



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Efektivitas terapi inhibitor janus kinase pada vitiligo: tinjauan pustaka



CrossMark

Harry Gunawan<sup>1\*</sup>, Flora Anisah Rakhmawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Daerah R. Syamsudin SH, Sukabumi, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Daerah R. Syamsudin SH, Sukabumi, Jawa Barat, Indonesia

\*Korespondensi:

Harry Gunawan; Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Daerah R. Syamsudin SH, Sukabumi, Jawa Barat, Indonesia;  
gunawan.harry93@gmail.com

Diterima: 10-02-2021  
Disetujui: 22-07-2021  
Diterbitkan: 31-08-2021

### ABSTRACT

**Background:** Vitiligo is an autoimmune disease that causes progressive skin melanocyte destruction, clinically seen as asymptomatic depigmentation macule and poliosis. CD8+ T cell is the primary effector of melanocyte destruction, and the activities of CD8+ T cell are driven by interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). The current vitiligo treatment options are often not satisfied with many limitations and a high recurrence rate. Janus Kinase (JAK) inhibitor is one of the emerging vitiligo therapies which has a more specific target with a direct effect on CD8+ T cell cytotoxicity and IFN- $\gamma$ .

**Methods:** In writing this article, the literature review method was used, and sources consist of relevant

journals obtained through online search engines.

**Result:** Several studies show that repigmentation in the facial area increases between 51-92%. Repigmentation occurs better in areas exposed to sunlight or a combination of phototherapy because repigmentation in vitiligo lesions requires suppression of the autoimmune process and melanocyte regeneration.

**Conclusion:** Many studies showed the results of vitiligo therapy using JAK inhibitors were very promising and safe. The vitiligo therapy using JAK inhibitor showed higher efficacy on the facial area and combined with ultraviolet exposure.

**Keywords:** autoimmunity, CD8+ T cell, interferon- $\gamma$ , repigmentation

**Cite This Article:** Gunawan, H., Rakhmawati, F.A. 2021. Efektivitas terapi inhibitor janus kinase pada vitiligo: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 12(2): 686-690. DOI: [10.15562/ism.v12i2.956](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.956)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Vitiligo merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan destruksi melanosit secara progresif pada kulit, menimbulkan makula depigmentasi asimtomatik dan poliosis. Sel T CD8+ merupakan efektor primer yang menyebabkan kematian melanosit dan aktivitasnya ditingkatkan oleh interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Pilihan terapi vitiligo saat ini seringkali tidak memuaskan, memiliki keterbatasan, dan memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi. Inhibitor Janus Kinase (JAK) merupakan salah satu terapi baru vitiligo yang memiliki target lebih spesifik dengan efek langsung terhadap sitotoksitas sel T CD8+ dan IFN- $\gamma$ .

**Metode:** Dalam penulisan artikel ini digunakan metode tinjauan pustaka dengan bersumber pada

artikel relevan yang didapatkan melalui pencarian secara daring.

**Hasil:** Beberapa studi menunjukkan adanya repigmentasi pada area wajah meningkat antara 51-92%. Repigmentasi terjadi lebih baik pada area terpapar sinar matahari atau kombinasi fototerapi disebabkan karena repigmentasi pada lesi vitiligo membutuhkan supresi dari proses autoimun dan regenerasi melanosit.

**Simpulan:** Berbagai studi menunjukkan hasil terapi inhibitor JAK terhadap vitiligo sangat menjanjikan dan cukup aman. Terapi inhibitor JAK menunjukkan efektivitas lebih tinggi pada area wajah dan dengan kombinasi paparan ultraviolet.

**Keywords:** autoimun, interferon- $\gamma$ , repigmentasi, sel T CD8+

**Sitasi Artikel ini:** Gunawan, H., Rakhmawati, F.A. 2021. Efektivitas terapi inhibitor janus kinase pada vitiligo: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 12(2): 686-690. DOI: [10.15562/ism.v12i2.956](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.956)

## PENDAHULUAN

Vitiligo merupakan penyakit pada kulit dengan manifestasi klinis makula berwarna putih susu yang kadang disertai dengan rambut yang juga menjadi putih (poliosis), disebabkan oleh hilangnya melanosit secara progresif.<sup>1-3</sup> Vitiligo menimbulkan lesi yang asimtomatik, sehingga dianggap tidak menyebabkan morbiditas yang signifikan dan seringkali hanya dipandang sebagai masalah kosmetik.<sup>1,2,4</sup> Vitiligo dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya dan mendapatkan tekanan psikososial, diakibatkan adanya rasa rendah diri dan stigma dari lingkungan.<sup>1,3,5,6</sup>

Terapi vitiligo membutuhkan waktu yang cukup lama berkisar antara 3-24 bulan, namun respon terhadap berbagai terapi vitiligo saat ini seringkali tidak memuaskan.<sup>1,2,4,5,7</sup> Terapi vitiligo yang bertujuan merangsang repigmentasi dapat menggunakan kortikosteroid topikal, inhibitor kalsineurin topikal, fototerapi, dan terapi pembedahan.<sup>1,3,7</sup> Pilihan terapi vitiligo tersebut memiliki keterbatasan. Terapi kortikosteroid dan inhibitor kalsineurin tidak memiliki target spesifik terhadap patogenesis vitiligo.<sup>3</sup> Penggunaan kortikosteroid topikal jangka panjang memiliki efek samping seperti atrofi kulit, telangiectasis, hipertrikosis, erupsi akneiformis, dan striae.<sup>7</sup> Penggunaan inhibitor kalsineurin topikal dapat menyebabkan reaksi lokal (eritema, pruritus, dan rasa terbakar) dan hiperpigmentasi transien.<sup>7</sup> Fototerapi dilakukan 2-3 kali seminggu bersifat tidak praktis dan meningkatkan risiko kanker kulit.<sup>1,7</sup> Terapi pembedahan hanya diindikasikan pada pasien dengan kondisi vitiligo yang sudah stabil selama 1-2 tahun dengan kontraindikasi adanya fenomena Koebner dan kecenderungan pembentukan keloid dan skar hipertrofik.<sup>8</sup> Secara keseluruhan, pilihan terapi saat ini masih menimbulkan kekambuhan hingga 40% dalam tahun pertama setelah pemberhentian terapi.<sup>5</sup> Dengan demikian, terapi vitiligo yang lebih spesifik terus dikembangkan untuk mendapatkan hasil terapi yang efektif dan aman.

Sejak tahun 2015, berbagai studi dilakukan yang dimulai untuk membuktikan efektivitas *inhibitor janus kinase* (JAK) sebagai terapi vitiligo.<sup>3,9</sup>

Inhibitor JAK merupakan salah satu terapi baru vitiligo dengan hasil yang menjanjikan.<sup>3,9</sup> Studi terapi baru vitiligo dengan inhibitor JAK didasari kaitannya dengan patogenesis primer vitiligo yang melibatkan sitotoksitas sel T CD8+ dan sitokin interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).<sup>1,3</sup>

## VITILIGO

Vitiligo terjadi pada 0,5-2 % populasi umum di seluruh dunia.<sup>1-5</sup> Lesi tipikal vitiligo umumnya berupa makula berwarna putih, asimtomatik, tidak berskuama, dan berbatas tegas.<sup>1,2,7</sup> Berdasarkan distribusinya, vitiligo dapat diklasifikasikan menjadi vitiligo segmental, vitiligo non-segmental (termasuk di dalamnya distribusi akrofasiat, universalis, fokal, dan mukosal) dan vitiligo campuran.<sup>1-3,7</sup> Vitiligo memiliki beberapa tanda klinis yang berkaitan dengan peningkatan aktivitas penyakit seperti fenomena Koebner, lesi trikromatik, *confetti-like depigmentation*, dan lesi inflamatorik.<sup>1,2,10</sup>

## EFEKTIVITAS TERAPI VITILIGO

Tujuan terapi vitiligo umumnya untuk menghasilkan repigmentasi pada lesi vitiligo, namun sebagian kecil dapat diupayakan depigmentasi pada sisa kulit normal.<sup>1,7</sup> Terapi vitiligo untuk menghasilkan repigmentasi yang ada pada saat ini meliputi kortikosteroid topikal, inhibitor kalsineurin topikal, fototerapi, dan terapi bedah.<sup>1-3,7</sup>

### Kortikosteroid topikal

Terapi lini pertama pada vitiligo menggunakan terapi kortikosteroid topikal atau inhibitor kalsineurin topikal, terutama pada kasus lesi < 5% luas permukaan tubuh.<sup>1,7</sup> Kortikosteroid topikal sudah digunakan sejak tahun 1950 karena memiliki efek anti-inflamasi.<sup>3,7,11</sup> Terapi vitiligo dengan kortikosteroid topikal mencapai hasil terbaik (repigmentasi hingga 75 %) pada area yang terpapar sinar matahari (wajah dan leher), pada kulit gelap, dan lesi yang baru timbul.<sup>7</sup> Lesi pada daerah akril hanya 33 % mencapai repigmentasi secara signifikan.<sup>7</sup> Kortikosteroid topikal dapat digunakan selama 3 - 6 bulan.<sup>7</sup> Efek samping yang dapat timbul akibat penggunaan jangka

panjang (terutama kortikosteroid potensi kuat) seperti atrofi kulit, telangiectasis, hipertrikosis, erupsi akneiformis, dan striae.<sup>1,3,7</sup>

### Inhibitor kalsineurin topikal

Inhibitor kalsineurin topikal digunakan sejak tahun 2002, terutama pada area yang tidak ideal diberikan kortikosteroid potensi kuat jangka panjang seperti wajah, leher, dan area intertriginosa.<sup>1,3,7,12</sup> Inhibitor kalsineurin topikal juga digunakan sebagai terapi lini pertama vitiligo, bekerja dengan menurunkan aktivitas sel T dan produksi sitokin pro-inflamasi.<sup>3,7</sup> Kortikosteroid dan inhibitor kalsineurin topikal memiliki efektivitas yang tidak berbeda secara signifikan.<sup>1,7,11</sup> Inhibitor kalsineurin topikal dapat digunakan selama 3-18 bulan.<sup>7</sup> Efek samping umumnya hanya reaksi lokal dan yang lebih jarang yaitu hiperpigmentasi kulit transien.<sup>3,7</sup>

### Fototerapi

Fototerapi pada vitiligo dapat menggunakan fotokemoterapi, *narrowband ultraviolet B* (NB-UVB), dan fototerapi tertarget dengan NB-UVB.<sup>1,7,12</sup> Fotokemoterapi dengan psoralen dan ultraviolet A (PUVA) menstimulasi melanogenesis melalui fotokonjugasi psoralen dengan asam deoksiribonukleat, sehingga menyebabkan proliferasi melanosit, meningkatkan sintesis tirosinase, pembentukan melanosom, dan meningkatkan transfer melanosom ke keratinosit.<sup>7</sup> Repigmentasi terjadi pada 70-80% kasus dengan terapi PUVA, namun repigmentasi sempurna hanya terjadi pada 20 % kasus.<sup>7</sup> Kekambuhan dapat timbul hingga 75% pasien setelah 1-2 tahun.<sup>7</sup> Terapi PUVA tidak disarankan pada anak usia < 12 tahun karena memiliki efek samping toksisitas terhadap retina.<sup>1,7</sup> Terapi PUVA diberikan 2-3 kali seminggu selama 12-24 bulan.<sup>7</sup>

Fototerapi dengan NB-UVB dinilai lebih efektif dan aman dibandingkan PUVA.<sup>1,7</sup> Fototerapi NB-UVB memberikan efek immunosupresif, menginduksi diferensiasi melanosit, dan produksi melanosit.<sup>1</sup> Fototerapi NB-UVB memberikan repigmentasi yang lebih banyak dan kesesuaian warna repigmentasi yang lebih baik.<sup>1,7,12</sup> Setelah 12 bulan terapi,

repigmentasi  $\geq 75\%$  dapat dicapai dengan fototerapi NB-UVB (36%), sedangkan hanya 14 % dengan fototerapi PUVA.<sup>11</sup> Fototerapi NB-UVB diberikan 2-3 kali seminggu selama 9-12 bulan.<sup>1</sup> Setelah 1-2 tahun pemberhentian fototerapi NB-UVB, kekambuhan dapat terjadi hingga 55%.<sup>7</sup> Efek samping fototerapi seperti eritema yang nyeri, hiperkeratosis, atrofi kulit, dan fotokarsinogenesis, terjadi lebih rendah pada fototerapi NB-UVB dibandingkan PUVA.<sup>1,7,12</sup>

**Terapi bedah**

Terapi bedah hanya diindikasikan pada vitiligo stabil, serta tidak ada riwayat fenomena Koebner dan skar hipertrofik/keloid.<sup>7,8,11</sup> Metode ini bertujuan untuk menggantikan melanosit pada area lesi dengan area donor dari kulit normal, dilakukan dalam kondisi steril.<sup>7,8,11</sup> Berbagai metode terapi bedah untuk vitiligo yaitu *tissue grafting (split thickness skin grafts (STSG), suction blister epidermal grafts, mini punch grafts, dan hair follicle grafts)* dan *cellular grafting*.<sup>1,7,12</sup> Metode STSG dan *blister graft* memiliki tingkat keberhasilan paling tinggi dibandingkan metode lainnya hingga 90%.<sup>8,11</sup> Efek samping yang terjadi akibat terapi bedah seperti pembentukan skar dan hiperpigmentasi atau hipopigmentasi pada area donor; terbentuknya *cobblestoning*, milia, dan ketidaksesuaian warna kulit pada area resipien.<sup>1,7,8</sup>

**HUBUNGAN PATOGENESIS VITILIGO DENGAN JALUR JAK/STAT**

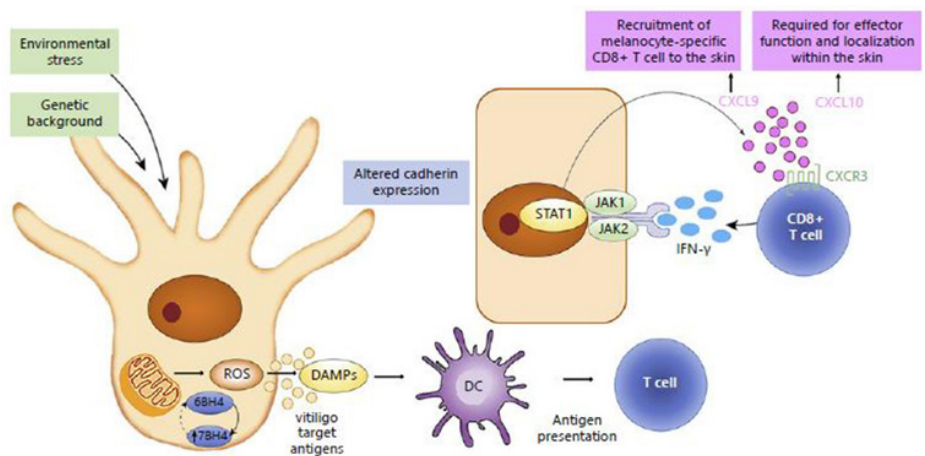
Vitiligo disebabkan adanya destruksi melanosit, namun patogenesis vitiligo belum diketahui secara jelas.<sup>1,2,4</sup> Beberapa hipotesis yang menjelaskan patogenesis vitiligo meliputi proses autoimun, stress oksidatif selular yang menyebabkan degenerasi melanosit, toksisitas kimia yang menyebabkan kematian melanosit, dan perubahan neural yang mempengaruhi produksi melanin oleh melanosit.<sup>1,2,4</sup> Proses autoimun merupakan hipotesis yang paling kuat, didukung dengan adanya bukti-bukti seperti temuan infiltrasi sel sitotoksik CD8+ pada lesi vitiligo, peningkatan antibodi anti-melanosit pada pasien vitiligo, dan terapi vitiligo dengan immunosupresan.<sup>1,2,4,5</sup> Pada pemeriksaan

histologis lesi, infiltrasi limfosit terjadi pada tepi lesi vitiligo.<sup>5</sup> Sel T CD8+ terutama banyak ditemukan pada batas dermis-epidermis dekat dengan lokasi melanosit.<sup>5</sup> Analisis *flow cytometry* dari cairan yang didapat dengan metode *suction blistering* pada lesi vitiligo yang aktif menemukan jumlah sel T CD8+ meningkat pada area tersebut.<sup>5</sup> Jika dilakukan koinkubasi sel T CD8+ yang diisolasi dari kulit pasien vitiligo pada kulit normal pasien yang sama, maka pada area tersebut akan terjadi kematian melanosit.<sup>1,5,6</sup> Jumlah sel T CD8+ di darah dan kulit berkorelasi positif dengan derajat penyakit.<sup>6</sup> Dengan demikian, sel T CD8+ merupakan efektor primer yang menyebabkan kematian melanosit.<sup>1,3,5,10</sup>

Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) menjadi sitokin yang mempengaruhi aktivitas penyakit vitiligo.<sup>1,5,10,13</sup> Sel T CD8+ akan memproduksi sitokin IFN- $\gamma$ , kemudian sitokin IFN- $\gamma$  akan menginduksi produksi kemokin dari keratinosit seperti *C-X-C chemokine ligand 9 (CXCL9)* dan *CXCL10* yang akan meningkatkan rekrutmen sel T.<sup>1,3,5,6</sup> Hal ini menyebabkan destruksi progresif pada melanosit dan lesi semakin luas.<sup>1,3,5,6</sup> Aksis IFN- $\gamma$ -kemokin kini menjadi strategi terapi baru yang cukup menjanjikan dengan menggunakan inhibitor JAK (**Gambar 1**).<sup>1,3,5,10</sup>

Dalam mekanisme kerja sitokin, sitokin perlu berikatan dengan reseptor spesifik dengan afinitas yang tinggi pada permukaan sel yang merespon. Reseptor IFN- $\gamma$  pada keratinosit menginisiasi

jalur *JAK/signal-transducer and activator of transcription (STAT)*, salah satu jalur pensinyalan intraseluler.<sup>1,2,13</sup> JAK merupakan famili dari tirosin kinase non-reseptor intraseluler yang berperan penting jalur pensinyalan IFN- $\gamma$ .<sup>1,3,5,10</sup> Ikatan IFN- $\gamma$  dengan reseptornya menyebabkan rangkaian kejadian yang melibatkan JAK dan faktor transkripsi sitosolik laten yaitu STAT.<sup>1,3,5,10</sup> JAK terdiri dari 4 tipe yaitu JAK1, JAK2, JAK3, dan tirosin kinase 2 (Tyk2).<sup>1,3,5,10,13</sup> Reseptor IFN- $\gamma$  akan berinteraksi dengan JAK1 dan JAK2, sehingga inhibisi JAK1 atau JAK2 akan menurunkan persinyalan IFN- $\gamma$ .<sup>5,9</sup> Ikatan ligan dengan reseptor sitokin menginduksi dimerisasi reseptor, dan mengaktifasi fosforilasi reseptor oleh JAK.<sup>1,5,6</sup> STAT akan berikatan dengan reseptor yang telah difosforilasi, kemudian juga akan mengalami dimerisasi.<sup>1,5</sup> STAT akan mengalami translokasi ke dalam nukleus dan mengaktifasi transkripsi gen spesifik yang diregulasi oleh IFN- $\gamma$ .<sup>1,5,10</sup> Analisis ekspresi gen pada kulit vitiligo menunjukkan adanya peningkatan regulasi IFN- $\gamma$  dan *IFN- $\gamma$ -dependent genes* seperti reseptor kemokin sel T *C-X-C chemokine receptor (CXCR)-3* dan ligan-ligannya yaitu *CXCL9*, *CXCL10*, dan *CXCL11*.<sup>3,5,10</sup> Sel T CD8+ yang spesifik terhadap melanosit juga mengekspresikan *CXCR3*.<sup>2,5</sup> Percobaan pada tikus membuktikan bahwa keratinosit memproduksi ligan dari *CXCR3* seperti *CXCL9* dan *CXCL10*.<sup>5,6</sup> Kedua *ligand* tersebut menyebabkan



**Gambar 1.** Patogenesis vitiligo yang melibatkan proses autoimunitas yang diinduksi stress selular. Jalur JAK/STAT berperan dalam aktivitas sel T CD8+ dan produksi IFN- $\gamma$ .<sup>11</sup>



rekrutmen sel T lebih lanjut dan lokalisasi sel T pada kulit.<sup>5,6,10</sup> Dengan demikian, sel T akan memproduksi IFN- $\gamma$  dan menginduksi produksi CXCL9 dan CXCL10 oleh keratinosit yang merekrut sel T lebih banyak lagi ke epidermis dan menyebabkan progresivitas vitiligo.<sup>5,6,10</sup>

## TERAPI INHIBITOR JANUS KINASE PADA VITILIGO

Inhibitor JAK sudah dikembangkan dan disetujui untuk pengobatan beberapa penyakit autoimun, seperti rheumatoid arthritis, mielofibrosis, dan polisitemia vera.<sup>13</sup> Terapi vitiligo dengan inhibitor JAK masih dilakukan dalam berbagai studi eksperimental, baik pada pasien dengan vitiligo saja atau dengan komorbiditas autoimun lainnya. Laporan kasus pertama mengenai terapi vitiligo dengan inhibitor JAK dilaporkan oleh Craighow dkk, kasus vitiligo progresif yang tidak responsif terhadap terapi kombinasi kortikosteroid topikal, inhibitor kalsineurin topikal, dan fototerapi NB-UVB. Terapi dengan tofacitinib sitrat oral selama 5 bulan menghasilkan repigmentasi hampir sempurna pada area dahi dan tangan.<sup>9</sup> Studi oleh Rothstein dkk menggunakan krim ruxolitinib 1,5 % selama 20 minggu dan didapatkan 44 % pasien mengalami penurunan 76% skor *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) pada area wajah.<sup>14</sup> Vitiligo non-fasial tidak mengalami perbaikan klinis secara signifikan.<sup>14</sup> Onset repigmentasi rerata setelah 8 minggu terapi.<sup>14</sup> Efek samping dari penggunaan ruxolitinib topikal yaitu timbulnya eritema (72,7%), hiperpigmentasi pada tepi lesi (81,8%), dan erupsi akneiformis transien atau perburukan akne di wajah (18,2%).<sup>14</sup> Studi ini dilanjutkan oleh Joshipura dkk juga mendapatkan hasil terapi meningkat secara signifikan pada area wajah dan dengan kombinasi fototerapi NB-UVB.<sup>15</sup> Rosmarin dkk mengevaluasi efektivitas krim ruxolitinib dengan dosis dan frekuensi yang berbeda-beda.<sup>16</sup> Pada minggu ke-52, penurunan skor VASI area wajah terjadi paling signifikan pada kelompok terapi krim ruxolitinib 1,5% dengan dosis 2 kali sehari (57,6%).<sup>16</sup> Lesi pada area wajah mengalami repigmentasi yang lebih baik. Kulit wajah memiliki epidermis yang lebih tipis sehingga absorpsi obat dapat lebih baik dan juga

mendapat paparan sinar matahari relatif lebih banyak.<sup>14</sup> Area akral sulit mengalami repigmentasi disebabkan kurangnya kelenjar pilosebacea.<sup>14</sup>

Penggunaan inhibitor JAK juga digunakan pada pasien vitiligo dengan komorbiditas autoimun lainnya. Harris dkk melaporkan kasus vitiligo dan alopecia areata yang diterapi dengan ruxolitinib oral.<sup>17</sup> Setelah 20 minggu, repigmentasi terjadi pada area wajah hingga 51%.<sup>17</sup> Setelah 12 minggu pemberhentian terapi, repigmentasi lesi vitiligo mengalami regresi, namun alopecia areata tetap stabil.<sup>17</sup> Studi lainnya dari Vu dkk melaporkan kasus alopecia areata dan vitiligo non-segmental dengan riwayat dermatitis atopik yang diterapi dengan tofacitinib oral, dikombinasikan dengan kortikosteroid oral dan topikal.<sup>18</sup> Lesi vitiligo hanya sedikit mengalami repigmentasi marginal.<sup>18</sup> Pada studi oleh Tajalli dkk melaporkan kasus alopecia areata, vitiligo, dan psoriasis, diberikan terapi kombinasi tofacitinib oral dan fototerapi NB-UVB.<sup>19</sup> Repigmentasi perifolikular terjadi secara progresif setelah 3 bulan terapi.<sup>19</sup> Komnitski dkk juga melaporkan perbaikan lesi vitiligo setelah mendapatkan tofacitinib oral untuk terapi rheumatoid arthritis.<sup>20</sup> Repigmentasi dimulai setelah 8 bulan terapi.<sup>20</sup> Setelah 2 tahun terapi, pasien mengalami repigmentasi sempurna pada area dahi dan perilabial, dan repigmentasi parsial pada area dada atas dan leher.<sup>20</sup>

Repigmentasi pada lesi vitiligo membutuhkan supresi dari proses autoimun dan regenerasi melanosit.<sup>5,15,21-25</sup> Hasil terapi inhibitor JAK meningkat jika dikombinasikan dengan paparan ultraviolet. Joshipura dkk melaporkan sebuah kasus vitiligo diberikan terapi krim ruxolitinib dan sebuah kasus rheumatoid arthritis dan vitiligo diberikan terapi tofacitinib oral.<sup>21</sup> Repigmentasi lebih banyak terjadi pada area yang terpapar sinar matahari pada kedua kasus tersebut.<sup>21</sup> Studi kasus serial retrospektif oleh Liu dkk pada 10 pasien dengan terapi tofacitinib oral mendapatkan repigmentasi terjadi pada area yang terpapar sinar matahari atau dengan fototerapi NB-UVB.<sup>22</sup> Sebanyak 80% pasien yang tidak mengalami repigmentasi dilaporkan menghindari paparan sinar matahari dan

menggunakan fotoproteksi.<sup>22</sup> Tofacitinib oral dapat menurunkan jumlah sel T dan kemokin CXCL9 dan CXCL10.<sup>22</sup> Studi oleh Joshipura dkk juga mendapatkan bahwa kombinasi krim ruxolitinib dengan fototerapi NB-UVB memberikan hasil yang lebih baik.<sup>15</sup> Sebuah studi retrospektif observasional oleh Gianfaldoni dkk mendapatkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan terapi kombinasi tofacitinib oral dan fototerapi NB-UVB memiliki tingkat repigmentasi rerata 92%.<sup>23</sup> Monoterapi dengan fototerapi NB-UVB sebanyak 72% memiliki tingkat repigmentasi rerata 77%.<sup>23</sup> Studi oleh Kim dkk juga melaporkan repigmentasi yang cepat pada 2 pasien vitiligo dengan terapi kombinasi tofacitinib oral dan fototerapi NB-UVB, bahkan 1 pasien sudah mendapatkan terapi depigmentasi.<sup>24</sup> Pada studi yang dilakukan oleh McKesey dkk menyebutkan bahwa pada studi eksperimental dengan 11 pasien yang diterapi dengan krim tofacitinib 2% dikombinasikan dengan fototerapi nb-UVB didapatkan repigmentasi pada area wajah meningkat 70% dengan penurunan skor VASI rerata 0,57.<sup>25</sup> Repigmentasi terjadi lebih baik pada area terpapar sinar matahari atau kombinasi fototerapi disebabkan karena repigmentasi pada lesi vitiligo membutuhkan supresi dari proses autoimun dan regenerasi melanosit.<sup>5,15,21-25</sup> Efek samping dari terapi inhibitor JAK bersifat ringan seperti infeksi saluran napas atas, diare, kenaikan berat badan, dan arthralgia pada terapi oral, serta reaksi lokal pada terapi topikal pernah dilaporkan sebelumnya namun tidak sampai menimbulkan mortalitas pada pasien.<sup>12</sup>

## SIMPULAN

Terapi vitiligo dengan inhibitor JAK memberikan hasil yang menjanjikan dan cukup aman. Berdasarkan studi, beberapa poin penting yang didapatkan yaitu diantaranya adalah terapi inhibitor JAK menurunkan sitotoksitas sel T, repigmentasi terjadi lebih baik pada area wajah, dan kombinasi dengan paparan ultraviolet meningkatkan repigmentasi. Inhibitor JAK memiliki target terapi yang lebih spesifik dalam menurunkan sitotoksitas sel T CD8+. Penelitian dalam skala lebih besar dan durasi lebih

lama dibutuhkan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari terapi inhibitor JAK pada pasien vitiligo.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel ini.

## PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapat dana hibah dari pemerintah ataupun lembaga swasta lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Penulis berkontribusi terhadap penelitian ini baik dari perencanaan hingga interpretasi dan penyusunan naskah publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ezzedine K, Harris JE. Vitiligo. In: Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1330–50.
- Dina Y, McKesey J, Pandya AG. Disorders of Hypopigmentation. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(3):s115-s116.
- Karagaiah P, Valle Y, Sigova J, et al. Emerging drugs for the treatment of vitiligo. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(1):7-24. doi:10.1080/14728214.2020.1712358.
- Anstey AV. Disorders of Skin Colour. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2010. p58.1-58.59.
- Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:621-648. doi:10.1146/annurev-immunol-100919-023531.
- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2342. doi:10.3389/fimmu.2019.02342.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5-19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
- Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol*. 2013;169 Suppl 3:57-66. doi:10.1111/bjd.12532.
- Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-1112. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1520.
- Bishnoi A, Parsad D. Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1509. Published 2018 May 18. doi:10.3390/ijms19051509.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. doi:10.1159/000506103.
- Relke N, Gooderham M. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(3):298-306. doi:10.1177/1203475419833609.
- Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005.
- Rothstein B, Joshupura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1054-1060.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.049.
- Joshupura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1205-1207.e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.023.
- Rosmarin D, Pandya AG, Leibold M, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10244):110-120. doi:10.1016/S0140-6736(20)30609-7.
- Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):370-371. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.073.
- Vu M, Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, Ross G. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(8):942-944. doi:10.1111/ced.13290.
- Tajalli M, Kabir S, Vance TM, Qureshi AA. Effective use of oral tofacitinib and phototherapy in a patient with concomitant alopecia areata, vitiligo, and plaque and inverse psoriasis. *Clin Case Rep*. 2020;8(5):819-822. Published 2020 Feb 27. doi:10.1002/ccr3.2759.
- Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):473-476. doi:10.1016/j.abd.2019.08.032.
- Joshupura D, Plotnikova N, Goldminz A, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):98-99. doi:10.1080/09546634.2017.1339013.
- Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):675-682.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.043.
- Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, et al. Micro - Focused Phototherapy Associated To Janus Kinase Inhibitor: A Promising Valid Therapeutic Option for Patients with Localized Vitiligo. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(1):46-48. Published 2018 Jan 21. doi:10.3889/oamjms.2018.042.
- Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid Repigmentation of Vitiligo Using Tofacitinib Plus Low-Dose, Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):370-371. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5778.
- McKesey J, Pandya AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):646-648. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.032.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution