

Vitiligo

Rika Lukas¹, Hendra Tarigan Sibero²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
– Rumah Sakit Umum Pusat Moehammad Hoesin, Palembang

²Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
– Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek, Bandar Lampung

Abstrak

Vitiligo merupakan penyakit kulit dan membran mukosa kronis akibat destruksi melanosit, dengan karakteristik makula depigmentasi, mempunyai faktor predisposisi multifaktorial dan faktor pencetus seperti trauma, terbakar matahari, stres, dan penyakit sistemik. Penyebab pasti penyakit ini belum diketahui, tetapi terdapat beberapa teori yang menjelaskan tentang hilangnya melanosit epidermal pada vitiligo. Teori patofisiologi vitiligo yang paling berperan antara lain mekanisme autoimun, sitotoksik, biokimia, oksidan-antioksidan, neural, dan virus. Manifestasi klinis berupa makula amelanotik berwarna putih susu atau seperti kapur, biasanya berbatas tegas dan tepi dapat berlekuk. Klasifikasi vitiligo antara lain segmental, akrofasial, generalisata, dan universal, atau berdasarkan pola daerah yang terkena yaitu jenis fokal, campuran, dan mukosa. Penyakit endokrinopati yang sering ditemukan pada pasien vitiligo antara lain disfungsi tiroid, penyakit hipertiroid lain (penyakit Grave) atau hipotiroid (tiroiditis Hashimoto). Pemeriksaan laboratorium yang membantu dalam membangun diagnosis vitiligo, antara lain kadar *thyroid stimulating hormone*, *anti-nuclear antibody*, dan darah lengkap. Pada pemeriksaan histologi tidak ditemukan melanosit pada lesi kulit. Pengobatan berupa tabir surya, kortikosteroid topikal, imunomodulator topikal, kalsipotriol topikal, pseudokatalase, kortikosteroid sistemik, PUVA, NBUVB, laser excimer, bioskin, laser helium neon, khellin, L-fenilalanin, antioksidan, depigmentasi, *autologous thin thiersch grafting*, *suction blister grafts*, transplantasi kultur melanosit *autologous*, kamuflase, TNF- α , dan imunosupresan sistemik.

Kata kunci: etiologi, pengobatan, vitiligo

Vitiligo

Abstract

Vitiligo is a disease of skin and mucous membranes caused by chronic destruction of melanocytes, characterized by macular depigmentation, has a multifactorial predisposing factors and precipitating factors like trauma, sunburn, stress, and systemic disease. The etiology of this disease is unknown, but there are several theories that explain the loss of epidermal melanocytes in vitiligo. The pathophysiology of vitiligo includes autoimmune mechanism, cytotoxic, biochemical, oxidant-antioxidant, neural, and virus. The clinical manifestation is amelanotic macule that appear chalk or white milk colour, usually well-demarcated, the margin may be scalloped. The classifications are segmental vitiligo, akrofasial, generalized, and universal, or by pattern of involvement as focal, mixed, and the mucosa. Endocrinopathy that is often found in patients with vitiligo include thyroid dysfunction, other hyperthyroid disease (Grave's disease) or hypothyroidism (Hashimoto thyroiditis). Laboratory examinations are helpful, including thyroid stimulating hormone level, anti-nuclear antibody, and complete blood count. Histological examination found no melanocytes in the skin lesions. Treatments are sunscreens, topical corticosteroids, topical immunomodulator, topical calcipotriol, pseudokatalase, systemic corticosteroids, PUVA, NBUVB, excimer laser, bioskin, helium neon laser, khellin, L-phenylalanine, antioxidant, depigmentation, *autologous thin thiersch grafting*, *suction blister grafts*, transplantation of autologous cultured melanocytes, camouflage, TNF- α , and systemic immunosuppressants.

Keywords: etiology, treatment, vitiligo

Korespondensi: dr. Hendra Tarigan Sibero, M. Kes, Sp.KK, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 0822324455554, e-mail hendraikkel@yahoo.co.id

Pendahuluan

Vitiligo ialah penyakit kulit dan membran mukosa kronis yang terjadi akibat destruksi melanosit, dengan karakteristik makula depigmentasi, faktor predisposisi multifaktorial, dan faktor pencetus seperti trauma, terbakar matahari, stres, serta penyakit sistemik. Prevalensi penyakit ini cukup tinggi yaitu kisaran 1% pada populasi di dunia.¹

Vitiligo banyak terjadi pada usia di bawah 20 tahun, tetapi juga dapat terjadi pada usia lanjut. Prevalensi laki-laki dan perempuan adalah sama. Angka kejadian vitiligo di bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pusat Moehammad Hoesin tahun 2011 adalah 29 kasus.¹⁻³

Vitiligo mempunyai beberapa predileksi, antara lain periorifisial, wajah, genital membran mukosa, daerah ekstensor, tangan, dan kaki. Vitiligo generalisata merupakan jenis yang paling banyak ditemukan. Patogenesis pasti belum diketahui, tetapi diduga terjadi gangguan neurogenik simpatetik, stres oksidatif, dan autoimun. Lesi vitiligo dapat terasa gatal dan sering terjadi fenomena Koebner. Penyakit ini biasanya terjadi secara persisten, jarang terjadi repigmentasi spontan, dan mempunyai pola perifolikular. Perjalanan penyakit vitiligo sulit diprediksi dan terdapat respon yang bervariasi terhadap pengobatan.⁴ Sari pustaka ini dibuat untuk menambah pengetahuan terkait patogenesis dan pengobatan vitiligo yang terus berkembang pesat, sehingga diharapkan dapat membantu dalam memahami penyakit vitiligo secara keseluruhan.

Isi

Vitiligo terjadi di seluruh dunia, dengan prevalensi 0,1-2%.¹ Vitiligo secara umum berawal pada masa anak atau dewasa muda, dapat terjadi di semua usia, dengan onset puncak usia 10-30 tahun. Pasien dengan riwayat keluarga vitiligo mempunyai rerata onset lebih dini menderita vitiligo. Penyakit kulit ini tidak dipengaruhi ras tertentu atau jenis kelamin, tetapi perempuan lebih banyak mencari pengobatan dengan alasan kosmetik. Prevalensi puncak pada perempuan adalah dekade pertama, sedangkan prevalensi puncak pada laki-laki adalah dekade kelima.²

Vitiligo merupakan suatu kelainan poligenik multifaktorial dengan patogenesis yang kompleks. Etiologi pasti penyakit ini belum

diketahui, tetapi virus mungkin merupakan salah satu etiologi vitiligo. Terdapat beberapa teori yang menjelaskan tentang hilangnya melanosit epidermal pada vitiligo. Teori patogenesis vitiligo yang paling berperan antara lain mekanisme autoimun, sitotoksik, biokimia, oksidan-antioksidan, dan neural. Teori konvergen menyatakan faktor stres, akumulasi bahan toksik, autoimun, mutasi, perubahan lingkungan seluler, dan migrasi melanosit yang terganggu, mempunyai peran dalam patogenesis. Beberapa penelitian juga menyatakan peran genetik yang bermakna terhadap vitiligo.^{1,2}

Riwayat menderita vitiligo pada beberapa anggota dalam satu keluarga menunjukkan mungkin terdapat suseptibilitas genetik yang berperan dalam vitiligo. Gen dapat berkaitan dengan biosintesis melanin, respon terhadap stres oksidatif, dan regulasi autoimunitas. Jenis *Human Leukocyte Antigen (HLA)* yang berperan dalam vitiligo antara lain A2, DR4, DR7, dan Cw6. Onset vitiligo pada suseptibilitas genetik ini terjadi setelah ada faktor pencetus yang kemudian menyebabkan destruksi melanosit.^{1,4,5}

Penyakit autoimun yang berkaitan dengan vitiligo antara lain gangguan tiroid, khususnya tiroiditis Hashimoto dan penyakit Grave, disertai dengan endokrinopati lain seperti penyakit Addison dan diabetes melitus. Gangguan lain yang juga berkaitan dengan vitiligo tetapi masih diperdebatkan, antara lain alopesia areata, anemia pernisiiosa, lupus eritematosus sistemik, *inflammatory bowel disease*, artritis rematoid, psoriasis, dan sindrom poliglandular autoimun. Bukti yang meyakinkan patogenesis autoimun adalah ditemukan autoantibodi di dalam sirkulasi pasien vitiligo. Pasien vitiligo yang disertai penyakit autoimun biasanya mempunyai kadar 25 hidroksi vitamin D yang rendah.^{1,6}

Antigen yang berperan dalam vitiligo antara lain antigen dengan berat molekular 35, 40-45, 75, 90, dan 150 kDa. Antigen yang sering ditemukan adalah VIT 40/75/90, sedangkan antibodi yang jarang ditemukan adalah antibodi dengan berat molekul 35-150 kDa. Antigen yang terdapat dalam sel pigmen hanya antigen VIT 90, sedangkan antigen VIT 40 dan VIT 75 ditemukan pada sel pigmen dan non pigmen. Melanosit sangat sensitif terhadap toksik atau cedera yang diperantarai imun daripada keratinosit atau fibroblast. *Tirosinase* dan *tyrosinase-related protein 1 dan 2 (TRP-1 dan TRP-2)* merupakan enzim yang penting dalam sintesis melanin dan terletak pada melanosom.

Faktor yang juga berperan penting dalam vitiligo adalah antibodi SOX 9 dan SOX 10 (faktor transkripsi dalam diferensiasi sel dan berasal dari *neural crest*).⁴

Patogenesis dari vitiligo sampai saat ini belum jelas. Diperkirakan ada beberapa kemungkinan. Menurut teori mekanisme imun seluler, terjadi destruksi melanosit pada vitiligo dapat diperantarai secara langsung oleh autoreaktif sitologi sel T. Jumlah sirkulasi sitotoksik limfosit CD8⁺ yang meningkat, reaktif terhadap Melan-A/Mart-1 (antigen melanoma yang dikenali sel T), glikoprotein 100, dan tirosinase. Sel T CD8⁺ yang teraktivasi dapat ditemukan pada kulit sekitar lesi vitiligo.¹

Jumlah sel T-helper pada lesi vitiligo berkurang. *Transforming growth factor-β* diketahui berfungsi menghambat aktivitas vitiligo, tetapi penyakit autoimun dapat menyebabkan T regulator berkurang, sehingga pada pasien vitiligo dapat ditemukan kadar serum *transforming growth factor-β* yang merupakan produk utama T regulator berkurang. Hal ini dapat menyebabkan imunitas seluler meningkat, sehingga maturasi sel T regulator berkurang dan mengakibatkan inhibisi inflamasi terganggu. Produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, IL-8, dan TNF-α meningkat pada pasien vitiligo.^{4,7}

Kulit normalperilesi mengalami perubahan degenerasi melanosit, vakuolisasi sel basal, infiltrat limfosit, dan melanofag pada bagian atas dermis. Hal ini terutama terjadi pada penyebaran vitiligo yang aktif. Pada sel T epidermotropik kulit perilesi juga terdapat rasio CD8/CD4 yang meningkat dan banyak antigen limfosit kutaneus yang mendekati melanosit.

Sel T ini menyatakan aktivasi molekul interleukin-2 (CD25), kompleks histokompatibilitas mayor II (HLA-DR), dan sekresi interferon gama yang menyebabkan migrasi sel T ke kulit dengan meningkatkan adhesi intraseluler ekspresi molekul-1. Pada darah perifer pasien vitiligo ditemukan sel T CD8⁺ spesifik Melan-A dalam jumlah yang besar disertai antigen limfosit kutaneus. Jumlah sel dipengaruhi oleh lamanya penyakit.⁴

Menurut hipotesis autositotoksik, metabolit toksik yang berasal dari lingkungan seperti fenol atau kuinon, atau yang berasal dari sintesis melanin, dapat menyebabkan kerusakan melanosit pada individu yang mempunyai suseptibilitas genetik. Defek melatonin tanpa disertai sintesis melanin yang meningkat akan

menyebabkan kerusakan selular.⁴

Menurut teori biokimia, menyatakan disregulasi bioprotein merupakan faktor pencetus sitotoksik melanosit dan vitiligo. Pteridin (6R)-L-eritro 5,6,7,8 tetrahidrobioprotein (6BH4) dan (7R)-L-eritro 5,6,7,8 tetrahidropterin (7BH4) meningkat pada vitiligo. 6BH4 merupakan kofaktor penting hidrosilase fenilalanin yang merupakan enzim yang mengubah fenilalanin menjadi tirosinase. 6BH4 yang meningkat akibat aktivitas berlebihan enzim GTP- siklohidrolase I atau aktivitas enzim 4a-hidroksi BH4 dehidratase yang berkurang dapat menyebabkan akumulasi 7BH4 dan H₂O₂. 7BH4 yang meningkat akan menghambat fenilalanin hidrosilase. Hal ini mengakibatkan 6BH4 meningkat. 6-bioprotein bersifat sitotoksik pada konsentrasi yang tinggi.⁴

Menurut teori gangguan sistem antioksidan-oksidan, yakni toksik radikal bebas dapat menyebabkan destruksi melanosit. Kadar oksida nitrat yang meningkat dapat ditemukan pada melanosit dan serum pasien vitiligo. Nukleotida tunggal polimorfisme pada katalase dapat mempengaruhi fungsi subunit enzim tersebut. Akumulasi H₂O₂ menyebabkan aktivitas katalase berkurang sehingga fungsi katalase juga berkurang. Sintesis melanin yang terganggu, berkaitan dengan 6-bioprotein yang menghasilkan kadar H₂O₂ yang tinggi. Selain itu, vitiligo juga dapat berkaitan dengan norepinefrin dan monoamin oksidase yang meningkat, H₂O₂ sebagai bahan toksik, dan aktivitas glutathione peroksidase yang berkurang. Gangguan kalsium juga dapat mempengaruhi aktivitas tioredoksin/tioredoksin reduktase dan keseimbangan oksidatif.^{1,4}

Menurut teori neural, yakni vitiligo segmental sering terjadi dengan pola dermatomal. Hal ini menyebabkan timbul suatu hipotesis neural yang menyatakan mediator kimia tertentu dari akhir serabut saraf dapat mengakibatkan produksi melanin berkurang.¹ Disregulasi sistem saraf lokal atau sistemik dapat menyebabkan kerusakan melanosit. Pewarnaan imunohistokimia dapat menggambarkan neuropeptida Y intralesi dan perilesi yang meningkat. Lesi vitiligo juga dapat memperlihatkan kadar norepinefrin yang meningkat dan aktivitas asetilkolin esterase parasimpatis yang menurun. Neurotransmitter dapat secara langsung menyebabkan sitotoksik terhadap sel atau secara tidak langsung menyebabkan vasokonstriksi lokal sehingga terjadi hipoksia kemudian stres peroksida

hidrogen. Konsentrasi norepinefrin lokal yang tinggi dapat menyebabkan aktivitas N-metil transferase menurun dan aktivitas tirosin hidroksilase meningkat. Kadar katekolamin yang tinggi mungkin menyebabkan aktivitas enzimatis katekol-o-metiltransferase intralesi meningkat, yang pada keadaan normal akan menetralkan neurotransmitter dan bahan toksik, dimana bahan toksik ini dapat mengakibatkan kerusakan sel⁴.

Menurut teori konvergen, vitiligo dapat terjadi akibat beberapa jalur patologi yang berbeda. Beberapa ahli berpendapat vitiligo bukan satu jenis penyakit, tetapi merupakan suatu sindrom.¹

Menurut hipotesis melanositoragia, yakni teori ini menjelaskan tentang gesekan minor dan/stres lain dapat menyebabkan migrasi dan hilangnya melanosit. Gesekan ringan selama 4 menit pada kulit non lesi pada pasien vitiligo dapat menyebabkan gangguan produksi melanosit setelah 4-24 jam. Hal ini dikenal dengan fenomena Koebner. Tenasin sebagai suatu molekul matiks ekstraselular yang menghambat adhesi melanosit dan fibronektin, jumlahnya meningkat pada vitiligo dan berperan dalam hilangnya melanosit. Fenomena Koebner lebih sering terjadi pada vitiligo generalisata daripada vitiligo segmental. Fenomena Koebner terjadi secara klinis pada daerah tekanan atau gesekan seperti siku dan lutut. Lesi depigmentasi pasca traumatik biasanya mempunyai bentuk linear panjang atau artefaktual. Waktu interval fenomena Koebner pada vitiligo bervariasi tergantung pada daerah tubuh, jenis trauma, atau respon koebnerisasi individu. Pada fenomena Koebner, beberapa faktor inflamasi yang lepas akibat trauma kulit antara lain TNF- α , IL 6, Hsp70, Hsp 72, Hsp90, dan ICAM-1. Langkah berikutnya, beberapa autoantigen spesifik menginduksi reaksi lokal pada kulit.^{4,8}

Sedangkan menurut hipotesis sisa melanosit yang berkurang, menyatakan bahwa perkembangan dan pertahanan melanosit diatur oleh keratinosit yang berasal dari faktor sel induk dengan cara terikat pada reseptor c- kit membran tirosin kinase. Reseptor c-kit yang berkurang pada melanosit perilesi dan ekspresi faktor sel induk dari sekitar keratinosit yang menurun dapat berperan dalam patogenesis vitiligo.⁴

Pada pasien vitiligo tampak beberapa manifestasi klinik berupa makula amelanotik

berwarna putih susu atau seperti kapur, biasanya berbatas tegas dan tepi dapat berlekuk. Lesi dapat dilihat dengan pemeriksaan menggunakan lampu Wood. Lesi meluas secara sentrifugal dan dapat timbul di semua area tubuh, termasuk membran mukosa. Lesi awal sering timbul di area kulit yang terpajan sinar matahari, tangan, lengan bawah, kaki, dan wajah, serta area kulit yang sering terjadi gesekan dan trauma.⁷ Vitiligo pada wajah sering timbul di daerah perioral dan periokular. Pada ekstremitas, lesi sering terdapat pada siku, lutut, jari, dan pergelangan tangan fleksor.¹

Vitiligo dengan onset masa anak mempunyai predileksi lesi awal yang berbeda dengan onset vitiligo lambat. Predileksi lesi vitiligo onset masa anak antara lain kelopak mata dan ekstremitas bawah, sedangkan daerah utama vitiligo onset lambat antara lain ekstremitas atas, khususnya tangan. Vitiligo onset masa anak mempunyai prevalensi yang lebih tinggi juga menderita penyakit alergi dan prevalensi yang lebih rendah dalam hal juga menderita penyakit tiroid. Lesi vitiligo dapat didahului terbakar matahari berat, kehamilan, trauma pada kulit, dan atau stres emosi.²

Repigmentasi spontan terjadi pada 10-20% pasien vitiligo, terutama area yang terpajan sinar matahari. Prematur rambut abu-abu dan uveitis dapat terjadi pada pasien vitiligo. Pemeriksaan seksama fundus okular dapat memperlihatkan abnormalitas.⁷

Klasifikasi vitiligo antara lain segmental, akrofasial, generalisata, dan universal, atau berdasarkan pola daerah yang terkena yaitu jenis fokal, campuran, dan mukosa.¹ Vitiligo nonsegmental pada anak biasanya mempunyai jumlah lesi lebih banyak dan permukaan tubuh yang lebih luas. Pada vitiligo fokal, lesi biasanya berupa makula soliter atau beberapa makula tersebar pada satu area, distribusi lesi ini paling sering di daerah saraf trigeminus, tetapi dapat juga timbul di leher dan badan. Pada vitiligo segmental, makula unilateral dengan distribusi dermatomal atau kuasi dermatomal, vitiligo jenis ini diduga akibat disfungsi simpatetik dan terbanyak pada dermatomal trigeminus. Onset pada usia dini dan tidak berkaitan dengan penyakit tiroid atau penyakit autoimun lain. Jenis vitiligo ini sering terjadi pada anak. Perubahan peptide neural sering terlibat dalam patogenesis penyakit ini. Pasien vitiligo segmental sering timbul *patches* rambut putih, yang disebut poliosis. Pada vitiligo akrofasial,

depigmentasi pada jari bagian distal dan area periorifisial.¹

Vitiligo generalisata, vitiligo jenis ini disebut juga vitiligo vulgaris dan merupakan jenis vitiligo yang paling banyak ditemukan. Lesi berupa *patches* depigmentasi luas dengan distribusi yang biasanya simetris. Lesi sering terdapat pada daerah sensitif atau tekanan, gesekan, dan/ atau trauma, serta sering terjadi secara progresif. Pada keadaan lanjut, rambut sering terkena. Vitiligo generalisata sering berkaitan dengan riwayat kelainan autoimun personal atau keluarga. Vitiligo universal, lesi berupa makula dan *patches* depigmentasi di hampir seluruh tubuh, sering berkaitan dengan sindrom endokrinopati multiple. Vitiligo universal merupakan gambaran akhir vitiligo generalisata. Vitiligo mukosa, lesi yang terlibat hanya pada membran mukosa. Vitiligo campuran (*mixed vitiligo*), vitiligo jenis ini mempunyai karakteristik keterlibatan segmental yang kemudian disertai onset vitiligo bilateral.^{1,2,4,9,10}

Varian klinis mempunyai beberapa macam varian. Vitiligo trikrom mempunyai karakteristik makula depigmentasi dan hipopigmentasi, serta kulit dengan pigmentasi normal. Pada perjalanan penyakit ini, area hipopigmentasi berkembang menjadi depigmentasi penuh. Vitiligo kuadrikrom mempunyai lesi seperti vitiligo trikrom, ditambah dengan hiperpigmentasi marginal atau perifolikular. Variasi vitiligo jenis ini lebih sering terjadi pada jenis kulit yang lebih gelap. Vitiligo pentakrom mempunyai lesi seperti vitiligo kuadrikrom, ditambah dengan makula hiperpigmentasi biru abu-abu yang menggambarkan area melanin pada dermis. Varian klinis vitiligo yang jarang adalah *confetti type* atau *vitiligo punctue*. Lesi vitiligo varian ini berupa beberapa makula kecil hipomelanosis diskret di atas kulit normal atau hiperpigmentasi. Vitiligo inflamasi mempunyai karakteristik klinis berupa eritema pada batas makula vitiligo.^{1,4}

Pada pemeriksaan histologi pasien vitiligo, tidak ditemukan melanosit pada lesi kulit. Pada dermis bagian atas, terdapat infiltrat limfositik perivaskular dan perifolikular pada tepi lesi vitiligo dan pada lesi awal. Melanosit pada tepi lesi vitiligo tampak besar, sering vakuolisasi, disertai proses panjang dendrit yang berisi granula melanin. Pewarnaan khusus DOPA dapat mendeteksi melanosit

aktif. Pewarnaan dengan HMB45 (anti-GP100), Mel-5 (anti-TRP1), dan NK1/beteb (abti-pMel-17) dapat mendeteksi melanosit aktif dan dorman. *Pan-melanoma cocktail* (HMB45+tirosinase + MART-1; Biocare Medical, Concord, CA) dapat memperbesar lapangan pandang. Pada kasus yang sudah lama, tampak perubahan degeneratif. Pada beberapa kasus, terdapat *clear cell* suprabasal di kulit perilesi, infiltrat sel inflamasi mononuklear, epidermis menipis, *dermoepidermal junction* tidak terlihat, degenerasi kelenjar keringat, degenerasi kelenjar sebacea/folikel rambut, degenerasi saraf dermal, dan degenerasi akhir serabut saraf. Pada pemeriksaan histokimia, tidak tampak DOPA positif melanosit pada epidermis lapisan basal. Pada pemeriksaan mikroskopik elektron, sel langerhans menggantikan melanosit yang hilang. Vitiligo inflamasi menggambarkan adanya infiltrat limfosit dan histiosit. Pada vitiligo, jumlah sel yang mengekspresikan *c-kit* sebagai suatu tirosin kinase transmembran, yang merupakan sandi dari *c-kit* proto onkogen, berkurang secara nyata pada tepi epidermis lesi daripada epidermis non lesi, dan tidak ada sama sekali pada bagian tengah lesi.^{1,4,7}

Pengobatan vitiligo sampai sekarang masih bervariasi, diantaranya yaitu penggunaan tabir surya membantu mencegah terbakar matahari, menyebabkan kerusakan akibat sinar berkurang, sehingga tidak terjadi fenomena Koebner. Tabir surya juga menyebabkan perubahan warna kulit berkurang, sehingga tidak tampak kontras dengan lesi vitiligo.¹

Kortikosteroid topikal digunakan untuk pengobatan pada area tertentu vitiligo dan sering menjadi terapi lini pertama untuk anak. Lesi pada wajah mempunyai respon terbaik terhadap kortikosteroid topikal. Lesi pada leher dan ekstremitas (kecuali jari tangan dan jari kaki) juga mempunyai respon yang baik. Respon yang lebih baik pada wajah, mungkin akibat permeabilitas kulit wajah yang tinggi terhadap kortikosteroid, banyak sisa melanosit dari kulit wajah yang tidak terlibat, dan repigmentasi terjadi secara difus pada wajah.¹ Lesi lokalisata dapat diobati dengan kortikosteroid potensi tinggi selama 1 sampai 2 bulan, kemudian secara bertahap diganti dengan kortikosteroid potensi lebih rendah.¹ Pemeriksaan lampu Wood dapat digunakan untuk memonitor respon terhadap pengobatan. Apabila tidak terlihat respon dalam

waktu 3 bulan, terapi harus dihentikan. Repigmentasi maksimal terjadi dalam waktu 4 bulan atau lebih. Pasien dengan warna kulit yang lebih gelap sering mempunyai respon yang lebih baik terhadap kortikosteroid topikal. Pasien vitiligo yang diobati dengan kortikosteroid topikal misalnya betametason valerat 0,1% dan klobetasol propionat 0,05%, mempunyai efek repigmentasi yang serupa atau sedikit lebih baik dibandingkan dengan inhibitor kalsineurin topikal. Kortikosteroid topikal potensi sedang dan potensi tinggi efektif untuk anak dengan vitiligo. Penggunaan kortikosteroid topikal dan fototerapi ultraviolet A (UVA) menyebabkan repigmentasi 3 kali lebih cepat daripada pengobatan topikal monoterapi lain. Beberapa efek samping kortikosteroid antara lain atrofi epidermal, telangiektasia, striae distensae, folikulitis steroid, dan efek samping akibat absorpsi sistemik. Cara pemberian intermiten (setiap 4-6 minggu) dapat mengurangi risiko efek samping lokal dan sistemik.^{1,11}

Imunomodulator topikal, yakni topikal takrolimus merupakan suatu makrolid imunosupresan yang dapat menghambat aktivasi dan maturasi sel T dengan cara memblok transkripsi beberapa sitokin, seperti IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, tumor nekrosis faktor α , dan interferon gama. Takrolimus ini juga meningkatkan apoptosis sel T. Topikal takrolimus salep 0,03-0,1% efektif untuk repigmentasi vitiligo, dioleskan dua kali sehari untuk lesi lokalisata, terutama pada wajah dan leher. Hal tersebut karena inhibitor kalsineurin ini mempunyai efek imunomodulator. Kalsineurin merupakan suatu protein intraseluler pada limfosit dan sel dendritik. Kalsineurin yang teraktivasi akan berfungsi sebagai faktor transkripsi untuk sitokin seperti IL-2 dan tumor nekrosis faktor α . Takrolimus menyebabkan jumlah tumor nekrosis faktor α pada jaringan berkurang dan proliferasi melanosit dan melanoblas meningkat. Pimekrolimus dan takrolimus memberikan efek yang baik pada vitiligo. Kombinasi salep takrolimus dan ultraviolet B (UVB) atau laser excimer (308 nm) lebih efektif daripada monoterapi salep takrolimus. Topikal inhibitor kalsineurin aman digunakan untuk pengobatan jangka pendek dan jangka panjang. Efek samping yang dapat terjadi antara lain eritema, pruritus, rasa terbakar, iritasi, hiperpigmentasi, dan akne. Pengobatan ini aman untuk orang

dewasa dan anak. Menurut FDA, topikal kalsineurin sebaiknya dihindari pada anak usia kurang dari 2 tahun, dan hanya takrolimus 0,03% yang dapat diberikan pada anak usia 2-15 tahun. Penggunaan topikal inhibitor kalsienurin dan fototerapi dapat memberikan efek yang lebih baik.^{1,11}

Kalsipotriol merupakan suatu analog vitamin D₃ topikal yang mempunyai efek imunomodulator dan meningkatkan perkembangan melanosit dan melanogenesis pada vitiligo. Kalsipotriol mempunyai efek repigmentasi yang lebih rendah daripada kortikosteroid topikal. Vitamin D dapat menginduksi melanosit imatur di folikel rambut untuk memproduksi melanin dengan cara stimulasi diferensiasi dan ekspresi melanin reseptor endotelin. Analog vitamin D₃ menginduksi ekspresi reseptor endotelin pada melanosit imatur seperti sel NCC-melb4, tetapi tidak pada melanosit matur seperti sel NCC-melan5. Mekanisme kerja utama analog vitamin D₃ topikal antara lain mengatur aktivasi, proliferasi, migrasi melanosit dan aktivasi sel T. Pada pasien vitiligo terdapat gangguan homeostasis kalsium pada keratinosit dan melanosit yang dapat diperbaiki dengan meningkatkan konsentrasi kalsium ekstraseluler. Topikal kalsipotriol 0,005% dapat menimbulkan repigmentasi pada pasien vitiligo. Obat ini dapat dikombinasikan dengan topikal kortikosteroid pada dewasa dan anak. Efek repigmentasi dari terapi kombinasi ini lebih baik daripada monoterapi. Sinar fototerapi dapat menyebabkan efek repigmentasi dari kalsipotriol berkurang. Efek samping kalsipotriol topikal antara lain iritasi ringan.¹¹

Katalase merupakan suatu enzim yang ditemukan pada kulit yang dapat menyebabkan radikal bebas berkurang. Kombinasi *human catalase* (pseudokatalase) dan fototerapi spektrum sempit UVB (NB-UVB) dapat menimbulkan repigmentasi dan mencegah progresivitas penyakit.¹¹

Kortikosteroid sistemik berperan dalam imunosupresi, tetapi jarang digunakan sebagai pengobatan konvensional untuk vitiligo. Kortikosteroid sistemik terapi denyut dapat digunakan untuk pengobatan vitiligo. Steroid sistemik terapi denyut dan sinar NB-UVB memberikan respon repigmentasi lebih baik daripada psoralen dan UVA dan fototerapi spektrum luas UVB. Kortikosteroid sistemik mempunyai beberapa efek samping, antara lain

insomnia, akne, agitasi, gangguan menstruasi, berat badan naik, hipertrikosis, dan insufisiensi adrenal.^{1,11}

Kombinasi topikal atau oral 4,5,8-trimetilpsoralen, 8-metoksipsoralen atau 5-metoksipsoralen dan iradiasi UVA 320-400 nm (PUVA) efektif untuk pengobatan vitiligo. Pasien dianjurkan mengkonsumsi psoralen 0,6 mg/kg 2 jam sebelum dilakukan penyinaran. Terapi ini membutuhkan waktu yang lama, dapat dilakukan selama 6 bulan sampai beberapa tahun. Psoralen yang terpajan UVA akan terikat dengan DNA dan menghambat replikasi sel. Hal ini menyebabkan repigmentasi pada area vitiligo, tetapi tidak diketahui mekanisme pasti yang berperan dalam proses repigmentasi ini. Fototerapi PUVA menyebabkan stimulasi aktivitas tirosinase (suatu enzim penting dalam proses sintesis melanin) dan melanogenesis. Fototerapi PUVA juga menimbulkan efek immunosupresif lokal. Efek lain PUVA adalah menyebabkan stimulasi melanosit folikular untuk melakukan migrasi ke dalam epidermis dan menempati daerah sekitar kulit depigmentasi. Hal ini mungkin disebabkan sitokin dan kemotaktan yang lepas dari keratinosit epidermis. Proses ini menghasilkan repigmentasi perifolikular. Fototerapi PUVA juga menyebabkan hipertrofi melanosit dan hiperaktif melanosom. Efek samping yang sering terjadi adalah hiperpigmentasi yang tidak diharapkan di sekitar area vitiligo akibat reaksi fototoksik dan pruritus yang hebat akibat psoralen. Pengobatan jangka panjang vitiligo dengan fototerapi PUVA dapat menyebabkan xerosis, keratosis, lentigenes PUVA, *photoaging*, dan hipertrikosis. Fototerapi PUVA juga sedikit meningkatkan risiko keganasan kulit nonmelanoma dan melanoma. Paparan maksimum yang direkomendasikan terhadap PUVA terbatas pada 1000 J/cm² atau 200 kali pengobatan.^{1,7,11}

Narrowband ultraviolet B memancarkan sumber sinar polikromatik. Iradiasi NBUVB (311 nm) merupakan salah satu terapi pilihan untuk vitiligo. Terapi ini lebih efektif daripada topikal PUVA pada vitiligo generalisata. Iradiasi NBUVB menginduksi tirosinase yang merupakan enzim penting untuk produksi melanin, dan meningkatkan HMB45 pada permukaan melanosom. Selain itu, NBUVB juga meningkatkan faktor pertumbuhan fibroblas dan endotelin-1 lepas dari keratinosit. Hal ini menyebabkan proliferasi melanosit juga

meningkat. Migrasi melanosit dapat meningkat akibat NBUVB dengan cara stimulasi ekspresi fosforilase fokal adhesi kinase (p125^{FAK}) pada melanosit dan meningkatkan ekspresi aktivitas matriks metalloproteinase-2 dari melanosit. Iradiasi diberikan 2-3 kali dalam seminggu. Pengobatan ini harus dihentikan apabila tidak terdapat perbaikan dalam waktu 6 bulan. Pada saat dilakukan pengobatan, area genital ditutup dan mata dilindungi dengan kacamata *UV-block*. Lesi di wajah dan jenis kulit lebih gelap yang diterapi dengan NBUVB memberikan respon repigmentasi yang baik. Efek samping NBUVB antara lain pruritus, rasa terbakar, eritema, deskuamasi, hiperpigmentasi, hiperpigmentasi sementara, lepuh, ulserasi, *photoaging*, dan xerosis. Tidak ada dosis paparan maksimum untuk NBUVB.^{11,12}

Terapi laser yang banyak digunakan untuk vitiligo adalah laser excimer monokromatik, yang merupakan suatu teknologi nonablasi yang memancarkan sinar ultraviolet secara koheren. Panjang gelombang spesifik laser ini tergantung pada halogen dan sumber gas mulia. Laser excimer merupakan suatu induktor yang lebih poten dalam apoptosis sel T daripada NBUVB. Laser *xenon chloride* excimer monokromatik memancarkan panjang gelombang 308 nm yang serupa dengan fototerapi NBUVB 311 nm dan laser Bioskin. Laser excimer (308 nm) dalam pengobatan vitiligo dilakukan 3 kali seminggu selama lebih dari 12 minggu untuk mencapai repigmentasi yang baik. Dosis awal adalah 50-100 mJ/cm².^{1,11} Mekanisme kerja terapi laser hampir sama dengan terapi sinar konvensional, tetapi terapi laser dapat diarahkan ke target daerah yang diterapi, iradiasi seluruh tubuh lebih rendah, dan sedikit terkena pada kulit sehat. Pengobatan ini memberikan hasil terbaik pada wajah. Jenis kulit menurut Fitzpatrick yang lebih tinggi memberikan respon repigmentasi yang lebih baik daripada terapi sinar konvensional.¹ Pasien yang beraktivitas di luar ruangan, perempuan hamil, dan pasien dengan gagal hati atau ginjal juga dapat diterapi dengan cara ini. Hal ini disebabkan tidak terdapat bahan *fotosensitizing* dan *drug-induced toxicity*.^{1,11}

Bioskin merupakan suatu alat terkini yang membawa fototerapi UVB 311 nm (mikrofototerapi). Terapi kombinasi Bioskin memberikan hasil repigmentasi yang lebih baik daripada Bioskin monoterapi.¹¹

Fenilalanin merupakan suatu asam amino yang penting untuk melanogenesis pada

melanosit. Kalsium melanosit yang bergantung L-fenilalanin berkurang pada pasien vitiligo. L-fenilalanin dapat digunakan secara topikal atau oral. Pengobatan vitiligo dengan L-fenilalanin dapat digunakan pada semua pasien yang terpajan sinar UVA. Pasien dengan luas lesi kurang dari 25% permukaan tubuh, onset penyakit sebelum usia 21 tahun, dan lesi simetris memberikan respon yang baik.¹¹

Antioksidan yang dapat digunakan untuk vitiligo antara lain metionin sulfoksida reduktase (MSR), katalase, superoksida dismutase, dan polipodium leukotomos. Stres oksidatif berperan dalam patogenesis vitiligo. Antioksidan MSR merupakan agen yang penting dalam mengurangi kerusakan yang disebabkan oksidatif reaktif. Kadar MSR yang rendah akan meningkatkan sensitivitas melanosit terhadap stres oksidatif dan akhirnya menyebabkan kematian sel. Terapi antioksidan oral menyebabkan aktivitas katalase meningkat dan oksigen reaktif berkurang. Kombinasi fenilalanin oral dan topikal memberikan hasil yang lebih baik daripada monoterapi. Katalase dan superoksida dismutase merupakan enzim dengan bahan antioksidan. Beberapa kasus vitiligo yang menggunakan kombinasi psudokatalase/kalsium topikal dan fototerapi UVB jangka pendek, memberikan respon repigmentasi pada wajah dan tangan. Katalase/superoksida dismutase topikal mungkin mempunyai efektivitas yang sama dengan betametason 0,05% topikal. Polipodium leukotomos (PL) merupakan tanaman pakis yang ditemukan di daerah subtropik Amerika. Ekstrak tanaman ini bersifat antioksidan, imunomodulator, dan fotoprotektif. Kombinasi ekstrak PL 250 mg dan fototerapi NBUVB menyebabkan repigmentasi di kepala dan leher. Pada orang tanpa vitiligo, PL oral mengurangi fototoksitas PUVA dan fototerapi UVB di kulit. Katalase/superoksida dismutase topikal mempunyai beberapa efek samping, antara lain eritema sementara, pruritus, dan pengelupasan.¹¹

Pasien vitiligo yang gagal dengan terapi repigmentasi, terapi depigmentasi memberikan hasil yang baik secara kosmetik. Efek bahan depigmentasi topikal dan terapi laser dapat bersifat tidak permanen. *Monobenzyl ether of hydroquinone* (*Monobenzone*) digunakan untuk depigmentasi sisa kulit normal pada pasien vitiligo. *Monobenzone* merupakan toksin *phenolic* yang menyebabkan destruksi melanosit

epidermis. *Monobenzone* tersedia dalam bentuk krim 20- 40%. Penggunaan *monobenzone* dapat menyebabkan timbul iritasi dan alergi. Laser *Q-switched ruby* dan laser *Q-switched alexandrite* telah digunakan untuk depigmentasi pada vitiligo universalis dan mempunyai efektivitas yang baik. Frekuensi dan durasi optimal terapi laser belum diketahui secara jelas.^{1,7,11}

Thin split-thickness grafts merupakan pengobatan vitiligo dengan menggunakan skalpel atau dermatom yang diletakkan pada daerah resipien yang telah dipersiapkan dengan cara yang sama atau dengan dermabradiasi. Cara ini dapat dilakukan pada area akromia dengan luas 6-100 cm². Teknik ini telah dimodifikasi untuk pengobatan vitiligo, yaitu melakukan *graft* dengan cara dermatom mekanik. Pengobatan ini memberikan hasil yang baik pada bibir, dapat dilakukan dalam waktu yang cukup singkat, tetapi membutuhkan anestesia umum dan dapat mengakibatkan timbul jaringan parut hipertrofik pada daerah donor atau resipien.¹

Teknik *suction blister grafts* digunakan untuk membentuk jaringan *graft* donor epidermal. Teknik ini menciptakan bula subepidermal pada daerah donor. Teknik ini mengambil atap bula dari daerah donor dengan cara bedah dan ditransplantasikan ke daerah resipien. Teknik membentuk bula dilakukan dengan cara meletakkan mangkuk atau *syringe* dengan tekanan negatif konstan. Fototoksik lokal juga bisa digunakan untuk membentuk bula donor. *Grafts* dapat diambil dari beberapa macam daerah, tetapi lengan bagian fleksor merupakan daerah yang paling baik untuk membentuk bula. Produksi *suction blisters* menyebabkan epidermis terpisah dengan dermis secara cepat di atas *dermal- epidermal junction*, epidermis yang mengandung pigmen ikut terangkat dan menempati area akromia yang telah disiapkan dengan *liquid nitrogen blisters*. Lepuh yang terbentuk mempunyai ukuran 2-2,5 cm dan mengandung melanosit. Pada lesi yang besar dapat dilakukan *grafts* multipel. Repigmentasi yang terjadi dapat menyebar sampai daerah di luar *graft*. Pigmentasi akan terbentuk dalam 3- 6 bulan, tetapi dapat terbentuk fisura akromia antara *graft* pada area resipien. Cara ini jarang menimbulkan jaringan parut karena dermis donor dan resipien tidak ikut terangkat. Kegagalan repigmentasi dapat disebabkan respon Koebner. Terapi cara ini ditambah dengan terapi sinar dapat meningkatkan

repigmentasi.^{1,11}

Teknik *Autologous Mini-Punch Grafts* ini dilakukan dengan cara *full-thickness punch grafts* ukuran 1,2-1,25 mm sebesar 4-5 mm yang diletakkan di daerah resipien dengan ukuran yang sama. Ukuran *graft* tersebut dapat mengurangi efek “*cobblestoning*” (*trap door*) dan kerusakan daerah donor akibat *graft* ukuran besar, tetapi mengandung melanosit yang cukup untuk stimulasi repigmentasi perifolikular. Teknik ini memberikan hasil yang baik dalam repigmentasi dan kosmetik. Penambahan terapi sinar akan memberikan hasil yang lebih baik.^{1,11}

Melanosit dapat dikultur dari keratinosit dan dapat digunakan untuk repigmentasi area kulit depigmentasi.⁷ Daerah resipien yang akan dilakukan *graft* harus dipersiapkan terlebih dahulu. Terdapat banyak teknik untuk mengambil epidermis kulit depigmentasi sebelum meletakkan jaringan *graft*. Transplantasi melanosit murni yang telah bermultiplikasi dalam kultur dengan beberapa macam cara merupakan suatu metodologi ideal. Transplantasi kultur melanosit membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Transplantasi kultur melanosit *Autologous* efektif pada kulit tipe II-VI dan kurang respon pada lesi vitiligo di bibir dan ujung jari tangan dan jari kaki (*lip-tip* vitiligo). Pasien dengan vitiligo segmental atau vitiligo fokal mempunyai respon yang paling baik terhadap terapi cara ini.^{11,13}

Teknik kamuflase antara lain kosmetik dan tato. Kamuflase harus direkomendasikan kepada pasien dengan tingkat pengobatan apapun karena dapat memberikan kenyamanan secara kosmetik. Kosmetik tidak memberikan efek terhadap penyakit vitiligo, tetapi dapat membantu dalam hal psikososial, terutama pada pasien dengan lesi vitiligo di wajah, kepala, dan leher. Bahan *self-tanning* merupakan kamuflase semipermanen. Bahan aktif yang umumnya terdapat pada *self-tanners* dan sering digunakan untuk pengobatan vitiligo adalah dihidroksiaseton (DHA). Zat warna dari DHA dapat menetap sampai 10 hari. Mikropigmentasi dermal permanen atau tato terutama membantu untuk lesi mukosa. Efek yang merugikan dari tato ini antara lain koebnerisasi, reaksi alergi terhadap tinta tato, dan pewarnaan yang tidak sesuai, misalnya tato dengan tinta warna cokelat atau cokelat hitam akan menghasilkan warna biru abu-abu (efek

Tyndall).^{11,13}

Tumor Necrosis Factor-α merupakan suatu sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan kematian melanosit dan menghambat diferensiasi sel induk melanosit.¹¹ Sitokin ini berperan dalam mengatur imunitas selular, menghambat melanogenesis, dan apoptosis. Belum ada penelitian yang mengevaluasi efikasi inhibitor *Tumor Necrosis Factor-α* pada vitiligo, tetapi terdapat laporan tentang pasien spondilitis ankylosing yang mendapatkan terapi infliximab, ternyata terjadi repigmentasi pada lesi vitiligo. Beberapa pasien psoriasis yang mendapatkan inhibitor *Tumor Necrosis Factor-α* juga memperlihatkan perbaikan pada lesi vitiligo yang dideritanya.^{11,14}

Imunosupresan mempunyai peran yang penting dalam mengobati vitiligo. Azatioprin meningkatkan hasil fototerapi PUVA pada vitiligo. Siklofosfamid yang diberikan secara terapi denyut bersama deksametason menyebabkan repigmentasi pada pasien dengan vitiligo universal yang rekalsitran terhadap steroid sistemik.¹¹

Pencegahan terkait kejadian vitiligo sampai saat ini belum ditemukan, tetapi steroid sistemik atau pseudokatalase topikal dapat memperlambat depigmentasi.¹

Ringkasan

Vitiligo ialah penyakit kulit dan membran mukosa kronis dengan karakteristik makula depigmentasi berbatas tegas. Prevalensi vitiligo di dunia 0,1-2% dengan onset puncak usia 10-30 tahun. Penyebab pasti belum diketahui, tetapi terdapat beberapa teori yang menjelaskan tentang hilangnya melanosit epidermal pada vitiligo. Teori patofisiologi vitiligo yang paling berperan adalah mekanisme autoimun, sitotoksik, biokimia, oksidan-antioksidan, neural, dan virus. Lesi dapat dilihat dengan menggunakan lampu Wood. Pengobatan bervariasi antara lain tabir surya, kortikosteroid topikal, imunomodulator topikal, kalsipotriol topikal, pseudokatalase, kortikosteroid sistemik, PUVA, NB-UVB, laser excimer, bioskin, L-fenilalanin, antioksidan, depigmentasi, *autologous thin split-thickness grafting*, *suction blister grafts*, transplantasi kultur melanosit *autologous*, kamuflase, inhibitor *Tumor Necrosis Factor-α*, dan imunosupresan sistemik.

Simpulan

Peningkatan pemahaman tentang vitiligo

adalah penting untuk dapat meningkatkan pendekatan dan pelayanan klinisi terhadap pasien vitiligo.

Daftar Pustaka

1. Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. Dalam: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill Inc; 2008.
2. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood-and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 66(6):954-8.
3. Rekam Medis Rumah Sakit Umum Pusat Moehammad Hoesin. Data rekam medis divisi dermato-kosmetologi poliklinik ilmu kesehatan kulit dan kelamin rumah sakit umum pusat Moehammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Palembang: RSUPMH/FK Unsri; 2011.
4. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(3):473-91.
5. Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol*. 2008; 144(3):310-6.
6. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assesing the role of 25 hydroxy vitamin d levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(6):937-41.
7. Anstey AV. Disorders of skin colour. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editor. Rook's textbook of dermatology. Edisi ke-8. Chichester: Blackwell Publishing Ltd.; 2010.
8. Geel NV, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Bohm M, Gawkrödger DJ, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011; 24(3):564-73.
9. Ezzedine K, Gauthier Y, Leaute-Labreze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T, et al. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patiens. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(5):965-71.
10. Homan MWL, Sprangers MAG, de Korte JD, Bos JD, Van der Veen JPW. Characteristics of patients with universal vitiligo and health-related quality of life. *Arch Dermatol*. 2008; 144(8):1062-4.
11. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(3):493-514.
12. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband uvb phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(2):274-8.
13. Gupta S, Olsson MJ, Kanwar AJ, Ortonne JP. Surgical management of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 57(6):1105-6.
14. Tolaymat L. Repigmentation of chronic generalized vitiligo following etanercept therapy for seronegative inflammatory arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(3 Suppl 1):AB121.