

# Peningkatan Jumlah Protein S100 pada Vitiligo setelah Terapi *Narrowband-Ultraviolet B*

## *(The Increase in Amount of S100 Protein in Vitiligo after Narrowband-Ultraviolet B Therapy)*

Putri Hendria Wardhani, M. Yulianto Listiawan, Linda Astari

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Vitiligo adalah penyakit depigmentasi yang paling sering dijumpai dengan manifestasi klinis berupa makula berwarna putih susu berbatas tegas, dengan patogenesis kompleks yang belum dipahami dengan baik sehingga evolusi penyakit tidak dapat diprediksi dan hasil terapi seringkali tidak memuaskan. Sampai sekarang *Narrowband-Ultraviolet B* (NB-UVB) dianggap sebagai pengobatan vitiligo yang paling efektif dan aman. Evaluasi terapi dengan melihat jumlah melanosit melalui pemeriksaan imunohistokimia protein S100 akan menjadi lebih objektif dan akurat. **Tujuan:** Untuk membandingkan jumlah protein S100 pada pasien vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen analitik komparatif dengan menggunakan metode *pre-post test* yang membandingkan protein S100 pada pasien vitiligo sebelum dan setelah mendapatkan terapi NB-UVB yang dilakukan di Unit Rawat Jalan, RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dua belas sampel kasus yang didiagnosis vitiligo diobati dengan terapi NB-UVB dua kali seminggu sampai 8 kali terapi. Dosis awal adalah 200 mJ dan secara bertahap meningkat 20% setiap terapi. Dilakukan biopsi sebelum dan setelah terapi dan kemudian protein S100 dibandingkan dengan menggunakan pewarnaan imunohistokimia. **Hasil:** Terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB dengan nilai  $p=0,002$  ( $p<0,05$ ). **Simpulan:** Pemeriksaan imunohistokimia protein S100 berguna sebagai indikator keberhasilan terapi pada vitiligo.

**Kata kunci:** NB-UVB, protein S100, vitiligo.

### ABSTRACT

**Background:** Vitiligo is the most commonly seen depigmentation disease with complex pathogenesis that is not well understood so that evolution of the disease is unpredictable and therapeutic outcomes are often unsatisfactory. Until now *Narrowband-Ultraviolet B* (NB-UVB) is considered as the most effective and safe treatment of vitiligo. Evaluation of therapy by looking at the number of melanocytes through S100 Protein immunohistochemistry will become more objective and accurate. **Objective:** To compare the number of S100 proteins in vitiligo patients before and after NB-UVB therapy. **Methods:** This is comparative analytic experimental study using a *pre-post test* method comparing S100 protein in vitiligo patients before and after receiving NB-UVB therapy conducted at Outpatient Clinic, Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. Twelve samples cases diagnosed as vitiligo treated only with NB-UVB therapy twice a week until 8 times therapies. The first exposure dose was 200 mJ and gradually increased 20% every therapy. We have done biopsy twice, before and after therapies and then compared the S100 protein using immunohistochemistry staining. **Results:** There was a significant difference between the amount of S100 protein in vitiligo before NB-UVB and vitiligo therapy after NB-UVB therapy,  $p=0.002$  ( $p<0.05$ ). **Conclusion:** S100 protein immunohistochemistry is useful for indicators of treatment success in vitiligo.

**Key words:** NB-UVB, protein S100, vitiligo.

Alamat korespondensi: M Yulianto Listiawan, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, email: yuliantolistiawan@yahoo.com.

### PENDAHULUAN

Vitiligo adalah penyakit depigmentasi yang paling sering dijumpai dengan manifestasi klinis berupa makula berwarna putih susu berbatas tegas. Vitiligo merupakan penyakit dapatan dengan

patogenesis kompleks yang belum dipahami dengan baik sehingga evolusi penyakit tidak dapat diprediksi dan hasil terapi seringkali tidak memuaskan. Hal itu menyebabkan turunnya kualitas hidup, rasa cemas, tidak percaya diri dalam membentuk suatu hubungan,

dan stigma psikososial pada pasien vitiligo.<sup>1,2</sup> Vitiligo mengenai 0,3-0,5% populasi di dunia. Prevalensi vitiligo menunjukkan peningkatan selama beberapa dekade ini.<sup>1,3</sup>

Vitiligo adalah penyakit multifaktorial, poligenik, dan dari berbagai macam teori patogenesis penyakit, yang paling diterima adalah interaksi faktor genetik dan nongenetik yang memengaruhi fungsi dan kelangsungan hidup melanosit.<sup>1</sup> Protein S100 merupakan protein sitoplasmik yang diekspresikan oleh melanosit, telah dikenal memiliki sensitivitas yang tinggi pada melanosit, dan dapat membantu memvisualisasikan penurunan jumlah melanosit.<sup>4-6</sup>

Prinsip terapi vitiligo adalah memfasilitasi repopulasi bercak depigmentasi dengan melanosit aktif yang dapat bermigrasi, dan biosintesis melanin. *Narrowband-Ultraviolet B* (NB-UVB) dianggap sebagai terapi vitiligo yang paling efektif dan aman saat ini.<sup>1</sup> Para klinisi mengevaluasi hasil terapi vitiligo hanya dengan klinis, yaitu persentase repigmentasi yang terjadi.<sup>1,7</sup> Pengertian repigmentasi yang seragam hingga saat ini belum ada, karena penilaiannya hanya secara subjektif. Evaluasi repigmentasi secara objektif sangat penting bagi para klinisi sebagai indikator keberhasilan atau kegagalan terapi. Evaluasi terapi dengan melihat fungsi dan jumlah melanosit akan menjadi lebih objektif dan akurat.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan jumlah protein S100 pada pasien vitiligo sebelum mendapatkan terapi NB-UVB dan setelah terapi NB-UVB dengan mengevaluasi jumlah protein S100 pada lesi pasien vitiligo sebelum terapi NB-UVB dibandingkan dengan setelah terapi NB-UVB. Penelitian ini berguna untuk mengetahui peran protein S100 pada vitiligo, sehingga kedepannya dapat dipertimbangkan sebagai indikator evaluasi terapi vitiligo di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen analitik komparatif dengan menggunakan metode *pre-post test* yang membandingkan protein S100 pada pasien vitiligo sebelum dan setelah mendapatkan terapi NB-UVB. Penelitian ini menggunakan metode *consecutive sampling* dengan mengambil setiap pasien yang didiagnosis sebagai vitiligo yang memenuhi kriteria penerimaan sampel di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD. Dr. Soetomo Surabaya sampai jumlah pasien yang ditentukan terpenuhi. Sampel studi merupakan pasien vitiligo, tidak menggunakan

pengobatan topikal untuk vitiligo dalam 2 minggu terakhir, tidak menggunakan pengobatan sistemik untuk vitiligo dalam 4 minggu terakhir, tidak hamil, berusia lebih dari sama dengan 15 tahun, keadaan umumnya masih baik, dan bersedia untuk mengikuti penelitian. Jumlah keseluruhan pasien ada 12 orang. Penelitian dilakukan pada 24 sampel yang terdiri dari 12 sampel *pre-test* dan 12 sampel *post-test*. Penelitian dilakukan sejak bulan Mei 2017 sampai Agustus 2017 di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Setiap sampel dicatat dan dilakukan biopsi plong ukuran 3 mm, dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia protein S100 untuk penghitungan jumlah protein S100 dalam dua lapang pandang, dengan satu lapang pandang sebesar satu milimeter.

## HASIL

Subjek penelitian terdiri dari 12 orang, yaitu sebanyak 7 orang (58,3%) laki-laki dan 5 orang (41,7%) perempuan. Kriteria penerimaan sampel penelitian membatasi usia pasien 15-24 tahun berdasarkan kriteria remaja menurut WHO. Kelompok usia terbanyak adalah 35-44 tahun yaitu sebanyak 3 orang (25%). Tipe vitiligo sebagian besar adalah generalisata sebanyak 10 orang (83,3%). Lama sakit terbanyak adalah >1-5 tahun sebanyak 7 orang (58,3%). Aktivitas lesi mayoritas stabil > 1 tahun dengan repigmentasi spontan sebanyak 6 orang (50%) (Tabel 1).

Berdasarkan hasil uji normalitas data didapatkan bahwa distribusi selisih jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB tidak normal, dengan nilai  $p=0,024$  ( $p<0,05$ ). Analisis jumlah protein S100 menggunakan uji Wilcoxon. Kesimpulan secara statistika terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB yang diukur dengan pengecatan protein S100 pada dua lapang pandang, dengan nilai  $p=0,002$  ( $p<0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji normalitas data, didapatkan selisih jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB berdistribusi tidak normal, dengan nilai  $p = 0,024$  ( $p < 0,05$ ), sehingga analisis protein S100 menggunakan uji nonparametrik yakni uji Wilcoxon, diperoleh nilai  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ ).

Kesimpulan secara statistika terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB yang

**Tabel 1.** Data dasar pasien Vitiligo di Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Data Dasar	Klasifikasi	Jumlah (persentase %) N = 12
Jenis kelamin	laki-laki	7 (58,3)
	perempuan	5 (41,7)
Data Dasar	Klasifikasi	Jumlah (persentase %) N = 12
Usia	15-24 tahun	3 (25)
	25-34 tahun	2 (16,7)
	35-44 tahun	3 (25)
	45-54 tahun	1 (8,3)
	55-64 tahun	2 (16,7)
	65-74 tahun	1 (8,3)
Tipe vitiligo	fokal	2 (16,7)
	generalisata	10 (83,3)
Lama sakit	6-12 bulan	2 (16,7)
	>1-5 tahun	7 (58,3)
	>5-10 tahun	1 (8,3)
	≥10 tahun	2 (16,7)
Aktivitas lesi	< 6 minggu	2 (16,7)
	Stabil selama 1 tahun	4 (33,3)
	Stabil > 1 tahun dan repigmentasi spontan	6 (50)

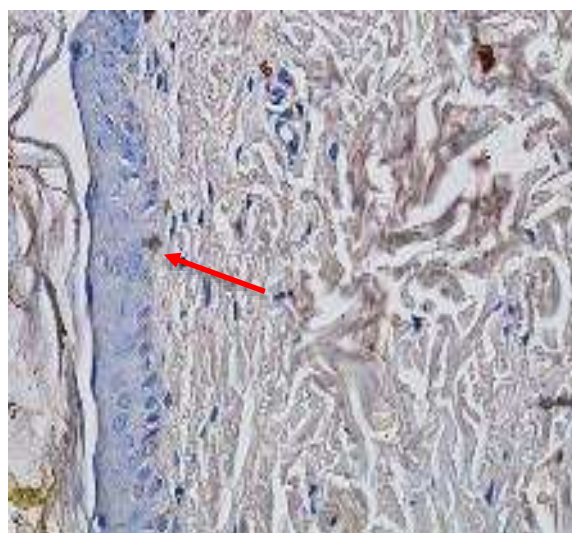
**Tabel 2.** Hasil analisis jumlah protein S100 menggunakan uji Wilcoxon

	Median (Minimum- Maksimum)	Nilai p
Jumlah protein S100 pada vitiligo sebelum terapi NB-UVB (n=12)	3,0 (2,00-7,00)	0,002
Jumlah protein S100 pada vitiligo setelah terapi NB-UVB (n=12)	9,0 (6,00-24,00)	

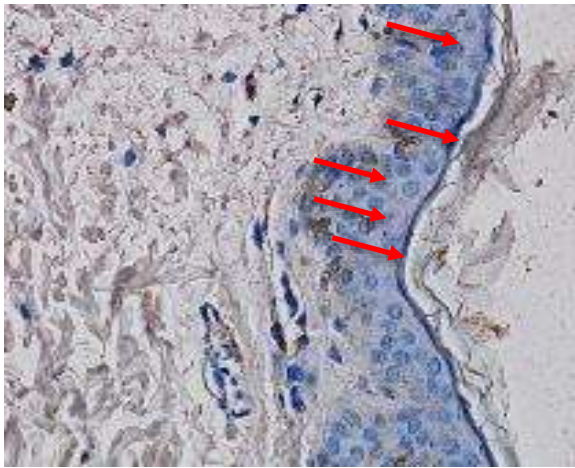
Keterangan: NB-UVB = *Narrowband-Ultraviolet B*.

diukur dengan pengecatan protein S100 pada 2 lapang pandang,  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ ). Hal itu membuktikan protein S100 dapat digunakan untuk memantau evaluasi terapi yang diinterpretasikan sebagai jumlah melanosit, karena protein S100 merupakan protein sitoplasma yang diekspresikan oleh melanosit.

Pada vitiligo sebelum terapi NB-UVB didapatkan paling banyak 4 melanosit per satu milimeter lapang pandang dan paling sedikit 1 melanosit. Pada dua lapang pandang paling banyak ditemukan 7 melanosit, dan paling sedikit 2 melanosit. Pada vitiligo setelah terapi NB-UVB didapatkan paling banyak 12 melanosit per satu milimeter lapang pandang dan paling sedikit 2 melanosit. Pada dua lapang pandang paling banyak ditemukan 24 melanosit, dan paling sedikit 6 melanosit.



**Gambar 1.** Melanosit yang terdeteksi oleh protein S100 pada vitiligo sebelum terapi NB-UVB. Panah menunjukkan melanosit dalam satu lapang pandang, pembesaran 400x.



**Gambar 2.** Melanosit yang terdeteksi oleh protein S100 pada vitiligo setelah terapi NB-UVB. Panah menunjukkan melanosit dalam satu lapang pandang, pembesaran 400x.

Pada penelitian ini menunjukkan perbedaan signifikan ( $p = < 0,05$ ) antara jumlah melanosit pada vitiligo sebelum dan setelah terapi NB-UVB, NB-UVB menyebabkan repigmentasi vitiligo dengan dua mekanisme, yaitu immunosupresi yang menghentikan penghancuran melanosit, dan restorasi pigmen melalui peningkatan jumlah melanosit.<sup>8,9</sup> Pemeriksaan imunohistokimia protein S100 mendeteksi protein sitoplasma yang terdapat pada melanosit, imunohistokimia protein S100 merupakan prosedur standar yang digunakan untuk mendeteksi melanosit,<sup>6,10</sup> sehingga dapat digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi vitiligo. Simpulan penelitian ini adalah peningkatan jumlah protein S100 pada pasien vitiligo setelah menerima terapi NB-UVB dibandingkan dengan terapi NB-UVB secara statistik berbeda secara signifikan. Hasil ini menunjukkan protein S100 memiliki peran sebagai indikator keberhasilan terapi vitiligo.

#### KEPUSTAKAAN

1. Birlea SA, Spritz RA, Norris DA. Vitiligo. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Leffel DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology General Medicine. 8<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw Hill Co. 2013. p. 792-803.
2. Kutlubay Z, Karakus O, Engin B, Serdaroglu S. Vitiligo as autoimun disease. J Turk Acad Dermatol 2012; 6(2): 126r1.
3. Alikhan MD, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 473-91.
4. Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, Zhang PJ, Ming M, Xu X. MITF accurately highlight

- epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. Am J Dermatopathol 2013; 35(1):25-9.
5. Clarkson KS, Sturdgeess IC, Molyneux AJ. The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: a comparison of the novel T311 antibody (anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (anti-melan-A). J Clin Pathol 2001; 54: 196-200.
  6. Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, Zhang PJ, Ming M, Xu X. MITF accurately highlights epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. Am J Dermatopathol 2013; 35(1): 25-9.
  7. Park HY, Yaar M. Biology of melanocytes. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Leffel DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw Hill Co. 2013. p. 792-803.
  8. Girish PN, Shetty NJ, Shetty VH, Sandhya I, Mallya U, Shetty RK, et al. Evaluation of narrow-band UVB phototherapy for vitiligo. JEMDS. 2013; 2(44): 8591-8.
  9. Lotti T, Berti S, moretti S. Vitiligo therapy. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(17): 2779-85.
  10. Halawi A, Abbas O, Mahalingam M. S100 proteins and the skin: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(4): 405-14.