopigmentasi.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai apa itu lesi hipopigmentasi serta penatalaksanannya. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan buku referensi ini.

Besar harapan kami bahwa buku referensi ini dapat memberikan kontribusi besar dalam memajukan Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku referensi ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, 2022

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR SINGKATAN	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
PENDAHULUAN	
Latar Belakang	1
TINJAUAN PUSTAKA	
Pigmentasi Kulit.....	3
Tipe Kulit	3
Melanogenesis	5
Hipopigmentasi Kulit.....	10
Definisi	10
Epidemiologi	10
Patofisiologi.....	10
Pembagian Lesi Hipopigmentasi Kulit.....	11
Makula Hipopigmentasi Diskret	11
Makula dan Plak Hipopigmentasi dengan Ukuran Variatif	16
Hipopigmentasi <i>et causa</i> Neoplasma	23
Hipopigmentasi Difus.....	25
Hipopigmentasi Herediter	25
Terapi Lesi Hipopigmentasi Kulit	29
Medikamentosa	29
Inhibitor Kalsineurin Topikal	29
α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH)	33
Prostaglandin Analog	36
Inhibitor Fosfodiesterase tipe 4	38
Kalsipotriol	40
Kortikosteroid	41

Inhibitor Janus Kinase	43
Retinoid Topikal	46
Pseudokatalase	46
Fototerapi.....	47
Laser	51
Laser Excimer.....	51
Fotobiomodulasi.....	53
Laser CO ₂	53
<i>Stem Cell</i>	53
Bedah.....	55
Pencangkukan Jaringan	56
<i>Punch Graft</i>	56
<i>Suction Blister</i>	57
<i>Split-Thickness Skin Graft</i>	59
Pencangkukan Sel.....	59
Kultur	59
Non-Kultur.....	60
<i>Platelet Rich Plasma</i>	63
Lain-Lain	64
Kosmetik Kamuflase / Tato Kosmetik	64
Herbal	65
KESIMPULAN	69
DAFTAR PUSTAKA	70

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>adrenocorticotropic hormone</i>
BB	: <i>broad band</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CTGF	: <i>connective tissue growth factor</i>
DLE	: <i>discoid lupus erythematosus</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
EGF	: <i>epidermal growth factor</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
H ₂ O ₂	: hidrogen peroksida
HIV	: <i>human immunodeficiency virus</i>
HMF	: hipopigmentasi mikosis fungoides
HPI	: hipopigmentasi pasca inflamasi
IFN-γ	: interferon-γ
IGF-1	: <i>insulin-like growth factor-1</i>
IGH	: <i>idiopathic guttate hypomelanosis</i>
IL	: interleukin
JAK	: janus kinase
MBEH	: <i>monobenzyl ether of hydroquinone</i>
MC1R	: <i>melanocortin 1 receptor</i>
MKTP	: <i>melanocyte-keratinocyte transplantation procedure</i>
MMEH	: <i>monomethyl ether of hydroquinone</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MSH	: <i>melanocyte stimulating hormone</i>
NB	: <i>narrow band</i>
NF	: <i>nuclear factor</i>
OCA	: <i>oculocutaneous albinism</i>
PDE4	: fosfodiesterase tipe 4

PDGF	: <i>platelet-derived growth factor</i>
PG	: prostaglandin
PKDL	: <i>macular post-kala-azar dermal leishmaniasis</i>
PMH	: <i>progressive macular hypomelanosis</i>
POMC	: <i>proopiomelanocortin</i>
PUVA	: UVA dengan psoralen <i>sensitizer</i>
SPF	: <i>sun protection factor</i>
STAT	: <i>signal transducers and activators of transcription</i>
TCIs	: <i>topical calcineurin inhibitors</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
Th	: T <i>helper</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TRP	: <i>tyrosinase related protein</i>
UV	: ultraviolet
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
8-MOP	: <i>8-methoxysoralen</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tipe Kulit Menurut Fitzpatrick	4
Tabel 2. Lampiran terapi medikamentosa untuk lesi hipopigmentas kulit.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Klasifikasi pigmentasi kulit.....	5
Gambar 2. Klasifikasi ultrastruktural melanosom	6
Gambar 3. Mekanisme transfer melanosom ke keratinosit	6
Gambar 4. Skema proses produksi melanin di melanosom	8
Gambar 5. Faktor yang mempengaruhi pigmentasi	9
Gambar 6. <i>Idiopathic guttate hypomelanosis</i>	12
Gambar 7. Leukoderma pungtata.....	13
Gambar 8. Erupsi hipomelanosis pada sebuah keluarga.....	13
Gambar 9. <i>Bier spots</i>	14
Gambar 10. Hipopigmentasi akibat injeksi kortikosteroid	15
Gambar 11. Arsenikosis	16
Gambar 12. Leukoderma akibat bahan kimia	16
Gambar 13. Hipopigmentasi pasca inflamasi pada pitiriasis alba.....	18
Gambar 14. Makula Hipomelanosis Progresif	20
Gambar 15. Pitiriasis versikolor.....	21
Gambar 16. Lepra.....	21
Gambar 17. <i>Macular Post-kala-Azar Dermal Leishmaniasis</i>	22
Gambar 18. Sifilis sekunder	23
Gambar 19. Hipopigmentasi mikosis fungoides	24
Gambar 20. Nevus melanositik jinak dengan halo nevus disekitarnya.....	25
Gambar 21. Pola distribusi lesi amelanotik pada Vitiligo.....	26
Gambar 22. Albinisme okulokutaneus	27
Gambar 23. Piebaldisme	28
Gambar 24. Vitiligo fokal sebelum dan sesudah terapi salep takrolimus 0,1% pada anak usia 6 tahun	32
Gambar 25. Depigmentasi periorbital	35
Gambar 26. Repigmentasi pada lesi hipopigmentasi pada dermatitis eksematosa pasca terapi afamelanotide.....	36
Gambar 27. HPI sebelum dan 6 bulan pasca terapi prostaglandin analog	

dan <i>fragmented</i> laser	38
Gambar 28. Makula depigmentasi pada dorsum manus	39
Gambar 29. Perbandingan hasil repigmentasi kalsipotriol dan klobetasol	41
Gambar 30. Cara kerja kortikosteroid	42
Gambar 31. Terapi Vitiligo Facial	44
Gambar 32. Terapi NB-UVB pada hipopigmentasi yang diinduksi laser.....	48
Gambar 33. HPI yang diterapi dengan laser excimer 308 nm	51
Gambar 34. Striae alba yang diterapi dengan laser excimer 308 nm.....	51
Gambar 35. Sel punca folikel rambut	53
Gambar 36. <i>Punch grafting</i>	57
Gambar 37. <i>Suction blister</i>	58
Gambar 38. Vitiligo segmental pada wanita usia 17 tahun dengan fototipe kulit V yang diterapi dengan MKTP	62
Gambar 39. Efek PRP pada faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, dan mediator inflamasi.....	63

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Kromofor didefinisikan sebagai elemen yang memberi warna pada kulit. Hiperkromia menggambarkan kulit yang lebih gelap secara abnormal, dan hipokromia menggambarkan kulit yang lebih terang secara abnormal. Pigmentasi mengacu pada melanotik sebagai penyebab perubahan warna kulit, membedakannya dari perubahan warna kulit karena darah, karoten, bilirubin, atau penyebab lainnya. Gangguan pigmentasi kulit terdiri dari hiperpigmentasi dan hipopigmentasi. Hiperpigmentasi mengacu pada peningkatan produksi melanin, jumlah melanosit, atau keduanya di kulit. Hipopigmentasi mengacu pada penurunan melanin, melanosit, atau keduanya di kulit.¹

Lesi hipopigmentasi adalah lesi kulit yang cukup umum ditemui dalam praktek klinis. Seperti namanya, lesi ini berhubungan dengan penurunan pigmentasi dibandingkan dengan kulit normal di sekitarnya.² Penurunan melanin kulit dapat disebabkan oleh tidak adanya atau kerusakan melanosit atau kelainan pada salah satu dari empat proses biologis: pembentukan melanosom, pembentukan melanin, transfer melanosom ke keratinosit, dan pengangkutan melanosom oleh keratinosit.³ Lesi hipopigmentasi kulit dapat terjadi secara kongenital, akibat autoimun, infeksi, penyebab mekanis atau inflamasi, dan dapat bersifat idiopatik.⁴

Sekitar 1 dari 20 orang baik pada anak-anak maupun orang dewasa terlihat memiliki lesi hipopigmentasi. Prevalensi berbagai kondisi hipopigmentasi bergantung pada demografi pasien (usia, jenis kelamin, ras), geografi, riwayat keluarga, dan paparan faktor lingkungan. Sebagai contoh, pitiriasis alba lebih banyak terjadi (90%) pada kelompok usia anak (<16 tahun), pitiriasis versikolor lebih banyak terjadi pada remaja dan dewasa muda, *idiopathic guttate hypomelanosis* (IGH) lebih banyak terjadi (80% – 87%) pada kelompok usia dewasa (> 40 tahun), dan vitiligo dapat menyerang siapa saja mulai dari balita hingga orang tua. Pitiriasis alba menunjukkan sedikit dominasi pada laki-laki, sedangkan pitiriasis versikolor mempengaruhi kedua jenis kelamin secara sama.²

Lesi hipopigmentasi dapat mengganggu, terutama jika terlihat.⁵ Salah satu alasan sering berobat adalah penampilan kosmetik yang dapat menyebabkan stres

dan stigma sosial (terutama pada orang berkulit gelap) pada pasien. Sehingga gangguan pigmentasi kulit dapat berkontribusi pada perkembangan komplikasi psikososial serta dapat merusak reintegrasi sosial dan kualitas hidup pasien. Perawatan pencerah kulit untuk mengobati hiperpigmentasi telah banyak ditinjau dalam literatur, namun perawatan penggelapan kulit untuk mengobati hipopigmentasi hingga saat ini masih belum banyak ditinjau.⁶ Sebagian besar kondisi yang terkait dengan hipopigmentasi bersifat jinak dan memiliki prognosis yang sangat baik. Repigmentasi dapat dicapai dalam beberapa kasus dengan diagnosis dan perawatan terapeutik yang tepat.² Saat ini terdapat beberapa modalitas terapi yang tersedia untuk mengobati lesi hipopigmentasi pada kulit, baik secara invasif maupun non invasif.⁷ Tinjauan ini akan membahas mengenai penatalaksanaan lesi hipopigmentasi.

TINJAUAN PUSTAKA

Pigmentasi Kulit

Pigmentasi kulit manusia memberikan perlindungan terhadap sengatan sinar matahari yang diinduksi ultraviolet (UV) dan mencegah kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Pigmentasi kulit juga melindungi terhadap kanker kulit yang diinduksi UV pada manusia, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan risiko kanker kulit non melanoma pada pasien albinisme / individu berkulit putih dan menurunkan risiko kanker kulit pada populasi manusia dengan tipe kulit lebih gelap.⁸ Kelainan pigmentasi sendiri dapat dibagi menjadi dua berdasarkan morfologinya yaitu hipomelanosis dan hipermelanosis.⁹

Tipe Kulit

Warna kulit manusia merupakan gabungan dari 4 biokrom, yaitu hemoglobin tereduksi, oksihemoglobin, karotenoid, dan yang paling berperan adalah pigmen melanin. Warna kulit tergantung pada jenis dan jumlah dua pigmen utama melanin – pheomelanin yang kemerahan dan eumelanin yang kecoklat-hitaman di epidermis, serta bagaimana penyebarannya.⁹ Variasi tersebut menjadi dasar adanya 3 warna kulit sesuai ras, yaitu hitam, coklat, dan putih.¹⁰ Sedangkan jumlah melanosit di kulit sama diantara semua individu. Pigmen melanin memberikan perlindungan alami terhadap paparan sinar UV yakni *Sun Protection Factor* (SPF). Kulit yang lebih gelap memiliki SPF alami yang lebih tinggi yakni 13,4 jika dibandingkan kulit bangsa Kaukasia yang hanya memiliki SPF alami 3-4 atau bahkan kurang. Selain keempat biokrom diatas, faktor endokrin, inflamasi, neural, dan farmakologik juga berpengaruh pada warna kulit.¹¹

Warna kulit biasanya ditentukan melalui klasifikasi fototipe Fitzpatrick yang dibuat pada tahun 1975 oleh Thomas B. Fitzpatrick.¹² Klasifikasi ini didasarkan pada kuesioner, di mana individu menilai sensitivitas eritema dan kemampuan *tanning* kulit mereka yang tidak terlindungi pada 24 jam dan 7 hari setelah paparan sinar matahari di awal musim panas.¹³ Penggelapan kulit (*tanning*) merupakan konsekuensi khas dari terbakar sinar matahari, tetapi juga dapat diamati tanpa riwayat terbakar sebelumnya. Mencapai puncaknya sekitar 3 hari setelah

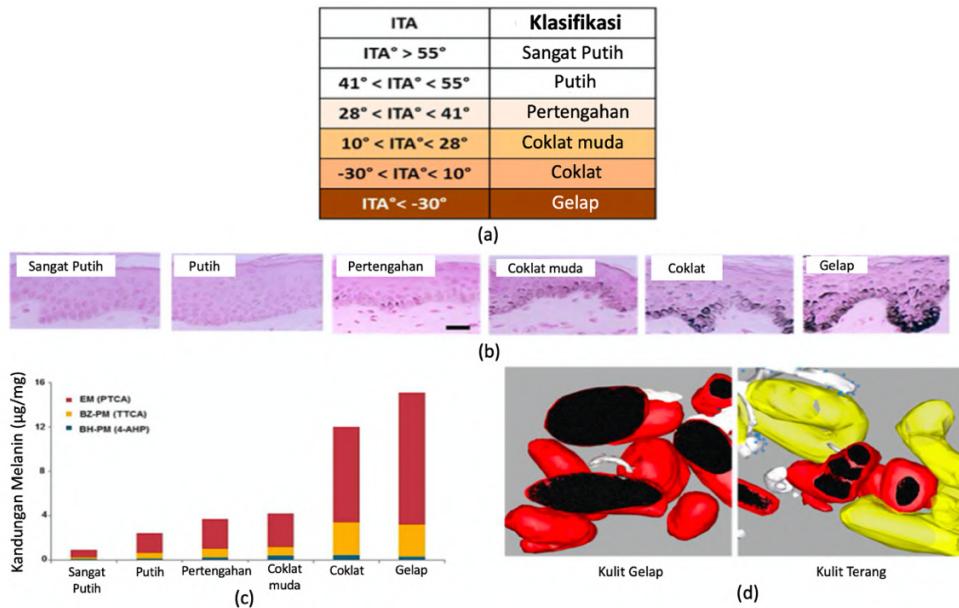
paparan UVB, dan secara histologis ditandai dengan peningkatan melanin basal dan suprabasal di epidermis. Sensitivitas untuk terbakar sinar matahari dan kemampuan untuk berjemur sangat bervariasi di antara ras manusia dan telah dikategorikan dalam fototipe kulit, berdasarkan pigmentasi dasar, kepekaan terhadap terbakar sinar matahari, dan kemampuan untuk berjemur.¹² Klasifikasi ini awalnya dibuat untuk mengkategorikan kulit Kaukasia menjadi empat fototipe kulit (I-IV), dengan penurunan sensitivitas eritema dan peningkatan kemampuan *tanning*. Fototipe kulit V ditambahkan kemudian untuk individu dengan kulit coklat asal Asia dan Amerika Latin, sedangkan fototipe VI untuk kulit gelap dari Afrika. Dengan demikian, tipe kulit I-IV didasarkan pada respon klinis terhadap UV, sedangkan tipe V-VI didasarkan pada pigmentasi konstitutif atau asal etnis.¹³ Sebagian besar kulit orang Indonesia memiliki tipe kulit IV atau V. Klasifikasi Fitzpatrick saat ini menggolongkan kulit menjadi enam tipe warna kulit, mulai dari sangat pucat (tipe kulit I) hingga sangat gelap (tipe kulit VI), seperti pada Tabel 1 dibawah ini.¹¹

Tabel 1. Tipe Kulit Menurut Fitzpatrick

Tipe kulit	Reaksi terbakar matahari dan tanning akibat pajanan sinar UV	Warna kulit
I	Selalu terbakar, tidak pernah <i>tanning</i>	Putih pucat
II	Selalu terbakar, kadang <i>tanning</i>	Putih
III	Kadang terbakar, <i>tanning</i> tanpa didahului terbakar	Putih
IV	Biasanya tidak terbakar, mudah <i>tanning</i>	Coklat muda
V	Jarang terbakar, mudah <i>tanning</i>	Coklat
VI	Hanya terbakar pada dosis pajanan UV tinggi, selalu <i>tanning</i>	Coklat tua

(Dikutip dari kepustakaan no.12)

Selain klasifikasi menurut Fitzpatrick, juga terdapat pembagian tipe kulit menurut klasifikasi lain seperti pada gambar 1 dibawah ini.



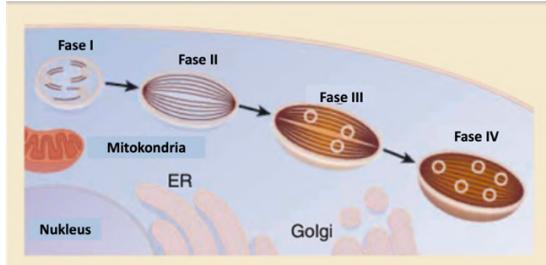
Gambar 1. Klasifikasi pigmentasi kulit: (a) klasifikasi berdasarkan *Individual typology angle* (ITA); (b) Kandungan melanin di bagian kulit berpigmen dengan Fontana-Masson diklasifikasikan menurut ITA mereka. bilah skala = 50 m; (c) Kandungan Eumelanin (PTCA) dan pheomelanin (TTCA dan 4-AHP) di setiap kelompok warna kulit yang ditentukan oleh ITA; (d) Model 3D melanosom terisolasi pada kelompok kulit gelap dan kulit terang. (Dikutip dari kepubstakaan no.13)

Melanogenesis

Melanin diproduksi oleh melanosit, yang berasal dari krista neuralis dan selama proses perkembangan embriogenik bermigrasi ke kulit, menetap di lapisan basal epidermis dan folikel rambut. Sel melanosit pada pulasan hematoksilin eosin terlihat jernih, berbentuk bulat, merupakan sel dendrit yang disebut sebagai *clear cell*. Melanosit memiliki organel yang disebut melanosom sebagai organel pembentuk pigmen melanin yang dibentuk oleh badan golgi dengan bantuan enzim tirosinase, ion Cu^+ dan O_2 .^{10,14} Melanosom yang terdapat di dalam keratinosit berbentuk partikel-partikel padat atau merupakan gabungan dari 3-4 buah partikel lebih kecil yang mempunyai membran, dinamakan melanosom kompleks. Pembentukan melanosom di dalam melanosit terjadi melalui 4 fase (Gambar 2), yaitu:¹⁵

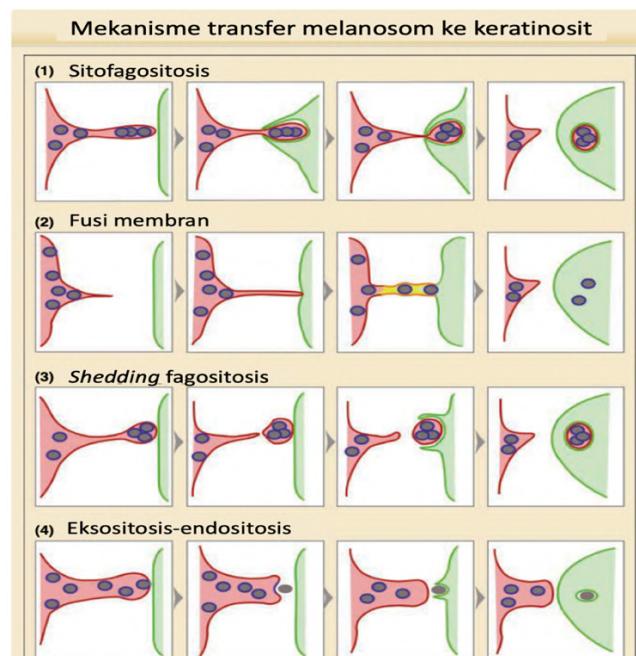
- Fase I: permulaan pembentukan melanosom dari matriks protein dan tirosinase, diliputi membran dan berbentuk vesikula bulat
- Fase II: disebut pre-melanosom, pembentukan lebih sempurna, belum terlihat adanya pembentukan melanin

- c. Fase III: mulai tampak adanya deposit melanin di dalam membran vesikula. Disini mulai terjadi melanisasi melanosom
- d. Fase IV: deposit melanin memenuhi melanosom yang merupakan partikel-partikel padat dan berbentuk sama.



Gambar 2. Klasifikasi ultrastruktural melanosom
(Dikutip dari kepustakaan no.8)

Satu sel melanosit melayani sekitar 36 sel keratinosit. Kesatuan ini dinamakan unit melanin epidermal. Pigmen melanin akan dilepaskan oleh tangan-tangan dendrit melanosit ke keratinosit yang ada disekitarnya untuk kemudian memberikan warna pada kulit (Gambar 3) dan ke lapisan kulit bawahnya melalui sel makrofag (melanofag).^{10,14}

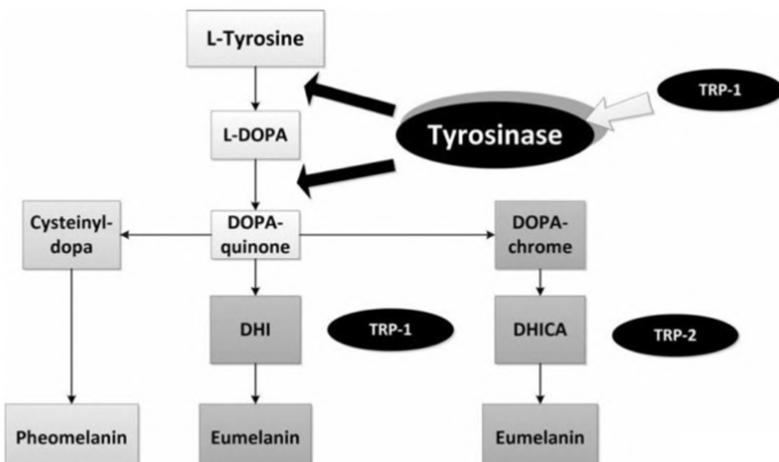


Gambar 3. Mekanisme transfer melanosom ke keratinosit. Model sitofagositosis—ujung dendrit yang mengandung melanosom langsung difagositosis oleh membran keratinosit. Model fusi membran—ujung dendrit menyatu dengan membran keratinosit membentuk kanal untuk transfer melanosom. Model *shedding-phagocytosis*—ujung dendrit yang mengandung melanosom terlepas dan kemudian ditelan oleh keratinosit. Eksositosis-endositosis—melanosom individu dieksositosis dan kemudian diendositosis oleh keratinosit. (Dikutip dari kepustakaan no.8)

Melanosom di dalam keratinosit akhirnya mengalami degradasi. Melanosom yang terbentuk dari gabungan beberapa partikel dan besarnya kurang dari 1 mikron akan mengalami degradasi dan yang besarnya lebih dari 1 mikron tidak mengalami degradasi. Ukuran melanosom dipengaruhi oleh faktor genetik dan non-genetik. Telah dibuktikan adanya korelasi antara warna kulit dan besarnya melanosom. Ras kulit hitam (Negro dan Aborigin) memiliki melanosom besar (lebih dari 1 mikron), tunggal, tersebar secara individual, padat dengan melanin sehingga berwarna gelap, sedangkan melanosom pada ras kulit putih (Kaukasoid, Mongoloid, dan Indian Amerika) ukuran melanosom lebih kecil (kurang dari 1 mikron), tersusun dari partikel kecil yang bergabung dan tidak padat dengan melanin, serta berada di antara keratinosit dalam satu kelompok. Tidak ada perbedaan jumlah melanosit di antara ras-ras kulit bangsa di dunia. Perbedaan jumlah melanosit terdapat pada area tertentu di tubuh. Di kulit kepala dan lengan (bagian yang tidak tertutup pakaian) dalam 1 mm^2 terdapat ± 2.000 melanosit epidermal. Sedangkan pada bagian badan lain, dalam 1 mm^2 terdapat ± 1.000 melanosit epidermal.^{10,15}

Sintesis melanin atau melanogenesis merupakan proses pembentukan pigmen melanin. Pigmen melanin tidak mempunyai berat molekul yang pasti tetapi semuanya adalah turunan dari oksidasi enzimatik asam amino tirosin dan produk akhirnya adalah dua tipe melanin pada kulit mamalia yaitu pheomelanin dan eumelanin. Ada 2 macam pigmen melanin dengan variasi warna yang terjadi.^{10,15}

- a. Eumelanin: memberikan warna gelap, terutama hitam, coklat dan variasinya. Pigmen ini tidak larut hampir disemua macam pelarut, mempunyai berat molekul yang besar, mengandung nitrogen, terjadi karena oksidasi polimerisasi dari bentuk *intermediate* yang berasal dari DOPA. Banyak ditemui pada ras kulit hitam.
- b. Pheomelanin: memberikan warna cerah, kuning sampai merah, berat molekul lebih kecil, larut dalam alkali, mengandung nitrogen dan sulfur. Terutama terdiri dari benzotiazin dan benzotiazol, berasal dari sisteinildopa, misalnya terdapat pada rambut manusia dan pada melanoma. Banyak ditemui pada ras kulit putih.



Gambar 4. Skema proses produksi melanin di melanosom.
(Dikutip dari kepustakaan no.15)

Pajanan terhadap sinar matahari mempengaruhi produksi melanosom. Asam amino L-tyrosin dikatalisis menjadi L-DOPA oleh enzim tirosinase. Kemudian terjadi pembentukan DOPA-quinone melalui oksidasi tirosin oleh enzim tirosinase. Selanjutnya akan terjadi beberapa reaksi, antara lain:¹⁵

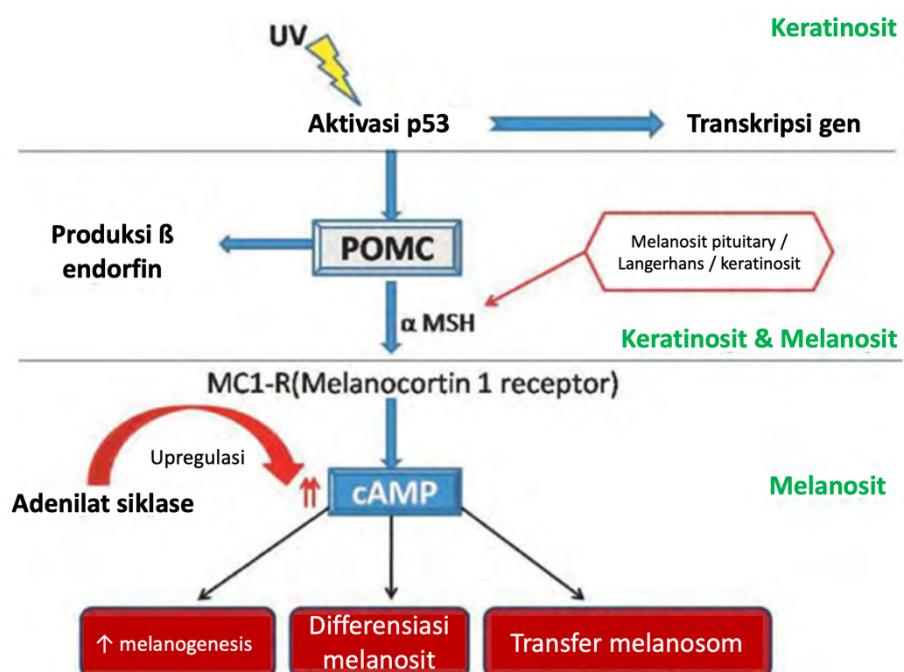
- Pertama adalah DOPA-quinone bereaksi dengan sistein dan menghasilkan pheomelanin.
- Kedua adalah polimerasi DOPA-quinone terhadap DOPA-chrome yang membentuk melanin DHICA dan menghasilkan eumelanin coklat.
- Ketiga adalah polimerasi DOPA-quinone terhadap DHI yang membentuk melanin DHI dan menghasilkan eumelanin hitam.

Dua protein mirip dengan tirosinase (40% asam amino homolog), protein terkait tirosinase-1 (TRP-1) dan protein terkait-tirosinase-2 (TRP-2) juga hadir dalam membran melanosom. Meskipun perannya yang tepat belum diklarifikasi, ada kemungkinan bahwa TRP-1 berperan dalam aktivasi dan stabilisasi tirosinase, sintesis melanosom, peningkatan rasio eumelanin / pheomelanin, dan peran melawan stres oksidatif karena efek peroksidasenya. Sedangkan TRP-2 bertindak sebagai tautomerase dopakrom dan serupa dengan tirosinase, memerlukan ion logam untuk aktivitasnya, seng dan bukan tembaga.¹⁵

Tirosinase mempengaruhi laju produksi melanin. Tirosinase dirangsang oleh beberapa hal seperti radiasi UV, *melanocyte stimulating hormone* (MSH), serta

faktor pertumbuhan seperti *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan endotelin. Protein kinase C dan siklik adenosin monofosfat (cAMP) berperan dalam meningkatkan produksi melanin seperti halnya prostaglandin D2, E2, dan F2, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-1 α , IL1 β , dan IL6.¹⁴

Seperti yang telah dibahas, banyak faktor yang berperan dalam pembentukan dan transfer melanin, namun peran MSH perlu didiskusikan secara terpisah. *Melanocyte stimulating hormone* berasal dari gen *proopiomelanocortin* (POMC). Di antara tiga bentuk MSH (α , β , dan γ), α MSH adalah yang paling aktif terbentuk di dalam tubuh manusia. Reseptor melanocortin 1 (MC1R) adalah reseptor untuk MSH yang umumnya terletak di melanosit. Pengikatan MSH ke MC1R menyebabkan aktivasi adenilat siklase, yang meningkatkan kadar cAMP. Siklik adenosin monofosfat merangsang aktivitas tirosinase, yang menyebabkan produksi eumelanin. Dalam kasus di mana MC1R bermutasi atau tidak berfungsi dengan baik, jalur beralih ke produksi pheomelanin.¹⁴



Gambar 5. Faktor yang mempengaruhi pigmentasi. Ketika sinar UV menyebabkan kerusakan pada DNA di dalam keratinosit, transkripsi protein tumor 53 (p53) meningkat di dalam sel. p53 merangsang gen POMC untuk mentranskripsi α MSH. α MSH mengikat reseptor MC1-R yang terletak di membran melanosit, yang memicu adenilat siklase untuk menghasilkan cAMP. cAMP kemudian merangsang tirosinase untuk memproduksi melanin. (Dikutip dari kepustakaan no.14)

Hipopigmentasi Kulit

Terdapat banyak kelainan yang ditandai dengan hipopigmentasi dan depigmentasi yang mempengaruhi individu dari semua jenis kulit. Meskipun hal ini dapat berdampak pada semua tipe kulit, namun mereka yang memiliki jenis kulit lebih gelap biasanya memiliki risiko lebih besar dalam merasakan gangguan diskromia ini.¹⁶ Gangguan pigmen saat ini merupakan kelompok penyakit kulit yang umum pada neonatus, anak-anak, dan kelompok usia remaja. Gangguan pigmentasi pada anak-anak agak berbeda dari pada orang dewasa dalam hal etiologi, dan juga akan ada kekhawatiran orang tua yang lebih tinggi. Di antara gangguan pigmentasi, lesi hipopigmentasi pada anak-anak sangat umum terjadi.¹⁷

Definisi

Hipopigmentasi dan leukoderma adalah istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan kelainan yang ditandai dengan pemutihan / hilangnya warna kulit. Secara klasik merupakan hasil dari penurunan kandungan melanin epidermal (terkait melanin), tetapi mungkin juga sekunder akibat penurunan suplai darah ke kulit (terkait hemoglobin). Hipomelanosis adalah istilah yang lebih spesifik yang menunjukkan pengurangan melanin di dalam kulit. Sedangkan amelanosis menandakan tidak adanya melanin.¹⁸

Epidemiologi

Sekitar 1 dari 20 orang memiliki setidaknya satu makula hipopigmentasi. Pasien sering merasa khawatir dengan bercak pucat dan hubungannya dengan penyakit lain. Hipopigmentasi bisa mengganggu, terutama jika terlihat. Untuk orang dengan kulit lebih gelap, hipopigmentasi juga dapat menyebabkan stigma.⁵

Patofisiologi

Hipopigmentasi kulit sering diklasifikasikan menjadi dua kelompok:¹⁸

- a. Hipopigmentasi melanositopenik, yang disebabkan oleh penurunan jumlah melanosit epidermal dan/atau folikel
- b. Hipopigmentasi melanopenik, di mana jumlah melanosit epidermal dan/atau folikel normal, tetapi sel pigmen gagal untuk mensintesis melanin dalam jumlah normal dan/atau mentransfer ke keratinosit di sekitarnya.

Hipopigmentasi melanositopenik bersifat herediter dan/atau kongenital karena defek pada diferensiasi melanoblas, proliferasi, migrasi dan/atau kelangsungan hidup, atau mungkin bersifat didapat. Melanosit fungsional dapat menghilang akibat penghancurannya karena cedera seperti trauma eksternal (misalnya bedah beku) atau serangan autoimun. Hipopigmentasi melanopenik dapat terjadi akibat mekanisme patologis yang kompleks, termasuk kelainan melanosomal yang mempengaruhi biogenesis, melanisasi, transfer, dan degradasi.¹⁸

Pembagian Lesi Hipopigmentasi Kulit

Setiap pasien dengan hipopigmentasi harus diperiksa sepenuhnya di bawah cahaya tampak dan terkadang lampu Wood (365 nm) dapat membantu. Di bawah cahaya tampak, kadang-kadang sulit untuk membedakan antara hipomelanosis dan amelosis, tetapi semakin besar hilangnya pigmentasi epidermis, semakin kontras pada pemeriksaan lampu Wood. Teknik ini juga membantu dalam membedakan makula hipomelanotik dari leukoderma terkait hemoglobin, misalnya, nevus anemikus yang menjadi tidak tampak.¹⁸

Kebanyakan hipopigmentasi didiagnosis secara klinis setelah anamnesis dan pemeriksaan fisik lengkap. Menentukan apakah pola distribusi terbatas (misalnya vitiligo), difus (misalnya albinisme), linier, atau gutata (misalnya IGH) yang membantu mempersempit diagnosis banding. Usia onset, ada atau tidak ada peradangan sebelumnya, lokasi anatomi, dan tingkat kehilangan pigmen mewakili fitur terkait lainnya. Pemeriksaan histologis kulit yang terlibat paling berguna untuk beberapa hipomelanosis yang berhubungan dengan proses inflamasi (misalnya mikosis fungoides).¹⁸ Pendekatan sistematis untuk gangguan hipopigmentasi, membantu memandu para klinisi dalam mengidentifikasi kemungkinan penyebab yang mendasari.¹⁹

Makula Hipopigmentasi Diskret

Idiopathic Guttate Hypomelanosis

Idiopathic guttate hypomelanosis (IGH) adalah kondisi hipopigmentasi kronis yang menunjukkan peningkatan prevalensi dengan bertambahnya usia dan jarang terlihat pada anak-anak serta dewasa muda. Lesi IGH berupa makula

hipopigmentasi hingga depigmentasi yang tersebar di seluruh ekstremitas, berbatas tegas, dan bersifat asimtomatik. Penyakit IGH dikaitkan dengan penuaan, paparan sinar UV, trauma, atau faktor genetik.¹⁹ *Idiopathic guttate hypomelanosis* diklasifikasikan sebagai proses melanopenik dan melanositopenik, karena penurunan aktivitas tirosinase, kadar melanin yang lebih rendah dan melanosit yang lebih sedikit dideteksi pada mikroskop elektron. Ada dua varian IGH, yang pertama adalah IGH aktinik di mana sinar matahari berperan dalam penyebaran lesi pada tubuh, dan yang kedua adalah IGH herediter yang biasanya menyerang individu berkulit gelap pada bagian tubuh yang terlindung dari sinar matahari. Secara histologi terdapat pendataran rete ridges disertai pengurangan melanosom dengan distribusi tidak teratur.¹⁶ Meskipun merupakan lesi jinak namun pasien sering mencari perawatan medis untuk alasan kosmetik karena lesi ini bersifat ireversibel.¹⁹



Gambar 6. *Idiopathic guttate hypomelanosis*
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Leukoderma pungtata

Leukoderma pungtata adalah erupsi yang mirip IGH, sebagai komplikasi jarang dari fototerapi pada pasien dengan kelainan dermatologis kronis. Tidak seperti IGH, leukoderma pungtata biasanya terjadi sebelum usia 40 tahun, predileksi lebih tinggi pada wanita, terjadi secara eksklusif pada individu dengan kulit terang, dan secara spontan sembuh setelah penghentian fototerapi. Sebagai catatan, leukoderma pungtata juga dapat terjadi sebagai komplikasi lambat dari

laser Q-switched dan laser CO₂; namun biasanya merespon dengan baik terhadap terapi laser excimer 308-nm.¹⁹



Gambar 7. Leukoderma pungtata
(Dikutip dari kepustakaan no.20)

Erupsi Hipomelanosis

Erupsi hipomelanosis adalah erupsi monomorfik jinak yang terjadi dalam beberapa hari hingga minggu setelah fase prodromal *coryzal*, sering pada anak berusia kurang dari 11 tahun. Keluarga pasien mungkin memiliki gejala yang sama, menunjukkan kemungkinan penyebab infeksi. Erupsi dicirikan oleh makula hipopigmentasi yang simetris, diskret, monomorf (seringkali dengan skuama halus) yang tersebar di permukaan ekstensor, meskipun batang tubuh dan wajah juga dapat terlibat. Gejala sistemik, seperti limfadenitis dan faringitis dapat terjadi bersamaan. Resolusi spontan terjadi dalam 2 - 8 minggu; lesi ini tidak memerlukan pengobatan.¹⁹



Gambar 8. Erupsi hipomelanosis pada sebuah keluarga
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Makula anemik fisiologis (Bier spots)

Makula anemik fisiologis atau *Bier spots*, adalah makula anemik transien yang terjadi secara spontan sebagai akibat kelainan vaskular fisiologis. Sering terjadi pada dewasa muda usia 20 - 40 tahun; kasus pada anak-anak dan orang tua juga pernah dilaporkan. *Bier spots* dicirikan oleh makula asimptomatik, berbentuk tidak teratur dengan distribusi pada ekstensor ekstremitas. Meskipun sebagian besar kasus bersifat idiopatik, *bier spots* dapat dikaitkan dengan limfedema, kelainan aorta, hiperhidrosis palmar, dan kehamilan.¹⁹



Gambar 9. *Bier spots*. A. Makula hipopigmentasi tersebar pada kedua lengan dan dorsum manus. B. Lesi menghilang saat lengan diangkat
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Hipomelanosis Terkait Obat dan Bahan Kimia

Sejumlah besar agen kimia dan farmakologis dapat menyebabkan hipomelanosis. Tiga kelompok utama senyawa depigmentasi adalah: fenol/katekol, sulfhidril, dan lain lain (arsen, kortikosteroid). Hidrokuinon dan turunannya yaitu *monomethyl ether of hydroquinone* (MMEH) dan *monobenzyl ether of hydroquinone* (MBEH) adalah agen pemutih yang paling banyak digunakan. Hidrokuinon menginduksi hipopigmentasi reversibel pada kulit dan digunakan untuk mengobati gangguan seperti melasma. Sebaliknya, depigmentasi dari MBEH sering permanen dan terjadi tidak hanya di area aplikasi tetapi juga di tempat yang jauh, akibatnya, hanya diindikasikan sebagai terapi depigmentasi untuk vitiligo luas. Senyawa MMEH dan MBEH diidentifikasi sebagai agen depigmentasi setelah wabah leukoderma akibat kerja pada pekerja yang terpapar bahan kimia ini dalam

produk karet. Pada leukoderma yang diinduksi oleh hidrokuinon dan turunannya, jumlah melanosit berkurang atau tidak ada sama sekali.¹⁸

Hipomelanosis dapat mengikuti penggunaan kortikosteroid topikal atau intralesi, terutama pada individu berkulit gelap. Kortikosteroid topikal poten atau super poten sayangnya banyak digunakan sebagai agen pencerah di banyak wilayah di dunia, terutama Afrika dan Asia. Dalam kebanyakan kasus, risiko efek samping yang signifikan lebih nyata dibandingkan hipomelanosis yang terjadi. Hipomelanosis yang diinduksi oleh kortikosteroid intralesi atau intra-artikular dapat berbentuk bintang atau linier, memiliki garis luar yang tidak teratur, dan sering tidak berbatas tegas. Hipopigmentasi kulit muncul beberapa minggu hingga bulan setelah injeksi. Dalam kebanyakan kasus, repigmentasi terjadi dalam waktu 1 tahun setelah penghentian suntikan.¹⁸



Gambar 10. Hipopigmentasi akibat injeksi kortikosteroid. Pinggir berbentuk *stellate* dan linier. (Dikutip dari kepublikan no.18)

Makula hipopigmentasi diskret yang muncul akibat paparan arsenik kronis atau arsenikosis dapat dengan mudah disalahartikan sebagai IGH, terutama pada individu dengan kulit kecokelatan. Lesi arsenikosis berupa makula hipopigmentasi atau depigmentasi diskret pada batang tubuh dan ekstremitas dengan latar hiperpigmentasi difus. Temuan kulit lain yang mungkin bersamaan termasuk keratosis palmoplantar, hiperpigmentasi mukosa, dan leukonikia transversal (*Mees'line*). Di Amerika Serikat, arsenikosis harus dipertimbangkan pada pasien yang menggunakan sumber air non-publik atau obat-obatan herbal dan di komunitas pertanian dimana arsenik digunakan sebagai pestisida. Arsenikosis mulai timbul dalam beberapa tahun paparan dan manifestasi kulit merupakan tanda

pertama keracunan. Pengenalan dini sangat penting karena komplikasi jangka panjangnya, termasuk infark miokard yang diinduksi arsenik, kerusakan hati, gangguan kognitif, penyakit paru restriktif atau obstruktif, kanker, gangguan kehamilan, dan penyakit pembuluh darah perifer yang parah.¹⁹



Gambar 11. Arsenikosis.
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Pada leukoderma akibat paparan kimia, repigmentasi spontan dapat terjadi setelah menghindari agen penyebab. Uji tempel dapat berguna untuk memastikan diagnosis leukoderma kimia. Agen depigmentasi lainnya menghambat tirosinase (sehingga menghalangi melanogenesis) atau mencegah transfer melanosom.¹⁸



Gambar 12. Leukoderma akibat bahan kimia. Depigmentasi pada area kontak dengan karet kaca mata renang. (Dikutip dari kepustakaan no.18)

Makula dan Plak Hipopigmentasi dengan Ukuran Variatif

Hipopigmentasi pasca inflamasi

Hipopigmentasi pasca inflamasi (HPI) adalah hilangnya sebagian atau total dari pigmentasi kulit yang terjadi setelah inflamasi kulit. Distribusi dan beratnya kehilangan pigmen berhubungan dengan luas dan derajat inflamasi. Dapat terjadi pada semua jenis kulit. Namun, lebih umum dan menonjol pada orang berkulit gelap, akibat warna hipopigmentasi yang kontras dengan kulit normal. Tidak ada perbedaan jenis kelamin dalam kejadian HPI.²¹

Melanogenesis adalah proses yang kompleks, dikendalikan oleh beberapa mediator (misalnya, faktor pertumbuhan, sitokin) yang bekerja pada melanosit, keratinosit dan fibroblas. Melalui pelepasan mediator ini, peradangan kulit dapat menyebabkan penyimpangan melanogenesis. Patomekanisme HPI masih terbatas. Hipopigmentasi lebih mungkin dikarenakan hasil dari penghambatan melanogenesis daripada penghancuran melanosit. Namun, peradangan parah dapat menyebabkan hilangnya melanosit atau bahkan kematian melanosit yang menyebabkan perubahan pigmen secara permanen. Variasi dalam respon individu terhadap peradangan kulit atau trauma masih belum dipahami dengan baik. Ruiz-Maldonado mengusulkan istilah 'kecenderungan kromatik individu' untuk menggambarkan variasi ini. Melanosit dapat bereaksi secara normal, meningkat atau terjadi penurunan produksi melanin dalam menanggapi peradangan kulit atau trauma. Kecenderungan kromatik ditentukan secara genetik dan diwariskan dalam pola autosomal dominan. Orang dengan melanosit lemah yang memiliki kerentanan tinggi terhadap kerusakan, lebih mungkin mengalami hipopigmentasi, sedangkan mereka yang memiliki melanosit kuat cenderung mengalami hiperpigmentasi. Namun orang berkulit gelap tidak selalu memiliki melanosit yang kuat.²¹

Cedera kulit akibat luka bakar, iritasi dan prosedur dermatologis (misalnya, pengelupasan kimia, dermabiasi, krioterapi, laser) juga dapat menyebabkan HPI. Perubahan pigmen umum terjadi setelah luka bakar termal dan pembekuan. Pada luka bakar superfisial, hiperpigmentasi biasanya terjadi, sedangkan luka bakar dalam dapat menyebabkan HPI. Melanosit sangat sensitif terhadap dingin, dan kerusakan permanen dapat terjadi pada suhu - 4 hingga - 7 °C. Setelah pembekuan kulit, terlihat hipopigmentasi sementara, yang disebabkan oleh penghambatan transfer melanin dari melanosit ke keratinosit, mungkin akibat keratinosit dan melanosit dipisahkan oleh edema. Hipopigmentasi pasca inflamasi juga kemungkinan merupakan komplikasi dari pengelupasan kimia. Penggunaan fenol Baker di masa lalu dikaitkan dengan *porcelain-white skin*, bergantung pada jumlah fenol yang diterapkan, tingkat oklusi, jenis kulit (Fitzpatrick tipe I memiliki kemungkinan lebih besar) dan *photodamage* yang ada.²¹

Hipopigmentasi pasca inflamasi juga dapat terjadi akibat serangkaian penyakit kulit yang beragam seperti pitiriasis alba dan lupus eritematosus. Morfologi utama dari penyakit inflamasi yang mendasari sering memberikan diagnosis langsung, namun inflamasi ringan terkadang tidak terdeteksi secara klinis, terutama pada kulit gelap.¹⁹ Pitiriasis alba adalah kondisi yang umum dijumpai, berupa makula hipopigmentasi ringan sampai sedang, bentuk bulat sampai oval, sedikit bersisik. Meskipun terjadi pada semua ras, pitiriasis alba lebih terlihat pada individu berkulit gelap. Penyakit ini umumnya merupakan gangguan masa kanak-kanak dan remaja dan menjadi lebih jelas selama musim panas ketika kulit di sekitarnya berwarna kecoklatan. Lesi biasanya bervariasi dalam ukuran 0,5 - 3 cm, tetapi lesi yang lebih besar juga dapat terjadi. Lesi awal berwarna merah muda, setelah beberapa minggu, eritema memudar dan permukaan kulit tampak keputihan, kering, terkadang dengan batas sedikit meninggi berwarna merah muda. Wajah, terutama area malar adalah predileksi yang paling sering. Lesi juga dapat terlihat pada leher, badan, dan ekstremitas.¹⁸ Hipomelanosis terjadi akibat gangguan transfer melanin dari melanosit ke keratinosit, disertai penurunan jumlah dan ukuran dari melanosom.¹⁶ Dermatosis ini umumnya asimptomatik, tetapi beberapa pasien mengeluh gatal dan rasa terbakar. Dengan pemeriksaan lampu Wood, lesi menjadi lebih jelas. Riwayat atopi atau atopi pada keluarga ditemukan pada 85% kasus. Meskipun bercak hipomelanosis menetap selama beberapa tahun, tetapi biasanya hilang secara spontan setelah pubertas. Mikroskop cahaya dan elektron mengungkapkan penurunan jumlah melanosit aktif, serta penurunan jumlah dan ukuran melanosom pada kulit yang terkena.¹⁸



Gambar 13. Hipopigmentasi pasca inflamasi pada pitiriasis alba
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

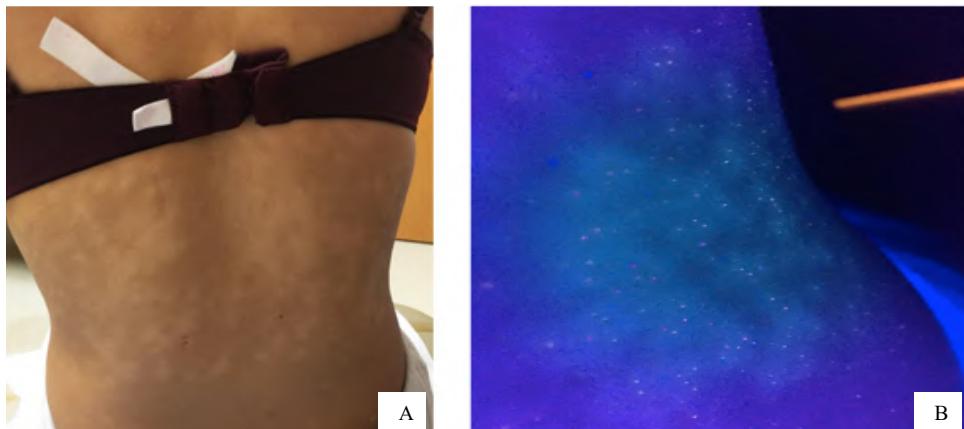
Pada lupus eritematosus diskoid (DLE), hipomelanosis atau amelanosis hampir selalu dikaitkan dengan atrofi kulit dan jaringan parut. Hipomelanosis pada

bagian tengah lesi sering disertai dengan hiperpigmentasi pada tepi. Pada DLE jaringan parut kronis, perubahan pigmentasi berlangsung terus-menerus. Secara histologis, selain penurunan jumlah melanosit epidermal, perubahan yang membantu menegakkan diagnosis termasuk atrofi epidermal, degenerasi vakuolar lapisan basal, infiltrat inflamasi yang sangat padat yang kaya akan CD123+ sel dendritik plasmasitoid, dan fibrosis. Hipomelanosis juga sering terlihat di tengah lesi anular LE kulit subakut, tetapi ini biasanya reversibel.¹⁸

Sebagian besar kasus HPI membaik secara spontan dalam beberapa minggu atau bulan jika penyebab utama tertangani, namun bisa permanen jika terdapat penghancuran total melanosit.²¹ Mengidentifikasi etiologi yang mendasari dan mengendalikan peradangan adalah langkah pertama dalam manajemen.¹⁹

Makula Hipomelanosis Progresif

Makula Hipomelanosis Progresif (PMH) biasanya terjadi pada wanita muda, dengan gejala makula hipopigmentasi simetris, berbatas tegas. Etiologi yang jelas belum ditemukan, namun tampaknya *Propionibacterium acnes* tipe III terlibat dalam pembentukan PMH. Pada hampir semua kasus, regio mid-lumbal terlibat dan keterlibatan abdomen terdapat pada 40% kasus, wajah jarang terlibat. Fluoresensi berwarna merah hingga oranye yang terlokalisasi pada folikel di bawah penyinaran lampu Wood adalah temuan patognomonik yang mungkin merupakan hasil dari produksi porfirin. Beberapa kasus telah dilaporkan pada pasien dengan HIV (*human immunodeficiency virus*) yang menerima terapi antiretroviral.¹⁹ Secara histologis, terdapat penurunan pigmen pada epidermis, sedangkan dermis tampak normal.¹⁸ Terapi yang efektif untuk PMH termasuk fototerapi, isotretinoin oral, dan kombinasi topikal benzoil peroksida dengan klindamisin. Fototerapi sinar NB-UVB menginduksi repigmentasi yang signifikan pada >80% pasien. PMH biasanya jinak dan dapat sembuh sendiri; namun, kekambuhan setelah pengobatan terjadi pada sekitar 72% pasien.¹⁹



Gambar 14. Makula Hipomelanosis Progresif. **A.** Gambaran klinis. **B.** Fluoresensi folikular berwarna merah hingga oranye di area hipopigmentasi pada pemeriksaan lampu Wood.
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Hipopigmentasi akibat infeksi

I. Pitiriasis versikolor hipokromik

Pitiriasis versikolor adalah infeksi jamur superfisial yang disebabkan oleh *Malassezia spp.* yang sering bermanifestasi selama atau setelah pubertas. Hiperhidrosis adalah faktor predisposisi yang paling penting, faktor risiko lain termasuk endokrinopati, kontrasepsi oral, penurunan imunitas seluler, dan penggunaan sediaan berminyak. Makula hipopigmentasi dengan distribusi di leher, batang tubuh bagian atas, dan ekstremitas atas. Keterlibatan yang luas pada ekstremitas bawah atau wajah harus meningkatkan kekhawatiran akan keadaan imunosupresif seperti HIV.¹⁹

Pada lesi hipopigmentasi, terjadi penurunan densitas melanosom dalam keratinosit, tetapi tidak ada perubahan densitas melanosit. Produksi melanosom abnormal, penurunan sintesis melanin dan hambatan parsial dalam transfer melanosom ke keratinosit semuanya telah diusulkan sebagai penyebab yang mendasari. Asam azaleat-inhibitor kompetitif tirosinase yang diproduksi oleh *Malassezia furfur*, mungkin berperan dalam penurunan sintesis melanin.¹⁹

Agen topikal yang paling efektif adalah imidazol dan sampo zinc piriton. Regimen oral yang efektif untuk keterlibatan yang luas termasuk itrakonazol 200 mg setiap hari selama 5 - 7 hari, flukonazol 300 mg per minggu selama 2 minggu. Sayangnya, kekambuhan dalam 1 tahun terjadi pada 60% hingga 68% pasien, yang

dapat dicegah dengan aplikasi sampo anti jamur seminggu sekali. Sebagai alternatif, itrakonazol oral 400 mg per bulan efektif sebagai profilaksis.¹⁹



Gambar 15. Pitiriasis versikolor
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

II. Morbus Hansen

Kusta atau penyakit Morbus Hansen adalah penyakit menular progresif lambat yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Di seluruh dunia, lebih dari 200.000 kasus baru terdaftar di WHO setiap tahun terutama pada wilayah Asia Tenggara, India, Brasil, dan Indonesia. *M. leprae* memiliki predileksi sel schwann yang terletak di area tubuh dengan suhu lebih dingin, termasuk ekstremitas distal, hidung, telinga, siku, lutut, dan testis. Makula hipomelanosis mungkin merupakan tanda paling awal dari kusta lepromatosa. Lesi biasanya kecil, multipel, dan tidak jelas, lebih sulit dikenali terutama pada kulit terang.¹⁹

Kusta *indeterminate* ditandai dengan ≥ 1 makula hipopigmentasi berbatas tegas atau bercak dengan batas tidak teratur, biasanya pada ekstremitas atau wajah. Bentuk *indeterminate* dapat resolusi, bertahan, atau berubah ke fenotipe lain berdasarkan respon imunologi pasien.¹⁹



Gambar 16. Lepra. **A.** Kusata *indeterminate*. **B.** *Borderline tuberkuloid*
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Bercak hipopigmentasi kusta tuberkuloid jauh berbeda dari kusta lepromatosa. Lesi tuberkuloid tersebar diskret dan dapat berukuran cukup besar, hingga diameter 30 cm. Meskipun awalnya dapat bermanifestasi dengan hipopigmentasi homogen, kusta tipe tuberkuloid dan *borderline* sering dikaitkan dengan eritema dan indurasi. Mekanisme hipopigmentasi pada kusta tidak diketahui dan tidak ada perubahan histologis atau ultrastruktural pada melanosit. Pengobatan dengan regimen kusta biasanya menghasilkan repigmentasi makula hipomelanosis.¹⁸

III. *Macular Post-kala-Azar Dermal Leishmaniasis*

Macular Post-kala-Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) adalah infeksi kronis yang terjadi sebagai komplikasi dari leishmaniasis viseral. Riwayat sugestif leishmaniasis viseral seperti demam berkepanjangan, hepatosplenomegali, dan penurunan berat badan, dilaporkan pada 90% kasus. Di Afrika Timur dan anak benua India, PKDL merupakan penyakit endemis. Presentasi klinis, pengobatan, dan prognosis PKDL berbeda antar daerah. Lesi makula dapat terjadi di kedua wilayah tetapi lebih umum pada varian India. Secara klasik, PKDL makula muncul dengan makula hipopigmentasi perioral yang menonjol yang bergabung membentuk bercak yang berbatas tegas dan tidak teratur. Bercak kemudian menyebar ke daerah malar, diikuti pada area dahi dan kulit kepala. Penyebaran kaudal dapat terjadi selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun, terutama pada anak-anak. Pigmen rambut tidak terkena dan tidak terdapat depigmentasi. PKDL Sudan sering sembuh secara spontan. Sebaliknya, PKDL di anak benua India bertahan tanpa pengobatan. Regimen pengobatan termasuk natrium stiboglukonat, amfoterisin B, atau paromomisin. Penyembuhan biasanya didefinisikan sebagai resolusi lengkap dari lesi atau repigmentasi pada 12 bulan pasca perawatan.¹⁹



Gambar 17. *Macular Post-kala-Azar Dermal Leishmaniasis*
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

IV. Leukoderma sifilis

Sifilis lazim terjadi di Amerika Serikat dan terus menjadi sumber morbiditas dan mortalitas. Ulkus tanpa rasa sakit yang berhubungan dengan sifilis primer mungkin tidak diperhatikan atau diabaikan, terutama bila terjadi secara internal (misalnya, mukosa mulut, vagina, atau anus). Sifilis sekunder terjadi 6 - 8 minggu setelah infeksi primer, dengan gejala sistemik non-spesifik yang sering disertai dengan erupsi kulit.¹⁹ Pada sifilis sekunder, dapat ditemukan hipomelanosis yang disebut leukoderma sifilis, berupa makula hipomelanotik kecil (1–2 mm), terjadi dengan atau tanpa alopecia, dan dapat didahului oleh eritema yang berkembang di tempat lesi yang sebelumnya meradang, mengenai leher, ekstremitas proksimal, batang tubuh bagian atas, perut, aksila, dan selangkangan. Leukoderma sifilis mengalami regresi dengan pengobatan sifilis dan biasanya menghilang sepenuhnya dalam beberapa bulan sampai satu tahun.¹⁸



Gambar 18. Sifilis sekunder
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Hipopigmentasi *et causa* Neoplasma

Hipopigmentasi Mikosis Fungoides

Hipopigmentasi mikosis fungoides (HMF) memiliki onset yang tidak jelas/ *insidious* dengan kecenderungan pada kulit berpigmen gelap. Berbeda dengan MF klasik, HMF sering muncul pada anak-anak atau dewasa muda, yang ditandai dengan bercak hipopigmentasi atau depigmentasi, sering disertai sisik, secara klasik melibatkan batang tubuh dan paha sisi medial. Hampir semua kasus melibatkan daerah pinggul dan gluteal.¹⁹ Patogenesis terjadinya hipopigmentasi diduga akibat

penghambatan transfer melanosom.¹⁶ Diagnosis seringkali memerlukan pengambilan beberapa spesimen biopsi, yang harus diperoleh dari area yang belum pernah menggunakan steroid. Dengan tidak adanya tumor, limfadenopati, atau gejala sistemik, maka tidak diperlukan pencitraan diagnostik tambahan.¹⁹



Gambar 19. Hipopigmentasi mikosis fungoides
(Dikutip dari kepustakaan no.19)

Hipopigmentasi mikosis fungoides berespon baik terhadap terapi dan memiliki tingkat kelangsungan hidup 20 tahun sebesar 98%. Namun perawatan efektif yang diberikan biasanya berupa obat yang bekerja dengan cara memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel tumor atau kanker, seperti mustard nitrogen topikal, carmustine topikal, bexaroten topikal dan oral, kortikosteroid topikal, metotreksat, dan pralatreksat. Repigmentasi menandakan resolusi klinis dan histopatologis. Kekambuhan setelah resolusi lengkap biasanya dapat terjadi.¹⁹

Halo Nevus

Fenomena halo nevus paling sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda dengan nevus melanositik multipel, jarang pada usia di atas 40 tahun dan terkadang terkait dengan vitiligo. Nevus melanositik sentral dikelilingi oleh anulus amelanotik bulat atau oval. Etiologi yang tepat belum diketahui secara jelas dan fenomena autoimun diyakini berperan dalam perkembangan halo nevus. Lesi bersifat asimptomatik dan predileksi paling umum adalah batang tubuh, terutama punggung. Ada empat tahap evolusi halo nevus, yang terjadi selama beberapa bulan hingga 10 tahun: (1) timbul halo; (2) hilangnya pigmen dalam nevus sentral; (3)

hilangnya nevus; dan (4) menghilangnya halo.¹⁸ Biopsi kulit menunjukkan infiltrat mononuklear yang terutama terdiri dari makrofag, sel T sitotoksik, dan sel langerhans yang mengelilingi nevus di perbatasan dermo-epidermal dan di dalam dermis papilaris. Histologi halo depigmentasi menunjukkan hilangnya melanosit serta pigmen dalam keratinosit.²² Diagnosis klinis halo nevus biasanya cukup mudah, tetapi pemeriksaan lampu Wood kadang-kadang diperlukan untuk mendeteksi halo.¹⁸



Gambar 20. Nevus melanositik jinak dengan halo nevus disekitarnya
(Dikutip dari kepublikan no.19)

Hipopigmentasi Difus

Endokrinopati dan defisiensi nutrisi

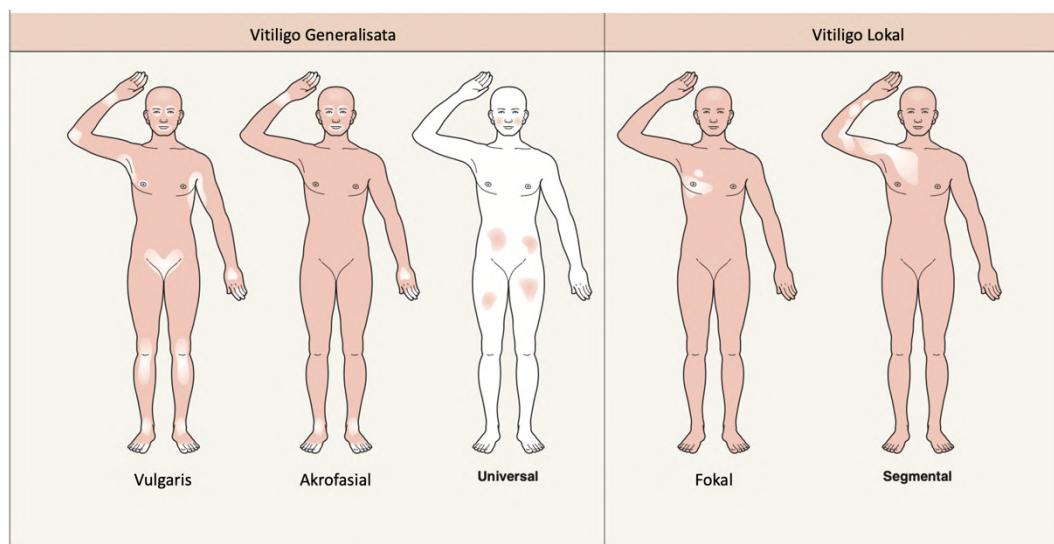
Endokrinopati (hipogonadisme atau hipopituitarisme) dan defisiensi nutrisi (tembaga dan selenium) adalah penyebab hipopigmentasi generalisata. Hilangnya hormon hipofisis sering menyebabkan gejala nonspesifik, seperti kelelahan, penurunan libido, dan disfungsi menstruasi atau seksual. Kekurangan tembaga dapat terjadi bertahun-tahun setelah operasi *bypass* lambung. Tanda-tanda awal defisiensi selenium adalah xerosis, hipopigmentasi, alopecia, leukotrikia, dan leukonikia; nyeri otot dan kelemahan juga sering terjadi. Kekurangan selenium yang parah dapat menyebabkan aritmia jantung atau kardiomiopati. Identifikasi dan intervensi dini mencegah komplikasi terkait.¹⁹

Hipopigmentasi Herediter

Vitiligo

Vitiligo merupakan kelainan pigmen yang khas dengan adanya destruksi progresif melanosit matur di epidermis akibat respon autoimun yang diperantara sel-T.²³ Vitiligo di seluruh dunia mempengaruhi sekitar 0,5 - 2% dari populasi

umum, dan dapat timbul kapan saja, segera setelah lahir hingga dewasa. Usia rata-rata onset adalah 20 tahun. Patogenesisisnya multifaktorial, termasuk predisposisi genetik dengan pola pewarisan autosomal dominan, autoimunitas, dan faktor lingkungan. Vitiligo dapat menyebabkan stigma sosial yang signifikan dengan implikasi serius bagi kesehatan mental.¹⁸ Pada lesi vitiligo, melanosit yang mengalami kerusakan adalah melanosit yang aktif (*DOPA-positive*) sedangkan melanosit yang tidak aktif pada folikel rambut, tidak mengalami kerusakan. Repigmentasi pada vitiligo bergantung pada reservoir melanosit yang terdapat di unit folikel rambut, tepi lesi vitiligo, dan melanosit pada epidermis yang tidak mengalami kerusakan. Pola repigmentasi pada vitiligo meliputi repigmentasi perifolikuler, repigmentasi difus, repigmentasi marginal, kombinasi, dan *medium spottled*. Terapi vitiligo bertujuan memulihkan pigmentasi yaitu mengganti melanosit yang rusak dengan melanosit yang baru. Seiring dengan perkembangan biologi molekuler, penelitian-penelitian saat ini berfokus pada *Melanocyte Stem Cell* folikel rambut dan terus dikembangkan sebagai terapi vitiligo di masa depan.²³



Gambar 21. Pola distribusi lesi amelanotik pada Vitiligo
(Dikutip dari kepustakaan no.18)

Albinisme Okulokutaneus (OCA)

Albinisme okulokutaneus (OCA) terdiri dari sekelompok kelainan genetik yang ditandai dengan pengurangan pigmen difus karena tidak adanya sebagian atau seluruh pigmen melanin dalam melanosit kulit, folikel rambut, dan mata. Jumlah melanosit epidermal dan folikel normal. Albinisme okulokutaneus adalah kelainan

bawaan yang paling umum yang menyebabkan hipomelanosis difus. Pada sebagian besar populasi, frekuensi yang diperkirakan adalah 1 : 20.000. Semua jenis OCA memiliki pola pewarisan autosomal resesif. Berdasarkan studi molekuler, empat jenis OCA telah didefinisikan. Tidak ada perawatan khusus yang tersedia. Fotoproteksi (tabir surya, topi, pakaian, penghindaran sinar matahari) wajib dilakukan pada pasien yang memiliki pigmentasi minimal atau tanpa pigmentasi, untuk menghindari fotokarsinogenesis kulit, khususnya perkembangan karsinoma sel skuamosa. Semua pasien harus menjalani evaluasi oftalmologi. Nitisinone, yang disetujui FDA untuk mengobati tirosemia herediter tipe 1, merupakan terapi potensial untuk OCA. Dalam model tikus OCA1B, pemberian agen ini meningkatkan kadar tirosin plasma dan menyebabkan peningkatan pigmentasi rambut dan mata. Ada 2 subtipe albinisme yaitu albinisme non-sindrom dengan gejala terbatas pada gangguan biosintesis melanin (hipopigmentasi kulit dan rambut, dan perubahan okular seperti berkurangnya pigmen iris, nistagmus, gangguan ketajaman visual, dan hipoplasia foveal), dan albinisme sindrom, seperti sindrom Hermansky-Pudlak, sindrom Chediak-Higashi, dan sindrom Griscelli.

16,18,24

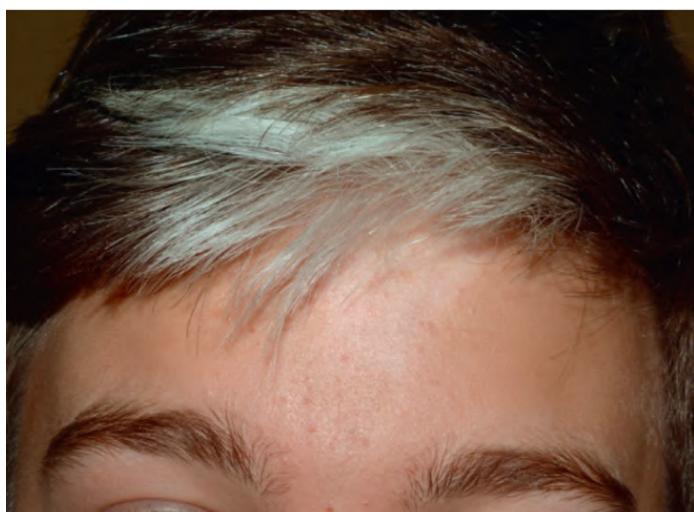


Gambar 22. Albinisme okulokutaneus
(Dikutip dari kepustakaan no.24)

Piebaldisme

Piebaldisme adalah kelainan autosomal dominan yang tidak umum, ditandai dengan poliosis dan area leukoderma akibat tidak adanya melanosit pada area tersebut. Prevalensi pasti dari kondisi ini tidak diketahui, tetapi diperkirakan terjadi

pada sekitar 1 dari 40.000 ras kaukasia. Piebaldisme terjadi akibat mutasi pada *KIT* proto-onkogen, yang mengkode tirosin kinase dari reseptor transmembran yang ditemukan pada permukaan melanosit. Reseptor *KIT* diperlukan untuk perkembangan normal melanosit. Leukoderma memiliki pola distribusi yang khas, batang tubuh anterior sentral, ekstremitas tengah, dahi tengah, dan bagian tengah frontal kulit kepala. Lesi sudah ada sejak lahir dan secara klasik menyisakan garis tengah posterior. Poliosis yang ditemukan pada 80-90% pasien adalah ciri khas dari piebaldisme yang paling umum. Leukoderma berbentuk tidak teratur, berbatas tegas, dan berwarna putih susu. Makula berpigmen dan hiperpigmentasi normal, dengan diameter mulai dari beberapa milimeter hingga beberapa sentimeter, biasanya terlihat di dalam bercak leukodermik. Dengan mikroskop cahaya dan elektron, tidak ada melanosit yang dapat diidentifikasi baik pada interfolikular epidermis atau folikel rambut kulit amelanotik. Adanya bercak amelanotik yang stabil sejak lahir, pola distribusi yang khas, dan makula berpigmen normal atau hiperpigmentasi yang khas di dalam area leukoderma memungkinkan pembedaan piebaldisme dari vitiligo. *Autograft* kulit normal atau melanosit ke daerah amelanotik merupakan pilihan terapi. Produk kosmetik dapat digunakan untuk menyamarkan area yang terkena dan diperlukan penggunaan tabir surya.^{16,18}



Gambar 23. Piebaldisme. Poliosis dengan makula amelanotik pada pertengahan dahi. (Dikutip dari kepustakaan no.18)

Terapi Lesi Hipopigmentasi Kulit

Memperbaiki penampilan lesi hipopigmentasi telah lama menjadi tantangan terapeutik karena terbatasnya ketersediaan pilihan pengobatan yang efektif dengan risiko rendah, praktis dan hasil yang tahan lama.²⁵ Terapi disesuaikan dengan kelainan kulit yang mendasarinya, untuk itu diperlukan identifikasi dan pengobatan terhadap penyebab. Sebagian besar penyakit dermatologis disebabkan oleh disregulasi imun dan inflamasi. Oleh karena itu, obat-obatan dengan efek imunomodulator dan anti-inflamasi juga dapat digunakan sebagai dasar untuk mengobati banyak penyakit dermatologis.²⁶

Selain itu, biosintesis melanin bergantung terutama pada prekursornya, tirosin, dengan cara bergantung pada tirosinase umum. Proses melanogenesis diatur oleh keluarga tirosinase, termasuk tirosinase, TRP-1, dan sitokin MITF seperti yang dilaporkan. Tirosinase adalah enzim kunci dalam biosintesis melanin dan menentukan warna kulit dan rambut. Regulator aktif tirosinase telah digunakan secara klinis untuk pengobatan beberapa kelainan dermatologis yang berhubungan dengan rusaknya melanin.²⁷

Medikamentosa

Inhibitor Kalsineurin Topikal

Sejarah inhibitor kalsineurin dikaitkan dengan pencarian obat imunosupresif untuk transplantasi. Takrolimus yang biasa digunakan sebagai obat sistemik pada pasien transplantasi, pertama kali digunakan sebagai preparat terapi topikal pada 1990-an untuk mengobati dermatitis atopik. Pada tahun 2003, serangkaian kasus vitiligo menunjukkan repigmentasi lengkap setelah pengobatan topikal sebanyak dua kali sehari dengan salep takrolimus 0,1%.⁶ Takrolimus diproduksi oleh bakteri tanah *Streptomyces tsukubaensis* di Tsukuba wilayah Jepang. Pertama kali dikenal sebagai FK 506, kemudian nama takrolimus berasal dari Tsukuba (gunung tempat sampel tanah berasal), makrolid (senyawa tersebut adalah makrolida hidrofobik) dan imunosupresif. Penemuan pimekrolimus, penghambat kalsineurin lain, dihasilkan dari penelitian panjang tentang turunan askomisin (senyawa antijamur dan imunomodulator) di laboratorium Novartis. Pimekrolimus, askomisin makrolaktam, dihasilkan dari fermentasi *Streptomyces*

hygroscopicus var. ascomycetous. Takrolimus topikal diluncurkan di pasaran pada akhir tahun 2000, pimekrolimus pada tahun 2001. Takrolimus dan pimekrolimus memiliki struktur kimia dan massa molekul yang serupa (sekitar 800 Da). Struktur molekulnya memungkinkan penetrasi efektif pada kulit.²⁸

Salep Takrolimus dan krim pimekrolimus dilisensikan di Inggris untuk pengobatan dermatitis atopik pada orang dewasa, dan anak-anak di atas usia 2 tahun. Perawatan topikal ini juga dapat diresepkan untuk sejumlah kondisi hipopigmentasi kulit seperti vitiligo, pitiriasis alba, IGH, HPI, serta inflamasi kulit lainnya seperti psoriasis (terutama pada wajah), dermatitis seboroik, liken planus, liken sklerosus, lupus eritematosus kulit.^{29,30}

Inhibitor kalsineurin topikal (TCIs) diklasifikasikan sebagai agen imunomodulasi, bekerja pada sistem kekebalan untuk mengurangi peradangan kulit. Baik takrolimus dan pimekrolimus memblok kalsineurin yang mengaktifkan peradangan dan menyebabkan kemerahan serta gatal pada kulit.²⁹ Mekanisme kerja inhibitor kalsineurin adalah menekan sintesis dan pelepasan sitokin pro-inflamasi akibat pengaruhnya terhadap sel T, sehingga obat ini dikatakan memiliki aktivitas anti-inflamasi. Takrolimus dan pimekrolimus menghambat aktivasi sel mast dan neutrofil, mempengaruhi fungsi basofil dan eosinofil, serta fungsi dan induksi apoptosis sel langerhans. Penghambatan transkripsi sitokin menyebabkan penurunan ekspresi sitokin T *helper* (Th) 1 dan Th2 yang bergantung pada IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, INF- γ , dan TNF- α . Aktivitas imunosupresif dihasilkan dari penekanan aktivitas kalsineurin – bergantung pada kalsium dan kalmodulin (serin-treonin fosfatase).²⁸

Takrolimus yang menghambat sintesis dan pelepasan sitokin proinflamasi, dapat melindungi melanosit dari efek sel T dan sel mast. Selektivitas dalam mekanisme kerjanya, tidak adanya atrofi kulit dan striae kulit, serta kurangnya penyerapan sistemik yang signifikan adalah keuntungan dari inhibitor kalsineurin topikal dibandingkan dengan kortikosteroid topikal, sehingga penggunaannya lebih disukai dalam mengobati kondisi hipomelanosis di wajah. Namun, *Food and Drug Administration* (FDA) mewajibkan pelabelan takrolimus dan pimekrolimus dengan peringatan kotak hitam mengenai kemungkinan risiko kanker.² Tidak hanya karena

karakteristik anti-inflamasinya yang mempengaruhi aktivasi sel T, tetapi juga karena interaksi langsung antara inhibitor kalsineurin dan keratinosit menciptakan lingkungan yang menguntungkan untuk proliferasi dan migrasi melanosit.²⁵

Keamanan dan kemanjuran pengobatan ini telah dibuktikan dalam banyak uji klinis. Lan, dkk pada tahun 2012, menunjukkan adanya peningkatan pertumbuhan dan proliferasi melanosit, serta peningkatan keratinosit dari sel punca pada pasien vitiligo. Pada tahun 2006, Kang dan Choi, dkk juga mendapatkan bahwa kandungan melanin dan aktivitas tirosinase meningkat, serta mendukung pernyataan mengenai kemampuan takrolimus untuk merangsang migrasi melanosit. Penelitian Cavalie, dkk berfokus pada kemampuan takrolimus dalam mempertahankan repigmentasi kulit, menunjukkan bahwa setelah repigmentasi dan 6 bulan aplikasi topikal takrolimus 0,1% dua kali seminggu, hanya 27% pasien yang mengalami regresi depigmentasi kulit.⁶ Asawanonda, dkk melaporkan keberhasilan krim pimekrolimus 1% dalam menginduksi repigmentasi pada IGH dan HPI, menunjukkan bahwa pimekrolimus topikal dapat menginduksi repigmentasi melalui stimulasi langsung atau tidak langsung dari fungsi dan migrasi melanosit.²⁵

Sehingga dapat disimpulkan bahwa TCIs: (1) menurunkan regulasi sitokin proinflamasi (seperti TNF) dan menginduksi sitokin anti-inflamasi (seperti IL-10); (2) mendorong migrasi dan proliferasi melanosit dan melanoblasts melalui peningkatan level *matrix metalloproteinase* (MMP)-2 dan MMP-9, menginduksi ekspresi reseptor endotelin B pada melanoblasts; (3) menginduksi melanogenesis melalui peningkatan ekspresi tirosinase dan aktivitas DOPA oksidase. Akhirnya, takrolimus topikal mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan kapasitas antioksidan pada lesi.³¹

Ada dua jenis TCIs yang dapat kita temukan di pasaran, yakni salep takrolimus (salep Cromucel / Protopic 0,03% dan 0,1%) dan krim pimekrolimus (krim Elidel 1%). Sediaan takrolimus yang lebih lemah (0,03%) dilisensikan pada anak-anak antara usia 2 - 16 tahun dan sediaan yang lebih kuat (0,1%) untuk orang dewasa di atas usia 16 tahun. Untuk tujuan pengobatan, TCIs harus digunakan sebanyak dua kali sehari. Setelah kondisi terkendali, perawatan dapat dimulai dua kali seminggu untuk mencegah regresi pigmentasi.²⁹ Ketika mengobati

hipopigmentasi dengan takrolimus, repigmentasi yang signifikan membutuhkan pengobatan selama berbulan-bulan (biasanya setelah 6 bulan).⁶ Efektivitas inhibitor kalsineurin topikal akan meningkat jika menggunakan metode oklusi, dan telah terbukti memiliki beberapa keberhasilan bila digunakan dalam kombinasi dengan kortikosteroid topikal, narrow-band UVB, dan PUVA.³²

Di antara bagian tubuh, wajah dan leher menunjukkan respon terbaik. Beberapa hipotesis dapat membantu menjelaskan hasil ini, karena folikel rambut yang berfungsi sebagai reservoir melanosit. Anak-anak memiliki kepadatan folikel rambut yang lebih tinggi daripada orang dewasa, begitu pula area wajah dan leher. Selain itu, paparan sinar matahari pada area kepala dan leher cenderung dikaitkan dengan hasil yang lebih baik.³¹



Gambar 24. Vitiligo fokal sebelum dan sesudah terapi salep takrolimus 0,1% pada anak usia 6 tahun. Penggunaan dua kali sehari selama 6 bulan menghasilkan 80% repigmentasi. (Dikutip dari kepustakaan no.31)

Direkomendasikan bahwa inhibitor kalsineurin tidak boleh digunakan pada kondisi hamil dan menyusui.²⁹ Menurut FDA, takrolimus dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap poliksil 60 minyak jarak terhidrogenasi (HCO-60) dan pimekrolimus dikontraindikasikan pada setiap pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap obat tersebut atau komponennya.³³

Ketika inhibitor kalsineurin dioleskan, jumlah yang diserap ke dalam tubuh jauh lebih sedikit daripada penggunaan per oral. Jumlah TCIs yang diserap < 0,1% dari dosis yang diberikan. Tidak ada bukti dari studi epidemiologi besar bahwa TCIs dikaitkan dengan peningkatan risiko limfoma / kanker kulit non-melanoma. Sekitar 50% pasien mengalami iritasi kulit lokal / sensasi terbakar / gatal, terutama

dengan salep takrolimus. Namun efek samping ini biasanya bersifat sementara dan bukan alasan untuk menghentikan pengobatan karena biasanya akan hilang dalam waktu seminggu. Juga terdapat kemungkinan adanya kemerahan, rasa kesemutan, atau perasaan hangat pada area pengolesan, terkadang folikulitis dapat terjadi.²⁹

α-Melanocyte Stimulating Hormone (α-MSH)

α-Melanocyte stimulating hormone merupakan hormon pigmen pada vertebrata.³⁴ Analog α -MSH super poten pertama adalah NLE4DPhe7 α -MSH (NDP α -MSH), disintesis pada 1980-an dan telah digunakan sebagai kosmetik penggelap kulit selama bertahun-tahun.⁶ Penggunaan analog sintetik α -MSH telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir, umumnya dikenal sebagai melanotan-I dan melanotan-II.³⁵ Stimulasi melanosit dapat menjadi cara yang efektif untuk repigmentasi, yang dapat dicapai dengan analog sintetik α -MSH untuk memulai pensinyalan. Inisiasi ini akan menghilangkan kebutuhan stimulasi dengan sinar UV yang menyebabkan kerusakan bagian dari keratinosit yang rentan akibat tidak adanya melanin sebagai pelindung.⁶

Prevalensi dari penggunaan yang tidak diatur dari zat ini tidak diketahui secara jelas. Melanotan I dan II banyak tersedia melalui internet, berbagai salon *tanning*, *sport center*, dan penata rambut. Sebagian besar orang yang menggunakannya atas alasan estetika karena kedua bahan tersebut menghasilkan warna cokelat alami. Melanotan-II juga digunakan untuk membantu penurunan berat badan (melalui pengurangan nafsu makan) dan meningkatkan fungsi seksual. Hal ini telah membuat melanotan-II mendapat julukan ‘obat barbie’. Zat-zat tersebut juga digunakan untuk berbagai kondisi kulit, seperti rosacea dan fibromialgia, oleh pasien yang tidak ada perbaikan dengan perawatan medis biasa.³⁵ Sampai dua dekade yang lalu neuropeptida ini terutama dikenal sebagai hormon melanogenik, namun kemudian ditemukan peran imunomodulatornya dan efek anti-inflamasinya yang terlibat dalam penyembuhan berbagai kondisi inflamasi.³⁴

Hormon α -MSH merupakan kelompok melanokortin bersama dengan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), β -MSH, dan γ -MSH, yang semuanya merupakan turunan dari POMC. Ada lima reseptor MCR yang diketahui, masing-

masing dengan fungsi berbeda berdasarkan lokalisasi primer dan profil afinitasnya. Dengan mengikat MCR yang berbeda, α -MSH memiliki dua jenis fungsi biologis, yakni berdasarkan (1) efek hormonalnya seperti sintesis melanin, sekresi sebum, pengaturan suhu, kontrol rasa sakit, dan pengaturan perilaku seks, makan, belajar; dan (2) efek imunomodulator seperti penyembuhan beberapa kondisi peradangan (otak, organ perifer) dan imunosupresi. *α -Melanocyte stimulating hormone* mengurangi konsentrasi mediator proinflamasi melalui induksi cAMP dan penghambatan faktor nuklear (NF- κ B), sehingga dapat melindungi organ perifer dari kerusakan akibat inflamasi.³⁴ Mirip dengan α -MSH alami, NDP α -MSH merangsang MCR-1. Reseptor melanokortin-1 adalah reseptor melanositik utama di kulit. Melalui interaksi dengan α -MSH, MCR-1 memainkan peran penting dalam pigmentasi yang merangsang sintesis eumelanin.³⁵

Defek α -MSH dapat terjadi akibat hilangnya melanosit pada vitiligo karena melanosit dan keratinosit merupakan sumber utama MSH, sehingga memulihkan sistem dengan menggunakan peptida melanokortin eksogen secara teoritis bermanfaat. NDP α -MSH bekerja pada melanosit dan keratinosit yang ada di epidermis dan folikel rambut.^{36,37}

Pada tahun 1991, dilakukan percobaan klinis menggunakan NDP α -MSH subkutan pada pria Kaukasia yang sehat untuk menginduksi tanning. Studi ini adalah studi pertama yang menunjukkan kulit menjadi gelap secara signifikan setelah pemberian NDP α -MSH dengan sedikit efek samping yang berbahaya. Melanotan-I dapat meningkatkan kandungan melanin selama 3 bulan. Barnetson, dkk juga menghitung dosis eritema minimal sebelum dan setelah 90 hari pengobatan, didapatkan hasil jumlah sel yang terbakar matahari dan dimer timin yang lebih rendah pada hari ke-90 dibandingkan dengan hari ke-0 pada kulit intervensi, yang menunjukkan efek perlindungan UV oleh melanotan-I. Setelah uji klinis ini, melanotan-I dipasarkan dan digunakan untuk mengobati *erythropoietic protoporphyrinia* (kelainan genetik yang menyebabkan nyeri kulit saat terpapar sinar UV), dimana eumelanin bersifat protektif pada pasien ini.⁶

Pada awalnya NDP α -MSH disebut melanotan-I oleh pengembangnya, tetapi pada tahun 2008, WHO memberikan nama generik afamelanotide untuk zat

ini. Pada awal 1990-an, penemu melanotan-I menemukan versi pendek dari senyawa kimia ini dan menamakannya melanotan II. Analog ini sama atau lebih aktif dari pendahulunya. Hanya afamelanotide yang secara resmi disetujui penggunaannya untuk sejumlah indikasi medis dengan nama dagang Scenesse (Clinuvel Pharmaceuticals Ltd., Melbourne, Australia).³⁵

Karena waktu paruhnya yang pendek, agen ini telah dikembangkan sebagai implan yang disuntikkan dan ditempatkan di bawah kulit untuk memberikan efek terapeutik jangka panjang.³⁶ Dosis afamelanotide implan subkutan yang tersedia adalah 16mg / implant yang secara perlahan mengelus obat aktif. Sebagian besar dosis dilepaskan dalam 48 jam pertama, dengan > 90% dilepaskan pada hari ke-5. Kadar plasma afamelanotide menurun perlahan selama beberapa hari setelah pemberian pada hari ke-10. Waktu paruh setelah pemberian implan subkutan lepas lambat adalah 15 jam.³⁸ Maksimal dosis harian efektif afamelanotide untuk tujuan pigmentasi adalah 0,16 mg/kg per hari yang diberikan secara subkutan.³⁵ Uji klinis menunjukkan keamanan jangka panjang dan kemanjuran afamelanotide dalam meningkatkan kepadatan melanin, menjadikannya pengobatan yang menjanjikan untuk hipopigmentasi. Penggunaan untuk mengobati hipopigmentasi dimungkinkan jika terdapat melanosit fungsional pada area lesi.⁶



Gambar 25. Depigmentasi periorbital. **A.** Tidak tampak perubahan setelah 12 sesi NB-UVB; **B.** setelah 15 sesi NB-UVB dan 2 hari pasca implant pertama; **C.** setelah 62 sesi NB-UVB dan 4 kali implant. (Dikutip dari kepustakaan no.37)



Gambar 26. Repigmentasi pada lesi hipopigmentasi pada dermatitis eksematosa pasca terapi afamelanotide. (Dikutip dari kepustakaan no.39)

Tidak ada data yang tersedia mengenai penggunaan pada wanita hamil untuk mengevaluasi risiko terkait obat dari cacat lahir, keguguran, atau dampak negatif terhadap ibu atau janin. Begitu juga pada ibu menyusui, belum ada data yang tersedia mengenai efeknya pada bayi yang disusui, atau pada produksi ASI.⁴⁰

Dalam penelitian ekstensif, efek samping berbahaya atau peningkatan risiko kanker kulit belum dilaporkan.³⁵ Namun karena efek farmakologisnya, afamelanotide dapat menyebabkan peningkatan pigmentasi kulit secara umum, penggelapan nevus dan efelid yang sudah ada sebelumnya, maka pemeriksaan kulit seluruh tubuh dua kali setahun direkomendasikan untuk memantau lesi pigmentasi kulit yang sudah ada sebelumnya dan yang baru.⁴⁰ Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah mual (19%), sakit kepala (20%), dan reaksi di tempat implan (21%, terutama eritema, nyeri, memar). Dalam kebanyakan kasus, efek samping yang dilaporkan ringan.³⁵

Prostaglandin Analog

Prostaglandin (PG) E2 dan PGF2- α sebagai faktor parakrin dapat menstimulasi dendritik melanosit. Bimatoprost adalah analog PGF2- α dan sering digunakan untuk pertumbuhan bulu mata untuk alasan kosmetik serta umum digunakan dalam pengobatan glaukoma, dan penggunaannya telah dikaitkan dengan hiperpigmentasi kulit periokular selain pigmentasi iris sebagai efek samping, diduga akibat peningkatan melanogenesis.^{25,41} Pigmentasi periokular telah dilaporkan terjadi lebih sering dengan bimatoprost dibandingkan dengan prostaglandin lainnya. Prostaglandin E2 masih terus dipelajari untuk pengobatan vitiligo lokal yang stabil.⁴¹

PGF2- α (Latanoprost, Bimatoprost, dan Travoprost) memberikan efeknya secara tidak langsung melalui induksi COX-2 serta PGE2, dan telah dilaporkan menjadi pilihan terapi yang menjanjikan untuk lesi hipopigmentasi dan vitiligo pada penelitian hewan dan manusia dengan peningkatan kemanjuran bila dikombinasikan dengan fototerapi.⁴²

Meskipun mekanisme yang tepat dari repigmentasi masih belum jelas, diduga: (1) mempengaruhi respon melanosit terhadap stimulasi saraf, (2) proliferasi melanosit, dan (3) interaksi langsung / melalui *second messenger* dengan melanosit melalui stimulasi aktivitas tirosinase. Prostaglandin memainkan peran aktif dalam imunomodulasi, melanogenesis, proliferasi dan pematangan melanosit dengan penelitian pada hewan yang menunjukkan peningkatan kepadatan melanosit pada aplikasi topikal PGE2.⁴² Reseptor PGF2- α telah terbukti diregulasi oleh radiasi UV pada melanosit secara *in vitro* dan *in vivo* pada kulit manusia.^{41,43}

Studi penggunaan gel PGE2 0,23 mg/g telah menunjukkan kasus repigmentasi yang signifikan. Beberapa penulis mengamati peningkatan melanogenesis *in vitro* oleh PGE2 dan dalam penelitian baru-baru ini pasien vitiligo dengan luas keterlibatan kulit kurang dari 5%, diobati dengan gel topikal yang mengandung 166,6 mg/g PGE2 yang diaplikasikan pada malam hari pada area depigmentasi selama 6 bulan. Dari 24 pasien yang dievaluasi pada akhir periode penelitian, 15 pasien dilaporkan (50%-75%) terjadi repigmentasi komplit (6 vitiligo fokal, 7 vitiligo vulgaris, 2 vitiligo segmental), sedangkan 6 pasien menunjukkan 25% - 50% perbaikan dan 6 pasien lainnya menunjukkan perbaikan minimal atau tidak sama sekali.⁴³

Latanoprost yang biasa digunakan dalam pengobatan hipertensi okular, dicoba penggunaannya pada lesi hipopigmentasi, berdasarkan adanya pigmentasi iris yang ireversibel dan hiperpigmentasi periokular reversibel yang diamati pada pasien yang mendapatkan terapi tersebut.⁴² Grimes, dkk menunjukkan bimatoprost tunggal atau kombinasi dengan mometasone memberikan repigmentasi yang lebih besar daripada pengobatan dengan mometasone saja.⁴⁴ Massaki, dkk menyatakan pemberian terapi kombinasi analog prostaglandin dan *fragmented* laser pada skar hipopigmentasi memberikan hasil yang memuaskan (Gambar 27).²⁵



Gambar 27. HPI sebelum dan 6 bulan pasca terapi prostaglandin analog dan *fragmented* laser. (Dikutip dari kepustakaan no.25)

Pigmentasi yang diinduksi oleh bimatoprost (solusio Lumigan 0,03%) muncul paling sering setelah penggunaan dua kali sehari selama minimal 3 bulan.²⁵ Aplikasi gel PGE2 (diprostone gel 0,5mg) dua kali sehari selama 6 bulan telah dilaporkan menjadi pilihan yang menjanjikan pada vitiligo lokal yang stabil dengan hasil yang signifikan dan efek samping minimal berupa sensasi terbakar transien.⁴²

Prostaglandin E2 dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui hipersensitif terhadap prostaglandin. Efek samping yang diamati adalah episode iritasi ringan setelah terpapar sinar matahari. Overdosis prostaglandin E2 biasanya bermanifestasi sebagai hiperstimulasi uterus dan menghentikan obat adalah pengobatan yang paling efektif.⁴⁵ Kejadian hipertrikosis telah dilaporkan pada penggunaannya.²⁵

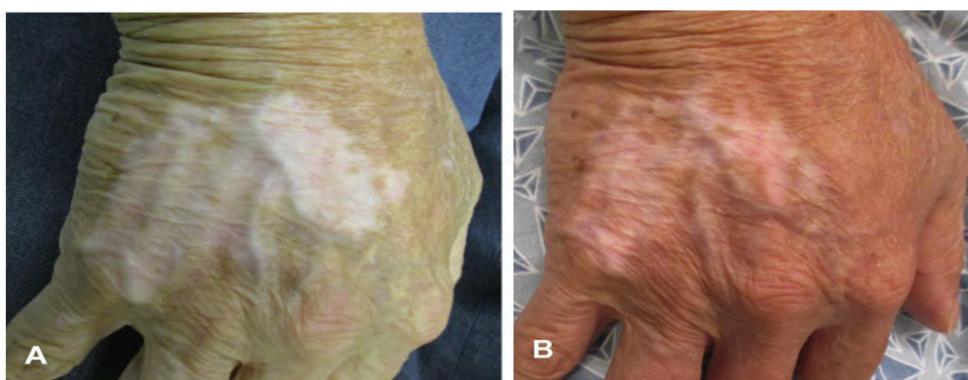
Inhibitor Fosfodiesterase tipe 4

Fosfodiesterase dan prostaglandin terlibat dalam banyak jalur inflamasi yang menyebabkan gangguan kulit. Obat-obatan yang efektif dalam jalur ini dapat memainkan peran terapeutik dalam dermatologi. Saat ini, inhibitor fosfodiesterase, termasuk apremilast dan crisaborole, digunakan untuk sejumlah gangguan dermatologis.²⁶ Fosfodiesterase tipe 4 (PDE4) adalah enzim intraseluler, yang terlalu aktif dalam berbagai kondisi peradangan.⁴⁶

Apremilast oral disetujui penggunaannya untuk psoriasis, psoriasis artritis, dan penyakit Behcet. Dalam serangkaian kasus baru-baru ini, apremilast menunjukkan beberapa perbaikan dalam mengendalikan perkembangan lesi hipopigmentasi terutama vitiligo.²⁶

Crisaborole adalah inhibitor PDE4 topikal nonsteroid yang disetujui oleh FDA pada Desember 2016 untuk pengobatan dermatitis atopik ringan hingga sedang. Penghambatan PDE4 menghalangi degradasi cAMP. Akumulasi cAMP intraseluler mencegah aktivasi limfosit Th1 dan Th17 pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi mediator anti-inflamasi, seperti IL-2 dan IL-10. Peradangan dan stres oksidatif yang dihasilkan dari sitokin pro-inflamasi meningkatkan sitotoksitas dan mengganggu ketahanan melanosit.⁴⁶

Salep Crisaborole 2% (Eucrisa 2%) tersedia di AS untuk pengobatan topikal yang merupakan anti-inflamasi non steroid topikal.²⁶ Pada pasien dengan vitiligo yang diobati dengan salep crisaborole 2%, menunjukkan repigmentasi kulit dan dapat mengontrol perkembangan depigmentasi.⁴⁶ Menurut serangkaian kasus, apremilast (Otezla) dalam dosis 30 mg yang diberikan dua kali sehari telah berhasil dalam mengendalikan perkembangan vitiligo dan telah menyebabkan repigmentasi pada beberapa pasien. Penggunaannya dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui memiliki riwayat alergi terhadap crisaborole. Keuntungan menggunakan crisaborole termasuk kemudahan dalam penggunaannya dengan efek samping yang minimal. Efek samping yang sering timbul adalah rasa panas atau tersengat di tempat aplikasi.²⁶



Gambar 28. Makula depigmentasi pada dorsum manus. **A.** kondisi awal; **B.** Repigmentasi pasca 22 bulan penggunaan salep crisaborole 2%. (Dikutip dari kepustakaan no. 46)

Kalsipotriol

Vitamin D mengatur kalsium dan metabolisme tulang, mengontrol proliferasi dan diferensiasi sel, serta memberikan aktivitas imunoregulasi.⁴⁷ Kalsipotriol adalah analog sintetis vitamin D3. 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. Akibat homeostasis kalsium yang rusak pada kulit yang mengalami hipopigmentasi / depigmentasi, analog vitamin D-3 kalsipotriol dan tacalcitol telah digunakan secara topikal, dimana terjadi modulasi respon imun lokal pada aktivasi sel T spesifik.⁴⁸

Penerapan vitamin D dapat membantu dalam mencegah penghancuran melanosit akibat autoimun. Vitamin D3 mengikat reseptor vitamin D di kulit, yang mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi melanosit dan keratinosit. Melanosit mengekspresikan reseptor D3 1- α -dihidroksivitamin, yang memiliki peran dalam stimulasi melanogenesis. 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. Vitamin D mengkoordinasikan sitokin melanogenik [kemungkinan besar endotelin-3 (ET-3)] dan aktivitas sistem *stem cell factor/c-Kit*, yang merupakan salah satu regulator terpenting dari viabilitas dan pematangan melanosit. Selanjutnya, mekanisme yang diusulkan didasarkan pada sifat antioksidannya. Selain itu, kalsipotriol juga menghambat aktivasi sel-T.^{47,48}

Aplikasi topikal vitamin D terbukti meningkatkan jumlah L-3,4-*dihydroxyphenylalanine-positive melanocytes*. Aplikasi topikal vitamin D memberikan hasil yang signifikan bila digunakan dalam kombinasi dengan fototerapi dan paparan ultraviolet. Pada penelitian sel melanoma B16 murine yang

diobati dengan vitamin D3 menunjukkan peningkatan aktivitas tirosinase dan melanogenesis.⁴⁷



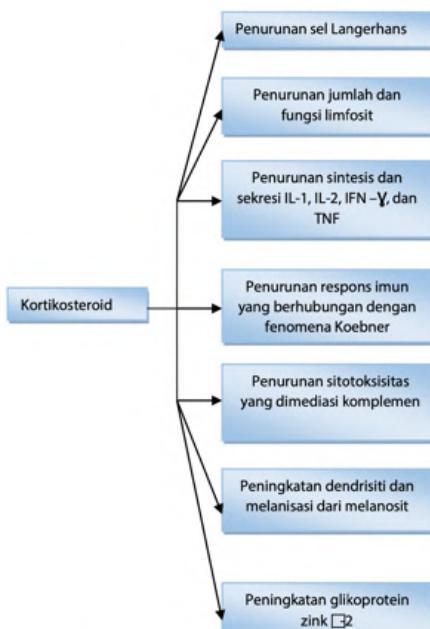
Gambar 29. Perbandingan hasil repigmentasi kalsipotriol dan klobetasol
(Dikutip dari kepustakaan no.49)

Salep daivonex berisi calcipotriol 50 mcg/g, maksimal penggunaan 100 g seminggu. Kalsipotriol dioleskan 2 kali per hari atau pada malam hari dan keesokan harinya disarankan untuk berjemur di bawah sinar matahari selama 10 menit. Pasien dievaluasi setiap 3 minggu.⁴⁸

Kontraindikasi pemberian jika terdapat hipersensitivitas terhadap komponen obat. Efek samping yang dapat ditemukan antara lain iritasi kulit ringan, eritema ringan sampai sedang, xerosis, gatal-gatal, dan hiperpigmentasi perilesi.⁴⁸

Kortikosteroid

Kortikosteroid topikal diketahui dapat mencegah penyebaran hipopigmentasi karena sifat anti-inflamasinya. Mereka bahkan dapat membantu merangsang pertumbuhan melanosit dan repigmentasi.^{2,50} Kortikosteroid dapat mengurangi jumlah *antigen-presenting cells*, menurunkan jumlah limfosit dan aksinya, mengurangi sintesis dan sekresi IL-1, IL-2, IFN- γ (interferon- γ), dan TNF.⁴⁸



Gambar 30. Cara kerja kortikosteroid.
(Dikutip dari kepustakaan no.48)

Melanogenesis dikendalikan oleh enzim tirosinase. Triamsinolon asetonid dikatakan dapat meningkatkan aktivitas enzim tirosinase sebesar 43% dan penggabungan prekursor melanin, L-3,4-dihydroxyphenylalanine sebesar 23%.⁵¹ Penelitian Bleehen menunjukkan bahwa melanosit pada area repigmentasi yang telah diobati steroid lebih dendritik dan DOPA-positif. Area ini juga mengandung lebih banyak melanosom dengan ukuran, bentuk, dan melanisasi normal bila dibandingkan dengan area berpigmen dari lesi yang tidak diobati.⁴⁸

Aplikasi dua kali sehari dari steroid topikal potensi sedang dalam kombinasi dengan preparat berbasis tar telah digunakan untuk mengobati HPI, meskipun mekanisme di balik ini saat ini tidak dipahami dengan baik. Steroid dapat mempengaruhi sel-sel inflamasi yang bertanggung jawab atas peradangan, sedangkan tar dapat menginduksi melanogenesis secara fotodinamik. Preparat gabungan steroid dan tar lebih efektif dalam merangsang melanogenesis.²¹

Mometason furoat adalah kortikosteroid non-fluorinasi, memiliki potensi yang cukup dan profil keamanan yang tinggi, sehingga penggunaannya pada lesi hipopigmentasi lebih dianjurkan dibandingkan kortikosteroid fluorinasi. Aplikasi sekali atau dua kali sehari dianjurkan untuk sebagian besar preparat kortikosteroid. Pemakaian lebih sering tidak memberikan hasil lebih baik. Saat meresepkan

kortikosteroid, selain potensinya, penting untuk memperhatikan vehikulum, frekuensi pemberian, lama perawatan, dan efek sampingnya. Hidrasi dapat meningkatkan penetrasi kortikosteroid, sehingga sebaiknya diaplikasikan setelah mandi. 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.⁴⁸

Steroid topikal memiliki efek samping seperti penipisan kulit, telangiectasis, dan *stretch mark* jika digunakan sebagai pengobatan jangka panjang. Efek samping sistemik lebih kecil kemungkinannya terjadi karena rendahnya penyerapan perkutan. Kortikosteroid non-fluorinated telah ditemukan memiliki prevalensi alergi kontak yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa fluorinated.⁴⁸

Inhibitor Janus Kinase

Janus kinase (JAK) adalah keluarga tirosin kinase non-reseptor intraseluler yang penting untuk pensinyalan IFN- γ .⁵² Janus kinase terdiri dari tirosin kinase yang bekerja di dalam sel sebagai transduser sinyal dan mencakup molekul JAK1, JAK2, JAK3, dan tirosin kinase 2. Inhibitor JAK adalah molekul kecil yang menghambat aktivitas kinase JAK dan secara efektif mengurangi transduksi intraseluler dari jalur JAK / STAT.⁵³

Disregulasi jalur JAK / STAT (*signal transducers and activators of transcription*) telah diamati pada berbagai penyakit inflamasi dermatologis. Karena sitokin proinflamasi tertentu menggunakan jalur JAK/STAT untuk transduksi sinyal, hal ini telah menjadi target terapi yang menjanjikan pada penyakit di mana modulasi selektif dari sistem kekebalan dapat berguna.⁵³

Ruxolitinib adalah penghambat janus kinase. Obat ini disetujui untuk pengobatan mielofibrosis risiko menengah hingga tinggi, polisitemia vera, dan saat ini digunakan dalam uji klinis sebagai krim untuk pengobatan lesi hipopigmentasi. Tofacitinib adalah inhibitor JAK yang bekerja untuk menurunkan aktivitas intraseluler sel imun dengan mencegah sitokin atau ekspresi gen yang

dimediasi faktor pertumbuhan. Saat ini banyak digunakan untuk pengobatan psoriasis artritis, reumatoid artritis, dan kolitis ulserativa.⁵⁴

Inhibitor JAK (ruxolitinib, tofacitinib) saat ini sedang dipelajari penggunaannya pada Vitiligo. Salah satu jalur sentral vitiligo yang tampaknya penting untuk perkembangan penyakit adalah jalur sinyal IFN- γ , di mana reseptor JAK terlibat dalam jalur ini. Karena itu, penggunaan JAK inhibitor dapat digunakan untuk memblokir jalur, sehingga memblokir perkembangan penyakit dan membantu menginduksi repigmentasi.⁵⁴

Pengobatan dengan tofacitinib oral memberikan repigmentasi yang signifikan pada wajah dan akral pasien vitiligo setelah penggunaan sekitar 5 bulan terapi. Laporan kasus lain menggambarkan hal yang sama dengan penggunaan ruxolitinib oral.⁵² Dalam penelitian Rosmarin dkk, efektivitas monoterapi krim ruxolitinib mirip dengan kalsineurin inhibitor pada 24 minggu dalam penelitian prospektif kecil dan dengan fototerapi pada minggu ke-24 dan minggu ke-52.⁵⁵

Keuntungan dari inhibitor JAK adalah berukuran kecil yang memfasilitasi penetrasi sawar epidermis, sehingga memungkinkan untuk digunakan dalam formulasi topikal.⁵³ Di Amerika Serikat, bentuk sediaan tofacitinib (Xeljans) yang disetujui adalah tablet oral dalam dosis 5 mg atau 10 mg dan tablet lepas lambat dalam dosis 11 mg.⁵⁴ Krim topikal ruxolitinib 1,5% (Opzelura 1,5%) diberikan kepada pasien dengan vitiligo dengan penggunaan dua kali sehari selama 20 minggu, di mana bentuk obat topikal membatasi risiko toksisitas yang terkait dengan penggunaan sistemik.⁵² Tofacitinib belum tersedia secara komersial sebagai agen topikal, sehingga perlu memesannya dari apotek dan diracik secara khusus.⁵⁴



Gambar 31. Terapi Vitiligo Facial. Terlihat repigmentasi signifikan setelah aplikasi topikal ruxolitinib dua kali sehari. (Dikutip dari kepustakaan no.52)

Tidak ada kontraindikasi yang tercantum dalam label pabrikan di Amerika Serikat. Pada pelabelan di Kanada, pemberian perlu diperhatikan jika terdapat hipersensitivitas terhadap tofacitinib atau komponen formulasi apa pun, gangguan hati yang parah, kehamilan, dan menyusui. Penggunaan dihindari jika terdapat infeksi aktif yang serius, termasuk infeksi lokal.⁵⁶

Tofacitinib telah dikaitkan dengan perkembangan infeksi herpes zoster pada 1 - 3% kasus.⁵³ Efek samping umum yang terkait dengan tofacitinib termasuk infeksi saluran pernapasan atas, sakit kepala, diare, dan gejala pilek. Obat ini juga terlihat menyebabkan demam, ruam, dan muntah. Pasien dengan tofacitinib perlu pemantauan terhadap supresi sumsum tulang dan potensial infeksi karena penekanan sel-sel kekebalan dalam tubuh.⁵⁴ Profil keamanan JAK inhibitor topikal lebih baik daripada obat oral karena penyerapan sistemiknya yang minimal. Agen ini telah digunakan sebagai krim / salep dalam basis liposomal, dan efek iritasi kulit / folikulitis bergantung pada vehikulum yang digunakan. Sebuah penelitian tentang krim ruxolitinib melaporkan munculnya eritema (72%), hiperpigmentasi, dan jerawat yang sementara.⁵³ Penggunaan kortikosteroid topikal jangka panjang dikaitkan dengan atrofi kulit, dan inhibitor kalsineurin dikaitkan dengan reaksi lokal (misalnya, terbakar). Berbeda dengan terapi topikal lainnya, hasil penelitian menunjukkan frekuensi rendah dari reaksi area aplikasi setelah pengobatan dengan krim ruxolitinib.⁵⁵

Retinoid Topikal

Meskipun retinoid topikal telah banyak digunakan dalam pengobatan gangguan pigmentasi seperti melasma, lentigo senilis, dan hiperpigmentasi, tretinoin telah menunjukkan efek bifungsional pada pigmentasi melanosit murine/tikus.²⁵ Retinoid topikal adalah pengobatan yang efektif untuk kulit yang mengalami *photoaging*, dengan penelitian menunjukkan bahwa asam retinoat menginduksi distribusi kandungan melanin di epidermis dan memodifikasi stratum korneum, memfasilitasi penetrasi molekul ke dalam epidermis. Selain itu, ditunjukkan bahwa asam retinoat topikal mungkin mampu memodulasi pigmentasi *in vivo*, dengan meningkatkan aktivitas tirosinase dan produksi sitokin yang berasal dari keratinosit yang merangsang melanogenesis. Asam retinoat topikal juga dapat meningkatkan efek obat topikal lain seperti bimatoprost topikal dengan meningkatkan penetrasinya ke dalam epidermis. Namun masih butuh penelitian lebih lanjut mengenai manfaat retinoid topikal pada tatalaksana lesi hipopigmentasi.²⁵

Pseudokatalase

Salah satu teori terbaru dalam patofisiologi vitiligo adalah stres oksidatif dan akumulasi hidrogen peroksida (H_2O_2) di lapisan epidermis pada daerah depigmentasi. Tingginya kadar H_2O_2 di epidermis bersifat toksik bagi melanosit, menghambat tirosinase dan juga menonaktifkan katalase. Katalase merupakan enzim peroksisomal kulit yang yang mengkatalisis reduksi H_2O_2 menjadi air dan oksigen, serta berfungsi menurunkan kerusakan akibat radikal bebas, ditemukan dalam kadar rendah pada kulit pasien vitiligo.^{57,58} Di sisi lain, terdapat peningkatan nitrit oksida yang menghambat katabolisme H_2O_2 . Ketidakseimbangan antara kerusakan oksidatif dan sistem enzim antioksidan memiliki peran penting dalam penghancuran melanosit. Beberapa peneliti mencoba mengganti katalase yang rusak dengan pseudokatalase—sebuah kompleks yang diaktifkan oleh radiasi UVB atau sinar matahari alami. Hingga saat ini, banyak penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan kegunaan regimen ini, meskipun beberapa di antaranya gagal menunjukkan hasil tersebut.⁵⁷

Formulasi ekstrak tumbuhan dari *Cucumis melo*, superoxide dismutase dan katalase (gel Vitix®, Life Science Investments Ltd, London, UK) dengan penggunaan 2 kali per hari telah diperkenalkan untuk pasien vitiligo. Obat ini diklaim dapat bermanfaat untuk menghilangkan H₂O₂ dari kulit sehingga mencegah penghancuran melanosit. Pseudokatalase topikal belum tersedia di Indonesia.⁵⁷

Menurut penelitian Naini, dkk tidak ada perbedaan signifikan yang terlihat antara pengobatan dengan gel pseudokatalase dan plasebo, serta tidak ditemukan efek samping pada terapi keduanya. Dalam studi Khemis, dkk, 30 pasien dengan dua lesi bilateral menggunakan kombinasi pseudokatalase dan UVB di salah satu lesi, sedangkan kombinasi plasebo dengan UVB diterapkan pada lesi lain. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara lesi pada kasus dan kontrol. Pengobatan dengan regimen ini membutuhkan studi lebih lanjut dalam pengukuran repigmenting objektif yang lebih tepat.⁵⁷

Fototerapi

Fototerapi merupakan modalitas pengobatan terapi yang efektif dalam dermatologi. Fototerapi adalah penggunaan radiasi non-pengion pada kulit yang melibatkan bagian UV dari spektrum elektromagnetik dan umumnya termasuk spektrum UVA, spektrum UVA dengan psoralen *sensitizer* (PUVA), dan spektrum UVB. Spektrum UVA dalam rentang 320nm - 400nm. Spektrum UVB dalam rentang 290 - 320nm, yang dapat dibagi menjadi *broad band* (BB-UVB 290-320nm) dan *narrow band* (NB-UVB 311 - 312nm).⁵⁹

Penggunaan pertama BB-UVB dimulai pada tahun 1990, sedangkan laporan pertama mengenai terapi NB-UVB dimulai pada tahun 1997. Studi terakhir ini menunjukkan bahwa NB-UVB lebih efektif, dibandingkan dengan pengobatan UVA topikal, dengan repigmentasi yang lebih cepat dan kontras yang lebih rendah antara kulit normal dan kulit depigmentasi. Hasil yang diperoleh dengan terapi UVB dan NB-UVB hampir sama dengan hasil yang diperoleh dengan PUVA.⁵⁹

Fototerapi masih merupakan modalitas pengobatan yang paling sering digunakan untuk berbagai penyakit kulit, seperti parapsoriasis, psoriasis, pitiriasis likenoides kronik, eksim, dermatitis atopik, fotodermatitis, *polymorphous light*

eruption, prurigo aktinik, porfiria kulit, mikosis fungoides, serta kelainan hipopigmentasi.⁵⁹

Radiasi UV meningkatkan jumlah melanosit residual dengan meningkatkan faktor pertumbuhan melanosit seperti bFGF dan endotelin-1.⁴² Psoralen merupakan furokumarin, yaitu obat yang bersifat fotodinamik dan berkemampuan untuk menyerap energi radiasi. Fototerapi PUVA merupakan pengobatan kombinasi psoralen sebagai *photosensitizer* kimiawi dengan UVA, dengan prinsip utama adalah menghasilkan reaksi fototoksik yang diikuti dengan pigmentasi. Pengobatan gabungan ini bertujuan untuk meningkatkan efek terapi keduanya. Psoralen merangsang melanogenesis. Fotokonjugasi psoralen dalam DNA melanosit menyebabkan mitosis, replikasi dan proliferasi melanosit, peningkatan jumlah melanosom dan transfer lebih lanjut ke keratinosit. Stimulasi aktivitas cAMP oleh PUVA menyebabkan peningkatan sintesis tirosin. Eritema yang diinduksi PUVA biasanya muncul 36-48 jam setelah terpapar radiasi UVA dan memuncak pada 48-96 jam atau bahkan hingga 120 jam. Pigmentasi yang diinduksi PUVA dapat terjadi bahkan tanpa adanya eritema. PUVA memicu hipertrofik, proliferasi, dan adanya aktivitas enzimatik melanosit pada bagian pinggir lesi depigmentasi. Repigmentasi merupakan hasil migrasi pigmen dari tempat terpicunya melanosit ke daerah depigmentasi.⁶⁰

PUVA juga mempengaruhi proses imunologi dan dapat menginduksi supresi sel T dan melepaskan IL-10 yang penting untuk diferensiasi dan aktivasi sel T regulator yang dapat menekan stimulus autoimun yang bertanggung jawab atas penghancuran melanosit. PUVA juga menginduksi b-FGF dan faktor pertumbuhan hepatosit yang dapat menciptakan lingkungan menguntungkan untuk pertumbuhan dan migrasi melanosit folikel ke lapisan basal kulit.⁶⁰

Fototerapi UVB memiliki sifat seperti anti inflamasi, imunosupresif, dan sitotoksik. Mekanisme kerjanya termasuk induksi *cis*-asam urokanik, deplesi sel langerhans, perubahan presentasi antigen, penurunan aktivitas sel *natural killer*, serta apoptosis limfosit T dan keratinosit.⁵⁹ Seperti PUVA, NB-UVB juga menstimulasi MSH. Fototerapi NB-UVB ditujukan untuk mempromosikan

proliferasi dan migrasi melanosit dan untuk mengurangi aktivasi IL-6 dan TNF- α yang menekan sintesis melanin.⁶¹

Alexiades, dkk menunjukkan efikasi penggunaan NB-UVB yang diberikan dua kali seminggu pada pasien skar hipopigmentasi setelah 9 sesi terapi.⁶² Mysore, dkk menunjukkan keberhasilan terapi NB-UVB dua kali seminggu pada lesi hipopigmentasi yang diinduksi laser. Rezko, dkk juga menunjukkan keberhasilan yang sama setelah 15 sesi terapi.⁶³



Gambar 32. Terapi NB-UVB pada hipopigmentasi yang diinduksi laser
(Dikutip dari kepustakaan no.⁶³)

Pilihan jenis fototerapi yang akan digunakan bergantung pada jenis kondisi kulit dan respon terhadap pengobatan sebelumnya.⁶⁴ Psoralen (methoxsalen atau 8-methoxypsonalen) dalam dosis 0,6-0,8 mg/kgbb diberikan secara oral dalam 2 jam sebelum setiap sesi perawatan, atau dengan losio / gel topikal, atau *bathing* diikuti dengan paparan UVA seluruh tubuh setelah 1-3 jam, diberikan sebanyak 2 kali per minggu pada lesi generalisata, baik melalui fototerapi atau sinar matahari langsung (PUVAsol). Dosis awal UVA ditentukan sebelumnya oleh tipe kulit atau pengujian fototoksisitas. Penambahan dosis berkisar 0,5-1,5 J / cm² bergantung pada eritema dan respon terapi.^{60,65} Terapi dengan psoralen tidak dilakukan setiap hari untuk menghindari fototoksisitas. Pasien diminta untuk memakai kacamata hitam yang akan mencegah mata terpapar sinar ultraviolet alami selama 24 jam sejak tablet psoralen diminum.⁶⁴

Beberapa pasien yang membutuhkan perawatan pada area terbatas dapat menggunakan *chamber* yang lebih kecil untuk tangan dan kaki yang terlihat seperti kotak. Dalam hal ini tangan dan/atau kaki direndam dalam air yang mengandung psoralen, untuk kemudian disinari UVA.⁶⁴ PUVA topikal dengan 8-MOP dapat digunakan pada pasien dengan lesi yang lebih kecil yang melibatkan kurang dari 5% luas permukaan tubuh. 0,01-0,1% 8-MOP dalam basis krim atau losio dioleskan

ke area yang terkena dan penyinaran dilakukan setelah 30 menit dengan dosis awal 0,2-0,5 J/cm².¹⁶ Peningkatan mingguan 0,25 J/cm² atau 20% dari dosis sebelumnya diberikan sampai timbulnya eritema. Aplikasi tabir surya ke kulit sekitar yang tidak terkena dapat mencegah penggelapan yang tidak semestinya.⁶⁰

NB-UVB dimulai dengan 0,1 mJ cm² diikuti dengan peningkatan 20% setiap minggu bergantung pada respon terapi. Peningkatan dosis NB-UVB selama terapi sering ditoleransi oleh pasien, yang menunjukkan adanya fotoadaptasi kulit. Baik perawatan UVA dan UVB diberikan pada perawatan rawat jalan menggunakan *chamber* berisi lampu neon. Jadwal pemberian bervariasi dari 2 – 3 kali seminggu dan banyaknya pemberian rata-rata antara 15 dan 30 kali. Tidak ada batasan jumlah perawatan yang mungkin dilakukan pasien selama hidup mereka. Pemberian lebih dari 200 kali PUVA atau lebih dari 500 kali UVB, memerlukan pemeriksaan kulit tahunan untuk skrining kanker kulit.⁶⁴

Orang berkulit gelap berespon lebih baik daripada mereka yang berkulit putih. Lesi pada kepala dan leher serta lesi pada bagian tubuh yang berambut memberikan respon terbaik, sedangkan area tertentu seperti bibir, punggung tangan, bagian akral, penonjolan tulang, telapak tangan, dan telapak kaki lebih sulit diobati.⁶⁰

Kontraindikasi absolut penggunaan terapi ini, antara lain: sindrom nevus displastik, sistemik lupus eritematosus, dermatomiositis, sindrom kanker kulit genetik (xeroderma pigmentosum, sindrom Gorlin), pasien yang tidak mau / tidak mampu mematuhi prosedur keselamatan. Kontraindikasi relatif, antara lain: riwayat paparan arsenik / radiasi pengion, riwayat melanoma, kehamilan, adanya lesi pra-kanker, terapi imunosupresif, epilepsi yang diinduksi sinar, katarak, pemfigoid bulosa, pemfigus, kanker kulit non-melanoma.⁵⁹

Obat-obatan fototoksik (misalnya, tiazid, tetrasiklin, fluorokuinolon, fenotiazin, sulfonamid) dan preparat topikal (misalnya, antralin atau tar batubara) dapat meningkatkan kerja PUVA dan meningkatkan risiko eritema fototoksik akut sehingga obat ini mungkin harus dihentikan. Perawatan UVB dapat digunakan dengan aman pada wanita hamil dan anak-anak, serta berhubungan dengan eritema

yang lebih sedikit, tidak ada efek fototoksik, dan tidak ada penebalan epidermis setelah penyinaran jangka panjang.⁶⁰

Efek samping yang paling umum adalah eritema dan rasa terbakar. Eritema memuncak pada 12-24 jam dan dapat dikaitkan dengan nyeri, pembengkakan, lepuh, terlebih pada kulit fototipe I atau II, pada obesitas atau penggunaan obat fototoksik. Eritema PUVA juga berlangsung lebih lama. Mual adalah efek samping yang umum pada pasien yang diobati dengan PUVA. Komplikasi lain adalah reaktivasi virus herpes simpleks.⁵⁹ Komplikasi kronis termasuk *photoaging* yang secara klinis tampak seperti kulit kasar, xerosis, kerutan, dan hilangnya elastisitas. Risiko karsinogenik NB-UVB lebih kecil dari PUVA.⁶⁵

Laser

Laser Excimer

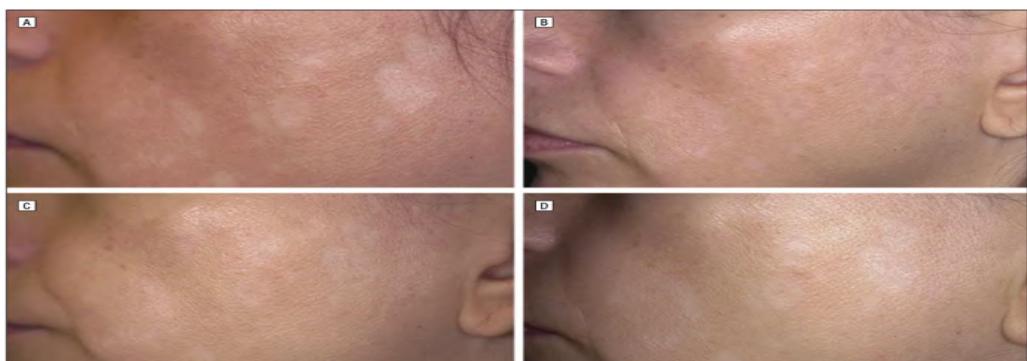
Dalam 10 tahun terakhir, perawatan laser excimer pertama telah menunjukkan hasil yang baik dalam tingkat repigmentasi. ‘*Excited dimers*’ menghasilkan sinar UV dengan panjang gelombang koheren monokromatik 308 nm, yang terletak di dalam spektrum UVB yang menyerap DNA sebagai kromofor untuk memutus rantai DNA yang menyebabkan penurunan proliferasi limfosit-T.⁶⁶

Laser excimer 308 nm dapat digunakan untuk mengobati IGH, nevus depigmentosus, koreksi pigmen pada bekas luka hipopigmentasi, repigmentasi vitiligo, striae alba, dan leukoderma lainnya. Laser excimer memiliki profil keamanan yang jauh lebih baik daripada NB-UVB karena bekerja lebih singkat tanpa mempengaruhi kulit yang tidak terlibat dan juga mempengaruhi kulit yang lebih dalam melalui frekuensi dan intensitas impuls yang dapat diubah. Laser excimer dicirikan dengan cahaya monokromatik, koheren, dan energi tinggi, sedangkan NB-UVB terdiri dari cahaya polikromatik, inkoheren dengan intensitas lebih rendah. Dosis kumulatif dari perawatan laser excimer untuk hipopigmentasi jauh lebih rendah daripada yang diberikan oleh fototerapi NB-UVB dan secara teoritis akan menimbulkan risiko kanker kulit yang lebih rendah. Laser excimer dapat menginduksi migrasi, proliferasi, dan diferensiasi melanosit.^{62,66,67}

Studi Armenakas, dkk menunjukkan bahwa pengobatan laser excimer 308 nm aman dan efektif dalam koreksi pigmen pada bekas luka hipopigmentasi dan

striae alba. Rerata tingkat koreksi pigmen akhir dibandingkan kontrol sekitar 60% - 70% dengan penilaian visual dan sekitar 100% dengan analisis kolorimetri, yang dicapai setelah 9 kali perawatan setiap dua minggu sekali. Namun secara bertahap kembali ke kondisi semula selama 6 bulan pengamatan, menunjukkan perlunya terapi pemeliharaan.⁶⁷ Obat topikal lainnya juga dapat dikombinasikan dengan laser excimer untuk menginduksi efektivitas obat.⁶⁶

Kemanjuran laser excimer bergantung pada jumlah sesi dalam seminggu atau total dosis kumulatif. Jenis kulit Fitzpatrick III ke atas biasanya berespon lebih baik. Daerah wajah, leher dan aksila memiliki respon cepat, tidak seperti bagian akral.⁶⁶ Diperkirakan bahwa kulit fototipe I dan II, seperti Gambar 33, memerlukan terapi pemeliharaan per 1 hingga 2 bulan. Jenis kulit yang lebih gelap (III-VI), seperti pada Gambar 34, memerlukan terapi pemeliharaan yang lebih jarang yakni per 2 hingga 4 bulan.⁶⁷



Gambar 33. HPI yang diterapi dengan laser excimer 308 nm. **A.** kondisi awal; **B.** setelah 5 sesi terapi; **C.** hipopigmentasi kembali tampak setelah 2 bulan pemantauan; **D.** lesi hampir kembali seperti awal setelah 6 bulan pemantauan
(Dikutip dari kepustakaan no.⁶⁷)



Gambar 34. Striae alba yang diterapi dengan laser excimer 308 nm. **A.** kondisi awal; **B.** setelah 9 sesi terapi; **C.** repigmentasi tetap terjaga setelah 1 bulan pemantauan
(Dikutip dari kepustakaan no.⁶⁷)

Fotobiomodulasi

Terapi fotobiomodulasi (PBM) didasarkan pada paparan jaringan biologis terhadap *low level laser light* (cahaya koheren) atau *light emitting diode* (LED; cahaya non-koheren), mengarah pada modulasi fungsi seluler, seperti proliferasi dan migrasi, yang mengakibatkan regenerasi jaringan. Radiasi monokromatik dalam rentang tampak dan inframerah, mempertahankan MMP, meningkatkan fungsi mitokondria, meningkatkan sintesis adenosin trifosfat, dan konsumsi O₂, yang mengarah pada jalur regenerasi sel. Repigmentasi terjadi akibat induksi (a) diferensiasi sel punca melanosit; (b) migrasi melanoblas selubung akar luar yang belum matur; (c) melanogenesis dan migrasi melanoblas selubung akar luar; dan (d) migrasi dan proliferasi melanosit perilesi.⁶⁸

Laser CO₂

Sudut pandang lain dari perawatan laser adalah ablasi. Pengobatan tradisional juga dapat dikombinasikan dengan jenis laser ablatif untuk meningkatkan penyerapan perawatan. Efek menguntungkan laser CO₂ fraksional dipostulasikan pada pelepasan epidermis yang melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan di mana berperan sebagai mitogen untuk melanogenesis, dari melanosit normal di jaringan sekitar yang mengakibatkan peningkatan pigmentasi keseluruhan.^{43,66} Selain itu laser CO₂ fraksional melalui fototermolisis dapat menurunkan ketebalan permukaan kulit sehingga meningkatkan penyerapan perawatan topikal dan juga meningkatkan efektivitas pengobatan NB-UVB.⁶⁶ Laser CO₂ fraksional telah berhasil digunakan untuk mengobati PIH dengan dan tanpa terapi topikal tambahan. Menurut Siadat, dkk lebih dari 50% repigmentasi terjadi setelah pemberian 6 sesi laser CO₂ fraksional 10600-nm yang dikombinasi topikal latanoprost. Namun, perawatan harus lebih hati-hati pada fototipe kulit yang lebih gelap, karena laser CO₂ telah dilaporkan menyebabkan dispigmentasi hingga 40-60% kasus.⁶²

Stem Cell

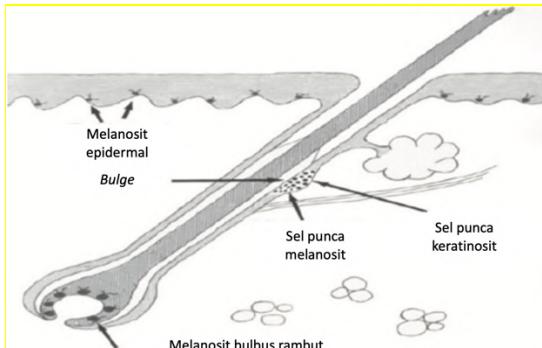
Sel punca adalah sel induk dari tubuh manusia yang dapat membelah untuk menghasilkan salinannya sendiri serta jenis sel lainnya. Sel ini dapat ditemukan di

berbagai bagian tubuh manusia pada setiap tahap perkembangan, dari embrio hingga dewasa. Karena sel punca bersifat pluripoten, maka berpotensi digunakan untuk memperbaiki dan mengganti jaringan manusia yang rusak.⁶⁹

Epidermis manusia telah diproduksi secara *in vitro* dari sel punca epidermal matur donor yang dapat digunakan sebagai terapi sel. Melanosit berhasil dihasilkan dari sel punca embrionik manusia. Pendekatan ini melibatkan pertumbuhan sel punca dengan kontrol hati-hati sambil mengarahkannya ke sinyal kimia spesifik untuk mendorong pembentukan melanosit dalam embrio yang sedang berkembang. Namun masih belum mungkin menghasilkan berbagai tahap perkembangan melanosit termasuk prekursor matur, berfungsi penuh, dan imatur.⁶⁹

Di kulit terdapat beberapa sumber sel punca yaitu; sel punca epidermal, sel punca folikel rambut, sel punca pada kelenjar sebasea dan kelenjar keringat, serta sel punca mesenkim. Sel punca folikel rambut merupakan cadangan sel melanosit imatur yang akan mengalami diferensiasi terminal sehingga terjadi repigmentasi. Seiring dengan perkembangan biologi molekuler, penelitian-penelitian saat ini berfokus pada *melanocyte stem cell* folikel rambut.²³

Melanosit muncul pada awal tahap anagen di mana secara efektif berkembang. Sepanjang katagen, terjadi apoptosis melanosit. Melanosit hilang dalam folikel rambut pada fase telogen sampai melanogenesis dimulai kembali pada tahap anagen berikutnya. Mengingat siklus regeneratif melanogenesis ini, keberadaan sel punca untuk melanosit folikel telah direkomendasikan selama 10 tahun. Aktivasi sel punca di folikel rambut dan epidermis interfolikular (yang dapat lolos dari mekanisme destruksi imun karena tidak mengekspresikan penanda diferensiasi melanosit), dapat menjadi melanosit terdiferensiasi untuk repigmentasi.⁶⁹



Gambar 35. Sel punca folikel rambut
(Dikutip dari kepustakaan no.23)

DOPA *negative inactive melanocytes* pada selubung luar akar rambut dan di *bulge* folikel rambut tidak berbeda dengan melanosit di sekitar keratinosit. Dalam kondisi normal sel melanosit ini tidak menghasilkan melanin, tetapi dapat menjadi aktif bila distimulasi oleh radiasi UV dan dermabrasi. Sel melanosit yang tidak aktif ini yang akan mengalami diferensiasi dan migrasi ke atas sepanjang permukaan akar rambut menuju epidermis dan selanjutnya menyebar secara radial sehingga terjadi repigmentasi.²³

Terapi sel punca menawarkan manfaat potensial seperti memperlambat atau menghentikan kerusakan lebih lanjut yang disebabkan oleh penyakit, atau membalikkan efek penyakit, seperti pada vitiligo, dimana terapi ini digunakan untuk meregenerasi melanosit dan untuk memperbaiki sistem kekebalan yang menyimpang.⁶⁹

Beda

Konsep umum pencangkokan epidermis telah dianggap sebagai pengobatan untuk area diskromik pada kulit sejak tahun 1970-an. Teknik bedah melibatkan transfer melanosit dan keratinosit dari tempat yang tidak terlibat ke daerah yang terkena.⁶

Terapi bedah diindikasikan pada pasien dengan vitiligo stabil yang tidak respon terhadap terapi medis atau yang menyebabkan stres psikologis yang berat. Terapi ini dapat juga dilakukan pada pasien dengan leukoderma karena luka bakar, *piebaldism*, *inactive discoid lupus erythematosus* dan penyakit lain yang menyebabkan depigmentasi permanen.⁷⁰

Tindakan bedah dapat dibagi menjadi dua teknik dasar yaitu pencangkokan jaringan yang meliputi *punch graft*, *suction blister*, *split thickness skin grafting* dan cangkok selular dengan atau tanpa pemberian melanosit.⁷⁰

Pencangkokan Jaringan

Pencangkokan jaringan yaitu epidermis normal yang kaya melanosit, baik secara terpisah maupun dengan jaringan dermis dicangkokkan pada daerah yang mengalami depigmentasi.⁷⁰

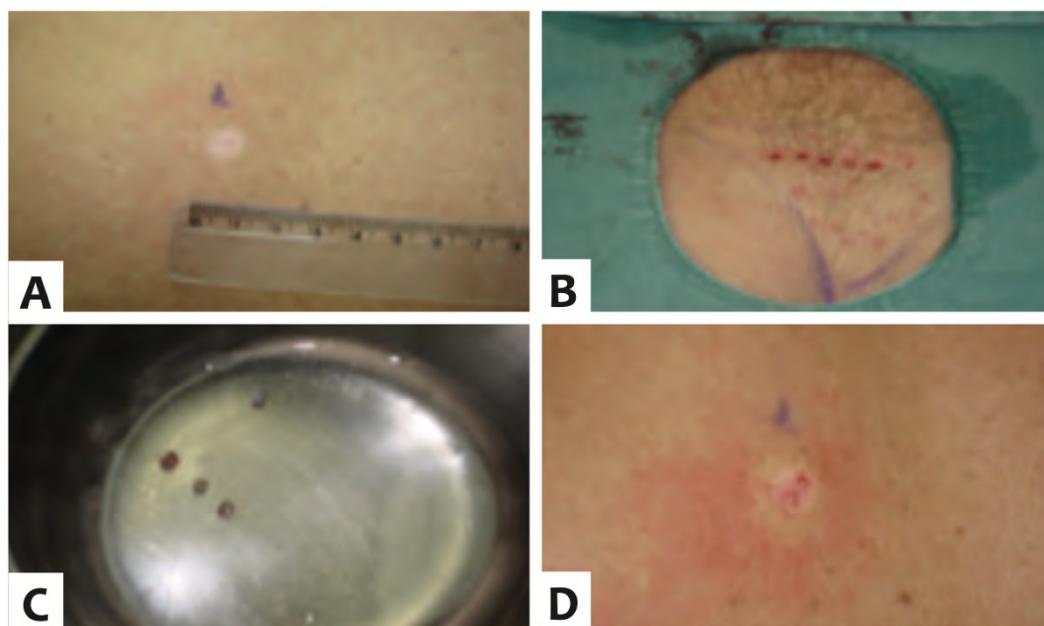
Punch Graft

Istilah *punch graft* digunakan ketika *punches* kecil berukuran 1 mm, atau *punches* yang lebih besar dari 1,5-2 mm digunakan. Area resipien dilakukan *punched out* pada atau sangat dekat dengan batas lesi untuk meminimalkan kemungkinan berkembangnya celah akromik, pada jarak 5-8 mm satu sama lain dan pada kedalaman 2-3 mm. *Full-thickness punch graft* dipanen sangat dekat satu sama lain dari tempat donor (gluteal/paha atas), menggunakan biopsi *punch* yang berukuran sama dengan resipien. Cangkok dimasukkan ke dalam area resipien dan hemostasis dicapai dengan menggunakan kasa yang telah direndam cairan saline dan ditekan di atas area tersebut, kemudian diamankan menggunakan *Steri-strip*® atau perban kompresi.⁷¹

Boersmadkk, dkk, melakukan penelitian pada 23 pasien dengan 36 lesi. Repigmentasi 80-99% terjadi pada 14 lesi, repigmentasi 50-80% pada 10 lesi dan repigmentasi 0-50% pada 12 lesi. Tingkat repigmentasi > 80% umumnya tidak tercapai sebelum 6 bulan setelah pencangkokan. Falabella, dkk, melaporkan komplikasi tindakan ini adalah kurangnya pencampuran dan pencocokan warna dengan kulit normal di sekitarnya.⁷¹

Teknik ini paling mudah dan murah serta dapat dilakukan pada semua daerah selain puting dan sudut bibir dimana kontraksi otot dapat mengganggu penyerapan *graft*. Teknik ini juga dapat dilakukan pada daerah yang sulit untuk diobati seperti jari-jari, telapak tangan dan kaki.⁸ Kekurangannya, teknik ini tidak dapat digunakan pada lesi vitiligo yang luas dimana pigmentasi yang seragam tidak

selalu dapat dicapai. Kekurangan penting lainnya adalah lepasnya cangkokan serta munculnya *cobblestoning* dan *polka dot appearance*.⁷⁰



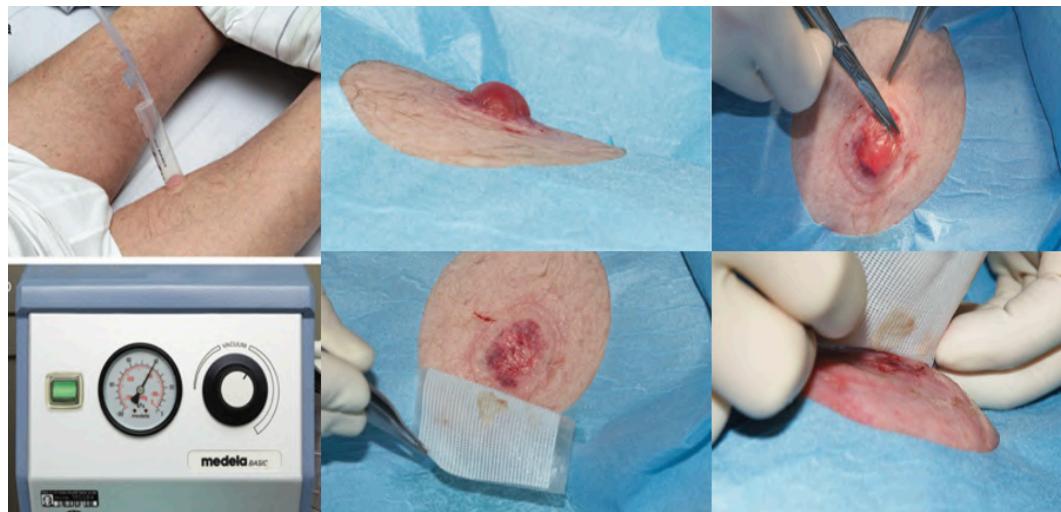
Gambar 36. *Punch grafting.* **A.** Lesi akromik, tidak tampak perbaikan setelah perawatan klinis; **B.** Pengambilan cangkok dari area donor; **C.** hasil cangkok jaringan; **D.** Pencangkokan ke area resipien. (Dikutip dari kepublikan no.72)

Suction Blister

Teknik pencangkokan epidermis ini merupakan isolasi epidermis yang pertama kali digunakan untuk menutup area akromik dan area granulasi akibat luka bakar. *Suction Blister* merupakan teknik pencangkokan kulit atau epidermal diambil dari atap bula yang dibuat dengan menggunakan tekanan negatif sekitar 300-500 mmHg pada kulit normal yang kemudian ditempelkan pada lesi akromik yang telah disiapkan dengan dermabrasi atau laser ablatif atau nitrogen cair. Teknik *suction blister* ditemukan pertama kali oleh Kiistala dan Mustakallio pada tahun 1964. Penelitian tersebut dilakukan karena prosedur sebelumnya menggunakan bahan kimia dan teknik bedah belum dapat menghasilkan pemisahan epidermis yang sempurna. Penelitian selanjutnya menggunakan mikroskop cahaya, mikroskop elektron dan pemeriksaan histokimia membuktikan bahwa *suction blister* menghasilkan pemisahan lapisan basal epidermis dari dermis tepat pada *dermo-epidermal junction* dengan sempurna tanpa kerusakan. Prosedur ini telah

dikembangkan *in vivo* seperti untuk penyembuhan luka, penelitian farmakokinetik, transplantasi kulit dan analisa mediator inflamasi.⁷³

Tindakan ini dapat dipertimbangkan jika terapi non-bedah memberikan respon repigmentasi kurang memuaskan. Beberapa penyakit yang dapat diterapi dengan tindakan ini antara lain lesi akromik setelah dermabiasi, vitiligo, luka bakar, IGH, piebaldism dan nevus depigmentosus.⁷³



Gambar 37. Suction blister. Perangkat *suction* terhubung ke sputum dengan tekanan 300-350 mmHg yang ditempelkan pada kulit selama 1,5-2 jam. Atap lepuh dilepas dengan gunting bedah, sel epitel diambil menggunakan kassa kemudian ditransfer dan ditempelkan ke area resipien. (Dikutip dari kepustakaan no.74)

Gupta dan Kumar melaporkan serangkaian kasus dari 10 remaja berusia antara 11-19 tahun yang memiliki vitiligo stabil atau bercak residual vitiligo generalisata, dilaporkan 13 dari 15 bercak pada 8 dari 10 pasien menunjukkan repigmentasi >75%. Awalnya, kecocokan warna kurang baik, tetapi setelah 3–6 bulan masa tindak lanjut, semua lesi menunjukkan kecocokan warna yang baik–sangat baik dengan kulit di sekitarnya. Tidak ada komplikasi yang dicatat di area donor atau resipien. Li, dkk, melaporkan sebuah tinjauan retrospektif dari 1.100 pasien dengan vitiligo stabil. Sebanyak 227 pasien mencapai repigmentasi lengkap dan 568 mencapai >50% repigmentasi, dengan tingkat keberhasilan keseluruhan 72,3%. Hanya 43 pasien yang tidak menunjukkan repigmentasi setelah perawatan. Lesi di wajah, leher, dan anggota badan merespon lebih baik daripada di lokasi lain. Tidak ada komplikasi serius, seperti infeksi atau jaringan parut, yang diamati di lokasi resipien maupun donor.⁷¹

Split-Thickness Skin Graft

Metode ini menggunakan cangkok epidermis bersama dengan sebagian dermis yang diambil paling sering dari daerah gluteal atau paha. Tindakan cangkok area donor dapat menggunakan pisau Humby atau Zimmer® dermatom listrik. Area resipien dapat dipersiapkan dengan menggunakan dermabrasi atau laser ablatif.⁷¹

Kahn dan Cohen melakukan 17 prosedur pada 12 pasien dengan vitiligo stabil, dimana 10 prosedur menghasilkan repigmentasi 100% dan pada pasien lain repigmentasi diperkirakan berkisar antara 95% – 99%. Dua dari prosedur menghasilkan repigmentasi yang diperkirakan masing-masing 50% dan 75%.⁷¹

Keuntungan dari *split thickness skin grafting* adalah bahwa pigmentasi langsung dapat mencakup daerah yang lebih luas dalam periode waktu yang singkat dibandingkan dengan teknik lain. Daerah yang sulit seperti kelopak mata, kantus medial mata, areola, puting, dan daerah genital dapat diterapi dengan mudah. Pigmentasi yang dihasilkan seragam dan *cobblestoning* yang umum ditemukan pada *punch grafting* tidak terlihat. Kekurangannya adalah hiperpigmentasi yang lama biasa terlihat. Teknik ini membutuhkan keterampilan operator untuk mendapatkan cangkok kulit yang translusens. Jika operator kurang terlatih, donor yang diambil tidak cukup tipis, kulit donor banyak yang terbuang dan akan menyisakan parut pada penyembuhan luka donor.⁷⁰

Pencangkokan Sel

Pencangkokan selular yaitu sel-sel epidermis normal yang mengandung melanosit maupun hanya melanosit yang telah dipisahkan dari komponen epidermal lainnya, dipisahkan dari jaringan donor, selanjutnya baik tanpa pembangkitan di laboratorium maupun dibiakkan terlebih dahulu, dicangkokkan pada daerah yang mengalami depigmentasi.⁷⁰

Kultur

Persiapan suspensi seluler adalah langkah pertama. Sampel kecil dari area donor diambil menggunakan shaved biopsi kulit dengan ukuran hingga sepersepuluh dari ukuran area resipien. Kemudian diinkubasi dan sel-sel dipisahkan secara mekanis menggunakan larutan asam tripsin-tilendiamin tetra-asetat dan

disentrifugasi untuk mendapatkan suspensi sel epidermis, yang akan ditanam ke dalam tempat. Persentase repigmentasi yang dilaporkan dengan teknik kultur berkisar antara 75-84% pada pasien dengan vitiligo fokal atau vitiligo stabil dan 30-54% pada mereka dengan vitiligo generalisata.⁷¹

Cangkok melanosit dengan kultur / pembiakan memiliki kelebihan dapat diterapkan pada lesi vitiligo yang luas dengan menggunakan donor yang berukuran sangat kecil. Kekurangannya teknik ini memerlukan biaya yang besar, waktu yang lama, alat-alat laboratorium yang lebih canggih dan tenaga terampil di bidang pembiakan sel. Dibandingkan dengan cangkok melanosit tanpa pembiakan, repigmentasi cangkok melanosit dengan pembiakan ternyata berjalan lebih lambat.⁷⁰

Non-Kultur

Prosedur transplantasi melanosit-keratinosit autologus (MKTP) adalah salah satu teknik pencangkukan seluler yang paling sederhana dan tanpa memerlukan kultur / pembiakan.⁷⁵ Beberapa kondisi kelainan hipopigmentasi kulit yang diinduksi autoimun menyebabkan stres seluler melanosit lokal, menghasilkan depigmentasi kulit yang progresif.⁶

Teknik pencangkukan seluler ini menawarkan keuntungan unik dibandingkan intervensi bedah lainnya dengan efek samping yang lebih sedikit, efektif untuk memulihkan pigmentasi kulit, seperti pada luka bakar, vitiligo yang stabil dan pasien leukoderma lainnya (nevus depigmentosus dan piebaldisme) yang tidak responsif terhadap pengobatan medis dan/atau fototerapi.⁷⁶ Meskipun sebagian besar repigmentasi MKTP terjadi dalam 6 bulan pertama, pigmentasi tambahan dapat berkembang dan bertahan hingga 72 bulan. Ada kemungkinan bahwa repigmentasi jangka panjang ini masih dapat ditingkatkan melalui penggunaan pengobatan ajuvan (sebelum dan/atau setelah MKTP) dan dengan menyesuaikan konsentrasi melanosit yang layak dalam suspensi sel.⁷⁷

Prosedur MKTP menawarkan tingkat repigmentasi 50% - 100% dengan rasio donor ke resipien 1:3 hingga 1:10 tanpa memerlukan fasilitas kultur jaringan dan pencocokan warna yang sangat baik di sebagian besar kasus. Sejak deskripsi pertamanya oleh Gauthier dan Sur leve-Bazeille pada tahun 1992, teknik

pencangkokan seluler berkembang selama bertahun-tahun dengan berbagai modifikasi yang menyederhanakannya dan meningkatkan hasilnya. Respon terhadap MKTP secara umum dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti teknik bedah dan pemilihan pasien yang tepat adalah poin penting, serta keterampilan teknis yang baik.⁷⁵ Prosedur pengobatan ini menarik karena waktu prosedur yang singkat dan perawatan selanjutnya dapat dilakukan melalui rawat jalan, serta efektif pada anak-anak, dewasa, dan semua fototipe kulit.⁷⁶

Tindakan ini melibatkan pengambilan kulit donor, pencernaan enzimatik kulit dengan tripsin, pembuatan suspensi sel dari potongan epidermis, dan penerapan suspensi sel ke daerah yang terkena.⁶ Ada beberapa teori mekanisme repigmentasi pasca tindakan bedah yang diusulkan, yaitu: (1) trauma dan proses penyembuhan akan mengaktifasi melanosit di stratum basalis untuk berproliferasi dan diferensiasi, hal ini merupakan proses fisiologis untuk homeostasis melanosit. Faktor pertumbuhan seperti bFGF dan *keratinocyte growth factor* (KGF) juga berperan dalam aktivasi melanosit; (2) proses repigmentasi paska tindakan akan menyebabkan perubahan pada perbatasan dermo-epidermal dan peningkatan heparanase *post-grafting*. Heparanase ini akan menyebabkan pengurangan konsentrasi heparan sulfat pada perbatasan dermo-epidermal yang menginduksi perpindahan *promelanogenic heparin-binding growth factor* seperti *hepatocyte growth factor* dan *fibroblast growth factor* dari dermis ke sel melanosit; (3) MMP2 yang berperan dalam proses penyembuhan luka, juga menyebabkan migrasi melanoblast; dan (4) penurunan fungsi dari *adhesion molecule e-cadherin* menyebabkan pelebaran *epidermal intercellular spaces* pada saat penyembuhan luka akan mempermudah migrasi melanosit.²³

Sampel kulit ultra tipis sekitar seperlima ukuran area resipien diambil dengan pisau dermatom (dari bokong atau paha), dan diinkubasi dalam larutan tripsin-*ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) 0,25%. Langkah ini diikuti dengan pemisahan epidermis dari dermis dan pembuangan dermis. Untuk memudahkan preparasi suspensi sel, lembaran epidermis dipecah menjadi beberapa bagian kecil menggunakan forsep Adson. Potongan epidermis kecil kemudian dipindahkan ke tabung reaksi 15 ml, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 2.000 rpm selama

5 menit, menghasilkan pembentukan suspensi sel di bagian bawah tabung. Area resipien bisa dilakukan dermabiasi sampai terlihat titik-titik perdarahan. Suspensi sel kemudian diaplikasikan pada permukaan dermabiasi menggunakan sputit 1 ml. Lembaran kolagen kering (Fibracol® Plus; Systagenix Wound Management Ltd., North Yorkshire, Inggris) digunakan untuk menutupi luka, yang kemudian ditutup dengan kasa vaselin dan kasa kering. Pembalut dilepas setelah 4-5 hari untuk wajah, dan setelah satu minggu untuk ekstremitas atas dan bawah. Pasien diberikan antibiotik selama minimal 7 hari setelah prosedur.⁷⁶

Teknik persiapan area resipien, termasuk dermabiasi dan laser resurfacing, saat ini sering digunakan. Penggunaan dermabiasi lebih ekonomis, menyebabkan lebih sedikit kerusakan termal, melepaskan lebih sedikit sitokin, dan menginduksi lebih sedikit peradangan dibandingkan dengan laser. Namun, laser resurfacing adalah opsi untuk area yang sulit, seperti kelopak mata, aksila, dan genital.⁷⁶



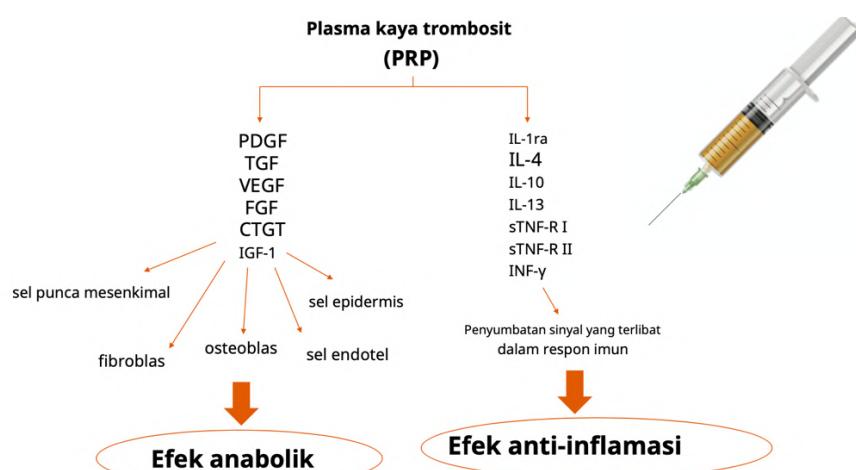
Gambar 38. Vitiligo segmental pada wanita usia 17 tahun dengan fototipe kulit V yang diterapi dengan MKTP. **A.** kondisi awal; **B.** Tampak 76-90% repigmentasi pada bulan ke-10; **C.** Tampak 91-100% repigmentasi pada bulan ke-48. (Dikutip dari kepustakaan no.77)

Prosedur MKTP adalah teknik yang aman dengan komplikasi minimal, termasuk komplikasi jangka pendek dan komplikasi jangka panjang. Komplikasi jangka pendek berupa insiden infeksi yang cukup rendah berkisar pada 5% -16% kasus, eritema persisten yang berlangsung selama beberapa minggu. Komplikasi jangka panjang yang umum adalah ketidakcocokan warna, lesi yang diobati mungkin tampak sedikit lebih gelap atau sedikit lebih terang dari kulit di sekitarnya. Ketidaksesuaian ini membaik setelah 6-8 bulan dalam beberapa penelitian. Paul, dkk menghubungkan ketidakcocokan warna dengan rasio jaringan donor ke resipien. Hiperpigmentasi terjadi dalam kasus dimana area donor yang lebih besar

(<1:5 rasio) dipanen sementara hipopigmentasi terjadi dimana rasio donor untuk resipien lebih dari 1:10.⁷⁵

Platelet Rich Plasma

Dalam dekade terakhir, penggunaan *platelet rich plasma* (PRP) semakin diminati sebagai teknik potensial yang efektif dalam pengobatan beberapa penyakit dermatologis, termasuk vitiligo. PRP adalah peningkatan konsentrasi trombosit autologus yang tersuspensi dalam sejumlah kecil plasma, setelah sentrifugasi. Produksi PRP dimulai dengan pengumpulan 10-60 mL darah vena pada hari yang sama dengan tindakan. Sebelum sentrifugasi, antikoagulan biasanya ditambahkan untuk mencegah koagulasi dan sekresi prematur granul alfa. Melalui sekresi granul alfa trombosit, PRP meningkatkan pelepasan faktor pertumbuhan, molekul adhesi dan kemokin, yang berinteraksi dengan lingkungan lokal, mendorong diferensiasi sel, proliferasi dan regenerasi. Faktor pertumbuhan trombosit utama yang disekresikan adalah: *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor* (TGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *connective tissue growth factor* (CTGF) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Biasanya, sekresi aktif dari aktor pertumbuhan ini dimulai dalam 10 menit setelah aktivasi. Selain itu, PRP mempromosikan pelepasan mediator inflamasi dan beberapa modulator. Trombosit dapat melepaskan banyak sitokin anti-inflamasi, seperti antagonis reseptor IL-1 (IL-1ra), reseptor TNF, IL-4, IL-10, IL-13 dan interferon γ .⁷⁸



Gambar 39. Efek PRP pada faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, dan mediator inflamasi.
(Dikutip dari kepustakaan no.78)

Vollono, dkk, mengidentifikasi 6 studi klinis dengan total 253 pasien. Dalam semua laporan, semua pasien yang diobati menunjukkan vitiligo yang stabil, dan peningkatan yang signifikan lebih tinggi pada kelompok PRP selalu diamati dibandingkan dengan kelompok kontrol. Mengenai efek samping, PRP pada pasien vitiligo bermanfaat dan tidak menimbulkan efek samping yang bermakna. Parambath, dkk, membandingkan tingkat repigmentasi yang dicapai dengan transplantasi suspensi sel epidermal non-kultur yang disuspensikan dalam PRP dan transplantasi suspensi sel epidermal non-kultur yang disuspensikan dalam phosphate buffered saline pada 21 pasien dengan vitiligo stabil. Selanjutnya, setelah 1 minggu, pasien melakukan helioterapi selama 15 menit setiap harinya. Setelah 6 bulan masa tindak lanjut, repigmentasi di daerah yang diobati dengan PRP adalah 75,6%, sedangkan di daerah yang tidak diobati dengan PRP 65%. Baru-baru ini, Khattab, dkk melakukan penelitian terhadap 52 pasien dengan vitiligo stabil untuk mengevaluasi kemanjuran pengobatan dengan kombinasi laser excimer dan PRP.¹⁶ Secara khusus, pada kelompok pertama, pasien diobati dengan injeksi PRP intradermal dan laser excimer (PRP setelah laser excimer setiap 3 minggu dengan total enam sesi PRP), sedangkan pada kelompok kedua, pasien hanya diobati dengan laser excimer. Respon yang lebih baik dicapai pada kelompok pertama, juga menurut *vitiligo area scoring index*.⁷⁸

Nyeri di tempat suntikan adalah efek samping utama, namun dapat dihindari dengan penggunaan krim anestesi 45-60 menit sebelum injeksi. Selain itu, untuk menghindari superinfeksi lokal, antibiotik topikal dapat digunakan 3 hari setelah injeksi. Ekimosis pada tempat suntikan dapat terjadi. Kemungkinan penggunaan PRP dalam kombinasi dengan pilihan terapi tradisional dan standarisasi protokol pemrosesan merupakan bidang untuk penelitian kedepan.⁷⁸

Lain-Lain

Kosmetik Kamuflase / Tato Kosmetik

Teknik kamuflase dapat membantu pasien yang tidak mencapai hasil dari terapi dermatologis. Jika hipopigmentasi tidak membaik dengan pengobatan atau perawatan, kamuflase dengan riasan, tato kosmetik atau riasan permanen

merupakan pilihan yang baik. Karena penampilan adalah salah satu faktor penting yang mempengaruhi interaksi sosial, cacat wajah dan cacat tubuh adalah beban psikososial pada pasien yang terkena yang mempengaruhi kepercayaan diri dan tampilan citra tubuh yang buruk. Riasan *airbrush* biasanya digunakan untuk menutupi area besar atau kecil dengan hipopigmentasi atau hiperpigmentasi. Riasan *Dermablend* diciptakan oleh seorang dokter kulit untuk mengatasi masalah kulit yang tidak bisa dilakukan oleh perawatan kulit. Dihidroksiaseton, bahan utama dalam krim tanning kulit telah diusulkan untuk menyamarkan lesi pada pasien vitiligo. Tato dapat digunakan untuk menutupi bintik-bintik hipopigmentasi, disebut sebagai tato kosmetik atau riasan permanen. Pigmen yang digunakan terbuat dari besi oksida, gliserol, dan alkohol.⁷⁹

Herbal

I. Withania somnifera

Withania somnifera adalah satu-satunya ekstrak tumbuhan yang menghasilkan peningkatan aktivitas monofenolase tirosinase. Empat senyawa yang biasanya ada dalam ekstrak tumbuhan, yaitu kumarin, quercetin, withaferin dan winthanone. Ekstrak *Withania somnifera* dan bahan aktifnya withaferin sangat mempengaruhi aktivitas distribusi melanin yang bergantung dosis dan efeknya cukup signifikan secara fisiologis.⁸⁰

II. Pyrostegia venusta

Pyrostegia venusta adalah pohon anggur *neotropical evergreen* yang tersebar luas di Brasil. Dikenal sebagai ‘*flame vine*’ atau ‘*cipó-de-são-joão*’, spesies ini dibudidayakan karena karakteristik hiasnya yang luar biasa dan karena sifat terapeutiknya yang penting. Daun dan batang *P. venusta* digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai tonik atau agen anti diare, sedangkan bunganya digunakan dalam pengobatan leukoderma dan vitiligo. Ekstrak bunga dan akar *P. venusta* mengandung sejumlah besar fitokimia dengan sifat antioksidan yang dapat bertindak sebagai penghambat atau *scavengers* radikal bebas. Meskipun studi praklinis dengan jelas menunjukkan aktivitas anti inflamasi dan hiperpigmentasi *P. venusta*, pertanyaan tentang *in vivo* kemanjurannya masih belum jelas. Faktanya,

banyak stimulator melanogenesis lain yang ditemukan dalam studi *in vitro* gagal menunjukkan kemanjuran *in vivo*, kemungkinan karena tidak dapat mencapai sel kulit bagian luar dari dalam akibat penghalang stratum korneum, untuk itu masih butuh penelitian lebih lanjut.⁸⁰

III. *Polypodium leucotomos*

Ekstrak pakis tropis *Polypodium leucotomos* memiliki khasiat yang bermanfaat pada lesi vitiligo. *Polypodium leucotomos* berasal dari hutan hujan Honduras tetapi juga dapat ditemukan di seluruh daerah tropis Amerika Selatan dan di beberapa bagian Amerika Latin dan Karibia. Di Brasil, nama umumnya adalah 'samambaia'; di Meksiko dan negara tropis berbahasa Spanyol lainnya, tanaman ini dikenal sebagai 'calaguala.' Beberapa studi klinis telah menunjukkan efek signifikan dari pakis ini pada vitiligo di wajah. Peserta diberi tablet 250 mg tiga kali sehari dalam kombinasi dengan NB-UVB, dua kali seminggu selama enam bulan. Repigmentasi lebih tampak pada orang dengan kulit lebih terang – Fitzpatrick tipe II dan III. Mekanisme kerja ekstrak *Polypodium leucotomos* cukup kompleks dan dapat diringkas menjadi poin-poin utama sebagai berikut:⁸⁰

- Bertindak sebagai *scavenger* untuk membersihkan radikal bebas dan spesies oksigen reaktif
- Menghambat deplesi sel Langerhans
- Mengurangi jumlah sel yang terbakar sinar matahari
- Melindungi DNA dengan menghambat pembentukan dimer siklobutana pirimidin (sel penyebab kanker) yang diinduksi oleh radiasi UVB.

Ekstrak *Polypodium leucotomos* dipasarkan sebagai suplemen makanan di banyak negara dengan nama yang berbeda, seperti Heliocare®, Calaguala dan lainnya. Dosis yang dianjurkan yaitu kapsul Calaguala 500 mg sebanyak 2-3 kapsul dua kali sehari. Sampai saat ini, *Polypodium leucotomos* telah menunjukkan profil keamanan yang luar biasa, tetapi belum diuji secara klinis pada pasien kurang dari 18 tahun dan pada wanita hamil atau menyusui.⁸⁰

Seperti obat konvensional, obat tradisional juga dapat menimbulkan efek samping dan memicu reaksi alergi. Yang perlu diperhatikan adalah jangan

menggunakan obat tradisional sebagai pengganti pengobatan konvensional, atau sebagai alasan untuk menunda kunjungan ke dokter kulit.⁸⁰

Tabel 2. Lampiran terapi medikamentosa untuk lesi hipopigmentas kulit

Medikamentosa	Dosis Penggunaan	Nama Dagang	Ketersediaan di Indonesia
Inhibitor Kalsineurin Topikal	Krim / salep digunakan 2x/hari selama ±6 bulan, setelah terkendali dapat digunakan sebanyak 2x/minggu sebagai dosis pemeliharaan	Takrolimus: salep Protopic 0,03% dan 0,1% Pimekrolimus: krim Elidel 1%	Tersedia
α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH)	Maksimal dosis harian: 0,16 mg/kg/hari sub kutis	Scenesse 16 mg/implan	Belum tersedia
Prostaglandin Analog	Solusio bimatoprost digunakan 2x/hari selama minimal 3 bulan Gel PGE2 digunakan 2x/hari selama 6 bulan	Solusio Lumigan 0,03% diprostone gel 0,5mg	Tersedia
Inhibitor Fosfodiesterase tipe 4	Salep Crisaborole 2% digunakan 2x/hari Apremilast 30mg / 12 jam per oral	Crisaborole: salep Eucrisa 2% Apremilast: Otezla 30 mg	Sediaan oral belum tersedia
Kalsipotriol	Salep kalsipotriol digunakan 2x/hari atau malam hari, keesokan hari berjemur selama 10 menit, maksimal 100 gr/minggu	Salep Daivonex (calcipotriol 50 mcg/g)	Tersedia
Kortikosteroid	Digunakan 1-2x/hari, pengobatan dihentikan jika tidak ada perbaikan setelah 2 bulan	Krim dan salep Mofacort 0,1% krim dan salep Elocon 0,1%	Tersedia
Inhibitor Janus Kinase	Tablet tofacitinib (5 mg, 10 mg) / 12 jam per oral dan tab lepas lambat (11 mg) / 24 jam per oral Krim ruxolitinib digunakan 2x/hari selama 20 minggu	Tofacitinib: tablet Xeljans 5 mg / 10 mg, tablet lepas lambat 11 mg Ruxolitinib: Opzelura 1,5%	Belum tersedia
Pseudokatalase	dDgunakan 2x/hari	Gel Vitix	Belum tersedia

BAB III

KESIMPULAN

Lesi kulit hipopigmentasi dapat terjadi secara kongenital, karena autoimun, infeksi, penyebab mekanis atau inflamasi, atau bersifat idiopatik. Pendekatan sistematis untuk gangguan hipopigmentasi didapat membantu memandu klinisi dalam mengidentifikasi kemungkinan penyebab yang mendasari. Pasien sering merasa khawatir dengan adanya bercak putih dan kemungkinan keterkaitannya dengan penyakit lain. Diagnosis seringkali ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik yang menyeluruh.

Penting untuk diingat bahwa banyak dari penyakit diskromia dapat bertahan lama dan dapat menimbulkan gangguan fisik serta psikologis yang serius bagi pasien, terutama mereka yang memiliki warna kulit lebih gelap. Namun penelitian dermatologis selama 50 tahun terakhir telah memungkinkan pemahaman dan pengobatan yang lebih baik dari penyakit-penyakit ini, dengan identifikasi yang benar terhadap penyebab utama hipopigmentasi atau depigmentasi maka dapat dilakukan penanganan kondisi secara memadai dengan berbagai terapi. Terkadang dibutuhkan kombinasi beberapa terapi untuk hasil yang lebih maksimal. Aspek psikososial pasien juga merupakan bagian integral penting dari manajemen. Kerjasama dan komunikasi yang baik antara dokter, pasien, dan keluarga sangat penting. Diagnosis dini dan manajemen yang tepat dapat mengurangi beban penyakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Halder RM, Ms ARH. General Recommendations for All Pigmentary Disorders Hypopigmentation or Depigmentation [Internet]. Conn's Current Therapy 2021. Elsevier; 2021. 1067–1069 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-79006-2.00247-0>
2. Madireddy S, Crane J. Hypopigmented Macules [Internet]. StatPearls. 2021. [cited 9 October 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563245/>
3. Habif TP, Campbell JL, Chapman MS, Dinulos JG, Zug KA. Light-related diseases and disorders of pigmentation. *Ski Dis.* 2011;400–23.
4. Kumarasinghe P, Uprety S, Sarkar R. Hypopigmentary disorders in Asian patients. *Pigment Int.* 2017;4(1):13.
5. Hill JP, Batchelor JM. An approach to hypopigmentation. *BMJ.* 2017;356:1–6.
6. Carney BC, McKesey JP, Rosenthal DS, Shupp JW. Treatment strategies for hypopigmentation in the context of burn hypertrophic scars. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2018;6(1):1–9.
7. Busch KH, Bender R, Walezko N, Aziz H, Altintas MA, Aust MC. Combination of medical needling and non-cultured autologous skin cell transplantation (ReNovaCell) for repigmentation of hypopigmented burn scars. *Burns [Internet].* 2016;42(7):1556–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2016.04.009>
8. Ostrowski SM, Fisher DE. Pigmentation and Melanocyte Biology. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (editor). *Fitzpatrick's Dermatology.* 9th ed. Volume 1. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 328-50.
9. Jacoeb TNA, Siswati AS, Budiyanto A, Triwahyudi D, Sirait SAP, Mawardi P, et al. Pengaruh Sinar Ultra Violet Terhadap Kesehatan Kajian Terhadap Berjemur (Sun Exposures). *Perhimpun Dr Spes Kulit Kelamin Indones.* 2020;1–15.
10. Melyawati, Nilasari H, Sirait SP. Korelasi Klinikopatologis pada Kelainan Kulit Hiperpigmentasi. *Media Dermato-Venereologica Indones* [Internet]. 2014;41(4):170–6. Available from: https://perdoski.or.id/doc/mdvi/fulltext/36/242/11_Tinjauan_Pustaka_2.pdf
11. Zahruddin A. Penuaan Kulit: Patofisiologi dan Manifestasi Klinis (Skin Aging: Pathophysiology and Clinical Manifestation). *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin [Internet].* 2018;30(3):208–15.
12. Runger TM. Cutaneous Photobiology. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (editor). *Fitzpatrick's Dermatology.* 9th ed. Volume 1. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 265-88.
13. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and biological characterization of skin pigmentation diversity and its consequences on UV impact. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
14. Baumann L, Saghari S. Skin pigmentation and pigmentation disorders. In: Baumann L, Saghari S, Weisberg E (editor). *Cosmetics Dermatology.* 2nd ed. New York: McGraw Hill. 2009. p.98-108.
15. Apriani H. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian melasma pada wanita usia 20-50 tahun di kel. uluale kec. watang pulu kab. sidenreng rappang. *Occup Med.* 2017;53(4):1–127.
16. Patel T, Rodney I, Halder R. Disorders of hypopigmentation and depigmentation. In: Vashi N, Maibach H (editor). *Dermatoanthropology of Ethnic Skin and Hair.*

- San Francisco: Springer. 2017. p.215–31.
17. Soni B, Raghavendra K, Yadav D, Kumawat P, Singhal A. A clinico-epidemiological study of hypopigmented and depigmented lesions in children and adolescent age group in Hadoti region (South East Rajasthan). *Indian J Paediatr Dermatology*. 2017;18(1):9.
 18. Khunger N, Neema S. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. *Dermoscopy Darker Ski*. 2018;35–35.
 19. Saleem MD, Oussedik E, Picardo M, Schoch JJ. Acquired disorders with hypopigmentation: A clinical approach to diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(5):1233-1250.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.070>
 20. Jung HM, Kim H, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Treatment of laser therapy-induced punctate leukoderma using a 308-nm excimer laser. *Ann Dermatol*. 2017;29(5):630–2.
 21. Vachiramon V, Thadanipon K. Postinflammatory hypopigmentation. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(7):708–14.
 22. Awad SS, Abdel Aziz RTA, Mohammed SS. Management of resistant halo nevi. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2019;21(2):118–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1469772>
 23. Suryawati N, Praharsini I. The Mechanism of Repigmentation and The Role of Melanocyte Stem Cell Hair Follicles in Vitiligo. *Intisari Sains Medis*. 2018;9(1):1–5.
 24. M. Hayashi, Suzuki T. Albinism and Other Genetic Disorders of Pigmentation. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (editor). *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. Volume 1. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.1309-29.
 25. Massaki ABMN, Fabi SG, Fitzpatrick R. Repigmentation of hypopigmented scars using an erbium-doped 1,550-nm fractionated laser and topical bimatoprost. *Dermatologic Surg*. 2012;38(7 PART 1):995–1001.
 26. Yazdanian N, Mozafarpoor S, Goodarzi A. Phosphodiesterase inhibitors and prostaglandin analogues in dermatology: A comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):0–2.
 27. Xin XJ, Zou J, Zou T, Shang H, Sun LY. A Newly Authenticated Compound from Traditional Chinese Medicine Decoction Induces Melanogenesis in B16-F10 Cells by Increasing Tyrosinase Activity. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2018;2018.
 28. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postep Dermatolgi i Alergol*. 2013;30(3):165–9.
 29. Shah S, Ginat DT. Calcineurin inhibitors. *Neuroimaging Pharmacopoeia*. 2015;(258474):177–87.
 30. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *AAFP*. 2017;96(12):1-8.
 31. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2019;155(8):929–38.
 32. Brown AE, Qiu CC, Drozd B, Sklover LR, Vickers CM, Hsu S. The color of skin: white diseases of the skin, nails, and mucosa. *Clin Dermatol*. 2019;37(5):561–79.
 33. Safarini OA, Patel J. Calcineurin Inhibitors. *NCBI*. 2021:1–3.
 34. Singh M, Mukhopadhyay K. Alpha-melanocyte stimulating hormone: An

- emerging anti-inflammatory antimicrobial peptide. *Biomed Res Int.* 2014;1-11.
- 35. Habbema L, Halk AB, Neumann M, Bergman W. Risks of unregulated use of alpha-melanocyte-stimulating hormone analogues: a review. *Int J Dermatol.* 2017;56(10):975–80.
 - 36. Yuan S, Yu B, Liu HM. New drug approvals for 2019: Synthesis and clinical applications. *Eur J Med Chem.* 2020;205:1-35.
 - 37. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, Ortonne JP, Lim HW. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatology.* 2013;149(1):68–73.
 - 38. Afamelanotide [Internet]. Drugbank. 2021. [cited 9 October 2021]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04931>
 - 39. Bartenwerffer WV, Siebenhaar G, Hunzelmann N. Pseudoleucoderma after injections of afamelanotide in a patient with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(5):578–606.
 - 40. Afamelanotide (Rx) [Internet]. Medscape. 2021. [cited 9 October 2021]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/scenesse-afamelanotide-1000322>
 - 41. Fukaya S, Kamata M, Kasanuki T, Yokobori M, Takeoka S, Hayashi K, et al. Open-label pilot study to evaluate the effectiveness of topical bimatoprost on rhododendrol-induced refractory leukoderma. *J Dermatol.* 2018;45(11):1283–8.
 - 42. Malathi M, Thappa D. Topical therapy in vitiligo: What is new? *Pigment Int.* 2016;3(1):1.
 - 43. Siadat AH, Rezaei R, Asilian A, Abtahi-Naeini B, Rakhshanpour M, Raei M, et al. Repigmentation of hypopigmented scars using combination of fractionated carbon dioxide laser with topical latanoprost vs. fractionated carbon dioxide laser alone. *Indian J Dermatol.* 2015;60(4):364–8.
 - 44. Abhijeet K, Jha, Rashmi Sarkar1, Uday K, Udayan PKR, Jha AK, Chaudhary RKP. Bimatoprost in Dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:224–8.
 - 45. Xi M, Gerriets V. Prostaglandin E2 (Dinoprostone). *StatPearls.* 2021:1-2.
 - 46. Tam I, Kahn JS, Rosmarin D. Repigmentation in a patient with vitiligo on crisaborole 2% ointment. *JAAD Case Reports.* 2021;11:99–101.
 - 47. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):750–8.
 - 48. Diana R, Mulianto N. Modalitas Terapi Topikal Vitiligo. *Cermin Dunia Kedokt.* 2018;45(7):508–13.
 - 49. Juntongjin P. Efficacy of the combined excimer light and topical calcipotriol for acral vitiligo: A randomized double-blind comparative study. *Dermatologic Therapy.* 2021;34:1-7.
 - 50. Saini B, Kumar M, Bandyopadhyay A. Topical corticosteroids induced hyperpigmentation: a case report. *Int J Res Dermatology.* 2019;5(4):889.
 - 51. Harris NA, DiSorbo DM, Nathanson L. Effect of Triamcinolone Acetonide on Tyrosinase Activity in a Human Melanoma Cell Line. *Cancer Res.* 1984;44(5):1752–5.
 - 52. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1-8.
 - 53. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 1 — General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(6):503–15.
 - 54. Battersby C. Tofacitinib cream [Internet]. cfspharmacy. 2020. [cited 12 November 2021]. Available from: <https://www.cfspharmacy.pharmacy/blog/post/tofacitinib->

- cream-for-treatment-of-vitiligo
55. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, *et al.* Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396:110–20.
 56. Tofacitinib drug information[Internet]. uptodate. 2021. [cited 12 November 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tofacitinib-drug-information>
 57. Naini FF, Shooshtari AV, Ebrahimi B, Molaei R. Journal of Research in Pharmacy Practice The effect of pseudocatalase / superoxide dismutase in the treatment of vitiligo : A pilot study. 2012;1(2):77–80.
 58. Huriyah S, Rahardani IY, Danarti R. Pemilihan Terapi Nonbedah Pada Anak dengan Vitiligo. *Media Derm Venereol Indones.* 2012;39(4):186–91.
 59. Rathod DG, Muneer H, Masood S. Phototherapy. *StatPearls.* 2021:1-3.
 60. Shenoi S, Prabhu S. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(6):497–504.
 61. Hassan A, El-Badawi M, Abd-Rabbou F, Gamei M, Moustafa K, Almokadem A. Progressive macular hypomelanosis pathogenesis and treatment: a randomized clinical trial. *J Microsc Ultrastruct.* 2014;2(4):205-16.
 62. Madu PN, Syder N, Elbuluk N. Postinflammatory hypopigmentation: a comprehensive review of treatments. *J Dermatolog Treat.* 2020:1–13.
 63. Anitha B, Hosthota A, Mysore V. Successful treatment of laser induced hypopigmentation with narrowband ultraviolet b targeted phototherapy. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(2):117.
 64. British Association od Dermatologists. Phototherapy [Internet]. 2021. [cited 12 November 2021]. Available from: <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=175&itemtype=document>
 65. Krenitsky A, Ghamrawi RI, Feldman SR. Phototherapy: a Review and Update of Treatment Options in Dermatology. *Curr Dermatol Rep.* 2020;9(1):10–21.
 66. Turan IK. Lasers in the Treatment of Vitiligo. *IntechOpen.* 2019:1-12.
 67. Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Friedman PM, Geronemus RG. The safety and efficacy of the 308-nm excimer laser for pigment correction of hypopigmented scars and striae alba. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):955–60.
 68. Yu S, Lan CCE, Yu HS. Mechanisms of repigmentation induced by photobiomodulation therapy in vitiligo. *Exp Dermatol.* 2019;28(October 2018):10–4.
 69. Zaidi KU. Pluripotent Stem Cell Technology: A Promising Remedy for Hypopigmentation Disorders. *J Stem Cell Res Ther.* 2017;2(5):162–4.
 70. Salim YF, Lestari S. Terapi bedah pada vitiligo. *Maj Kedokt.* 2018;41(2):88-93.
 71. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: An evidence-based review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):57-66.
 72. Dellatorre G, Cafrune FE. Vitiligo surgical treatment. *Surg Cosmet Dermatology.* 2016;8(4):289-93.
 73. Cahyono A, Esa Ilona S, Rieka Sulaikha K, Mochtar Bagian M. Suction Blister Skin Graft. *Cermin Dunia Kedokt* [Internet]. 2018;45(10):778–83. Available from: <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/591>
 74. Angeletti F, Kaufmann R. Suction blister epidermal graft (SBEG) – an easy way to apply this method. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2019;17(4):1-4.
 75. Bassiouny D, Esmat S. Autologous non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation in the treatment of vitiligo: Patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:521–40.
 76. Sritanyarat T, Wongpraparut C, Jansuwan N, Yothachai P, Nuntawisuttiwong N,

- Silpa-archa N. Outcomes of autologous non-cultured melanocyte keratinocyte transplantation in vitiligo and nevus depigmentosus. *J Dermatolog Treat.* 2020;1–6.
77. Silpa-Archa N, Griffith JL, Huggins RH, Henderson MD, Kerr HA, Jacobsen G, *et al.* Long-term follow-up of patients undergoing autologous noncultured melanocyte-keratinocyte transplantation for vitiligo and other leukodermas. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):318–27.
78. Mercuri SR, Vollono L, Paolino G. The usefulness of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vitiligo: State of the art and review. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:1749–55.
79. Bouloc A. Camouflage techniques. In: Draehs Z (editor). *Cosmetic Dermatology.* 2nd ed. Chichester: Wiley Blackwell; 2016. p.186-92.
80. Bungau S, Vesa CM, Abid A, Behl T, Tit DM, Purza AL, *et al.* Withaferin a—a promising phytochemical compound with multiple results in dermatological diseases. *Molecules.* 2021;26(9):1-14.

