

Terapi Farmakologis Pada Alopesia Androgenetika

Sigit Sutanto

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Alopesia androgenetika (AA) atau *male pattern-hairloss* merupakan kelainan yang tidak berbahaya namun dapat mempengaruhi penderitanya secara psikologis. Kelainan itu juga dapat mempengaruhi integritas kulit kepala karena rambut melindungi kulit kepala dari sengatan panas matahari, suhu dingin, cedera mekanis, dan sinar ultraviolet. AA merupakan kelainan progresif yang bergantung pada hormon dihidrotestosteron dan adanya predisposisi genetik. Hingga saat ini patofisiologi AA belum sepenuhnya dimengerti. Pilihan terapi AA yang tersedia saat ini meliputi farmakoterapi, transplantasi rambut, dan alat bantu kosmetik. Minoksidil dan finasteride merupakan dua obat yang diakui FDA untuk terapi AA, keduanya terbukti efektif dan aman digunakan dalam jangka panjang. Pemahaman proses penyakit dan kemampuan serta keterbatasan masing-masing pilihan terapi penting dalam membantu penderita mencapai hasil yang realistis. Makalah ini akan membahas patofisiologi, epidemiologi, manifestasi klinis, diagnosis dan farmakoterapi AA. Hal-hal tersebut penting untuk diketahui karena kelainan ini sering dijumpai dan mudah didiagnosis serta dapat diterapi secara efektif.

Kata kunci : alopesia androgenetika, kebotakan, farmakoterapi, finasteride, minoksidil.

Abstract

Androgenetic alopecia (AGA) known as common male baldness or male pattern-hairloss is recognized as harmless medical condition, it could affect individual psychologically. It also harm the scalp because hair protects the scalp against sunburn, cold, mechanical injury, and ultraviolet light. As a progressive condition, AGA depended on the presence of the dihydrotestosterone and genetic predisposition, but its pathophysiology has not been fully elucidated. At present, pharmacotherapy, hair transplantation, and cosmetic aids have been used to manage male pattern baldness. US Food and Drug Administration approved two hairloss pharmacotherapies, the potassium channel opener, minoxidil and the dihydrotestosterone synthesis inhibitor, finasteride. They proved to be safe and effective in long-term daily use against AGA. Regardless of which treatment modality is chosen, defining and addressing the patient's expectations regarding therapy are paramount in determining the outcome. This article discusses the pathophysiology, epidemiology, clinical manifestation, diagnosis, and pharmacotherapy for androgenetic alopecia, since this medical condition can be easily recognized and managed effectively by general physicians.

Keywords : androgenetic alopecia, male pattern-hairloss, pharmacotherapy, finasteride, minoxidil.

Pendahuluan

Alopesia androgenetika (AA) atau *androgenetic alopecia (AGA)*, *common male baldness*, *male pattern-hairloss* merupakan kelainan rambut yang sering dijumpai dan sangat mengganggu penderitanya walaupun tidak

berbahaya. Kelainan itu seringkali menimbulkan efek psikologis serta dapat menimbulkan kelainan yang diakibatkan kurangnya fungsi proteksi rambut terhadap kulit.¹

Kebotakan mempengaruhi penderitanya secara psikologis dan juga persepsi orang lain terhadapnya. AA merupakan kelainan yang

progresif dan bergantung pada dihidrotestosteron (DHT) serta ada predisposisi genetik, namun patofisiologinya belum sepenuhnya dimengerti. Saat ini terapi yang tersedia untuk kelainan tersebut mencakup farmakoterapi, transplantasi rambut, dan alat bantu kosmetik. *Food and Drugs Administration (FDA)* sampai saat ini baru mengakui dua jenis obat untuk AA, minoksidil (pembuka saluran kalium) dan finasteride (inhibitor sintesis dihidrotestosteron) sebagai farmakoterapi untuk AA. Keadaan klinis ini banyak dijumpai dan dapat didiagnosis dengan mudah sehingga seharusnya dapat diterapi secara efektif oleh dokter umum.⁴

Alopesia Androgenetika

AA adalah penipisan rambut atau kebotakan hereditas yang dipengaruhi androgen pada laki-laki dan perempuan yang peka secara genetik. Penipisan rambut dapat dimulai pada usia 12-40 tahun baik pada laki-laki maupun perempuan, diperkirakan separuh dari seluruh populasi mengalaminya pada usia 50-an. Pola pewarisannya bersifat poligenik.^{2,3}

Epidemiologi

Usia saat kebotakan dimulai pada laki-laki bervariasi, umumnya terjadi pada pertengahan usia 20-an. Prevalensi dan keparahan AA meningkat seiring bertambahnya usia. Keadaan itu tergantung pada kadar androgen dalam sirkulasi, sehingga tidak ditemukan pada anak prepubertas.^{1,4}

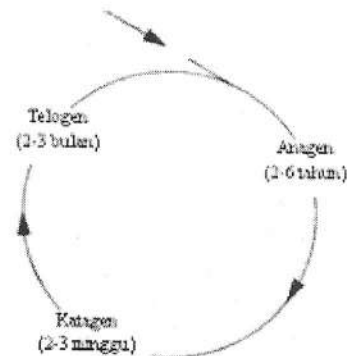
Diperkirakan 30% laki-laki kulit putih mengalaminya pada usia 30-an, sekurang-kurangnya 50% mengalaminya pada usia 50-an, dan 80% pada usia 70-an. Insidens AA juga bervariasi antar etnis; ras kulit putih lebih banyak terkena dibandingkan ras Asia, Indian Amerika maupun keturunan Afrika. Selain itu, daerah kebotakan lebih luas pada laki-laki kulit putih dibandingkan ras lainnya.¹

Patofisiologi

Sejak pertama kali terbentuk, folikel rambut mengalami siklus pertumbuhan yang berulang.

Secara normal, siklus ini terdiri atas fase pertumbuhan (anagen), fase involusi (katagen) dan fase istirahat (telogen) (Gambar 1). Lamanya fase tersebut bervariasi berdasarkan umur dan regio tempat rambut tumbuh.^{2,3}

Pada kulit kepala normal, sekitar 90-95% folikel rambut sedang bertumbuh, kurang dari 1% mengalami fase involusi, dan sisanya 5-10% dalam fase istirahat. Pada akhir fase telogen, rambut terlepas dan siklus berikutnya dimulai. Setiap harinya sekitar 100 lembar rambut dalam fase telogen rontok, namun folikel dalam jumlah yang sama memasuki fase anagen. Durasi anagen menentukan panjangnya rambut, sedangkan volume folikel menentukan diameternya. Saat lahir, kulit kepala mengandung folikel rambut terminal – sekitar 100.000 buah – yang seluruhnya berpotensi tumbuh panjang dan tebal. Folikel di lokasi lain selain kulit kepala akan tumbuh menjadi rambut velus yang halus, pendek, dan relatif tidak berpigmen, yang menutupi hampir seluruh permukaan kulit. Folikel dapat menjadi besar atau mengecil dibawah pengaruh lokal/sistemik yang mengubah durasi anagen dan volume matriks rambut.³



Gambar 1. Tiap lembar rambut mengalami fase pertumbuhan (anagen), yang berlangsung 2-6 tahun; fase involusi (katagen) yang berlangsung 2-3 minggu, dan fase istirahat (telogen) yang berlangsung 2-3 bulan diikuti dengan rontoknya rambut. Kemudian siklus ini akan berulang.²

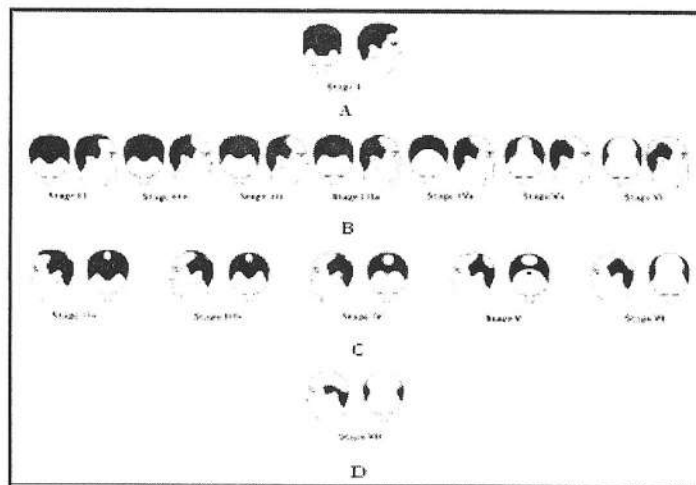
Hormon androgen sangat penting dalam mengatur pertumbuhan rambut. Pada pubertas, androgen meningkatkan ukuran folikel rambut di daerah dagu, dada, ekstremitas, serta mengurangi ukuran folikel di regio bitemporal, yang membentuk garis rambut (*hairline*) yang berbeda pada laki-laki dan perempuan.²

Pada folikel rambut yang suseptibel di kulit kepala, DHT berikatan dengan reseptor androgen membentuk kompleks hormon-reseptor yang kemudian mengaktifkan gen yang bertanggungjawab untuk pengecilan (*miniaturization*) gradual folikel terminal yang besar menjadi lebih kecil. Dengan demikian siklus pertumbuhan rambut juga terpengaruh; durasi anagen memendek dan folikel mengecil, membentuk rambut yang lebih halus dan pendek sehingga tidak mampu menutupi kulit kepala. Pada saat yang sama, jumlah folikel per unit area kulit kepala tetap sama. Rambut yang mengalami pengecilan baik panjang dan diameternya adalah patognomonik untuk AA.^{2,3}

DHT disintesis dari testosteron oleh enzim 5-alfa reduktase tipe 1 dan 2. Enzim yang bersifat lipofilik itu terdapat pada membran inti sel. Enzim bekerja pada folikel rambut dan jaringan lain yang dipengaruhi androgen seperti kelenjar prostat. Enzim 5-alfa reduktase tipe 2 tampaknya berperan lebih penting dalam patogenesis AA dibandingkan tipe 1. Terdapat beberapa bukti yang mendukung peranan androgen dan DHT pada AA: (1) Keadaan itu tidak ditemukan pada orang kasim (laki-laki yang dikebiri), individu yang kekurangan reseptor androgen, serta pada pseudhermafrodit, yang kekurangan enzim 5-alfa reduktase; (2) kulit kepala

yang mengalami kebotakan mengandung 5-alfa reduktase, DHT, dan reseptor androgen dalam jumlah besar; (3) kebotakan dapat dikurangi oleh finasteride, agen yang menghambat perubahan testosteron menjadi DHT dengan cara inhibisi selektif aktivitas 5-alfa reduktase tipe 2.^{1,7} AA pada laki-laki diwariskan secara genetik, pola pewarisannya belum sepenuhnya diketahui namun diduga secara poligenik. Riwayat AA pada keluarga menguatkan diagnosis, namun tidak adanya riwayat keluarga tidak menyingkirkan diagnosis.⁴ Manifestasi Klinis.

Kebotakan akibat AA pada laki-laki bersifat progresif seiring bertambahnya umur. Biasanya dimulai pada usia pertengahan 20-an dan timbul dengan pola khas. Kebotakan dimulai dengan hilangnya garis rambut frontal dan menipisnya rambut daerah vertex kemudian menjadi botak total di daerah tersebut. Sering pula timbul gatal pada kulit kepala, rambut rontok semakin mudah hanya dengan menyisir biasa atau keramas, bahkan tidur dengan bantal. Pada bentuk terberat, rambut di kepala terlihat seperti cincin meliputi daerah temporal, parietal dan oksipital. Progresi kebotakan tersebut sesuai skala yang dibuat Norwood-Hamilton (Gambar 2), yang membantu penegakan diagnosis dan pemantauan kerontokan rambut. Tidak semua individu mengikuti seluruh pola skala itu.⁶



Gambar 2. Skala Norwood-Hamilton. Terdapat dua pola utama, kebotakan anterior dan vertex. (A) Rambut kepala penuh tanpa kebotakan disebut *stage I*; (B) Pola kebotakan anterior. Pada *stage IIa* terjadi penipisan minor pada daerah frontal. *Stage III* menunjukkan penipisan frontal lebih lanjut, dikatakan "cosmetic significant". *Stage IVa, Va* dan *VI* menunjukkan kebotakan lanjut meliputi frontal hingga vertex; (C) Pola kebotakan vertex. Pada *stage IIv* terjadi penipisan rambut di daerah vertex, diikuti dengan penipisan frontal (*stage IIIv*). Penipisan frontal dan vertex semakin nyata (*stage IV*), kemudian kebotakan vertex lebih meluas (*stage V*), hingga tak ada batas rambut lagi antara frontal dan vertex (*stage VI*); (D) *Stage VII* merupakan akhir proses kebotakan rambut yang tersisa meliputi daerah temporal dan oksipital. Pola kebotakan bervariasi tiap individu, skala ini merupakan pola kebotakan pada umumnya.¹²

Diagnosis

Diagnosis AA secara umum tidaklah sulit, cukup dengan anamnesis teliti dan pemeriksaan fisik. Riwayat keluarga sangat penting dalam penentuan diagnosis. Laki-laki dengan riwayat kerontokan rambut progresif yang sesuai dengan skala Norwood-Hamilton sangat mungkin menderita AA. Biopsi dapat digunakan sebagai alat diagnostik namun sangat jarang diperlukan. Secara histopatologis, AA ditandai oleh peningkatan densitas rambut velus (diameter batang rambut >0.03 mm dan sedikit mengandung pigmen), penurunan densitas rambut terminal (diameter batang rambut >0.03 mm dan berpigmen, lebih kasar) serta penurunan rasio rambut terminal : rambut velus di kulit kepala dari 7:1 menjadi $\pm 2 : 1,5$. Perubahan ini dapat diamati dengan cara melihat jumlah total unit rambut per area. AA bukan merupakan kondisi inflamasi, namun tanda inflamasi seperti infiltrat perifolikular superfisial dapat ditemukan.^{4,6}

Diagnosis banding AA ialah alopesia areata difus, suatu kerontokan rambut rekuren yang biasanya berkaitan dengan penyakit autoimun. Tidak seperti AA, kebotakan alopesia areata bersifat asimetris, non sikatrikal, dan dapat melibatkan alis mata, wajah, dan area tubuh lain disamping kulit kepala. Diagnosis banding lainnya ialah efluvium telogen kronik, yaitu kerontokan luas rambut normal, dapat bersifat idiopatik atau berkaitan dengan defisiensi besi, penyakit kulit kepala papuloskuamus, atau stres. Selain itu diagnosis banding lainnya ialah alopesia sikatrikal dini yang merupakan kebotakan karena destruksi folikel rambut akibat trauma, luka bakar, lupus eritematosus, atau liken planopapularis.^{3,8}

Farmakoterapi

Tujuan terapi farmakologis adalah untuk meningkatkan densitas rambut kulit kepala dan mengurangi penipisan rambut. Saat ini ada dua jenis obat yang diakui FDA, yakni finasteride oral dengan dosis 1 mg per hari dan larutan topikal

minoksidil 2% dan 5%. Kedua obat tersebut dapat meningkatkan densitas rambut kepala dan mengurangi penipisan, baik di vertex maupun daerah frontal, namun tidak dapat mengembalikan kondisi rambut seperti sebelum rontok. Respons tiap individu terdapat terapi berbeda-beda dan terapi tidak bermanfaat bagi yang sudah botak total. Umumnya waktu yang diperlukan untuk melihat manfaat terapi berkisar antara 6-12 bulan, kemudian harus dilanjutkan. Bila terapi dihentikan, manfaatnya akan hilang dalam 6-12 bulan, dan densitas rambut akan sama seperti sebelum terapi.⁵

Finasteride

Finasteride merupakan inhibitor kompetitif 5-alfa reduktase tipe 2 dan bekerja menghambat perubahan testosteron menjadi DHT. Penggunaan rasional finasteride didasarkan atas tidak ditemukannya AA pada laki-laki dengan defisiensi kongenital 5-alfa reduktase tipe 2 dan peningkatan aktivitas 5-alfa reduktase pada folikel rambut laki-laki yang mengalami kebotakan. Finasteride dengan cepat menurunkan kadar DHT di serum dan kulit kepala lebih dari 60%. Finasteride tidak memiliki afinitas terhadap reseptor androgen sehingga tidak mengganggu kerja testosteron, serta tidak memiliki efek androgenik, estrogenik maupun efek steroid lain.⁷

Dibandingkan dengan plasebo, finasteride meningkatkan jumlah hitung rambut secara signifikan dan meningkatkan densitas rambut, dibuktikan dengan foto vertex dan regio frontal.

Jumlah rambut menurun pada penderita bila finasteride ditukar dengan plasebo setelah satu tahun, dan meningkat pada penderita yang menjalani terapi sebaliknya dari placebo ke finasteride. Setelah dua tahun terapi finasteride, sekitar 2/3 penderita meningkat densitas rambutnya, 1/3 penderita tidak mengalami perubahan, serta 1% penderita memburuk. Dengan terapi lebih dari dua tahun, hasil uji klinis menunjukkan perbaikan yang nyata. Saat ini sedang berlangsung studi prospektif lima tahun untuk memperkuat bukti klinis ini.

Finasteride 1 mg oral diakui FDA pada Desember 1997 untuk terapi AA. Dosis 1 mg perhari, dapat diberikan dengan atau tanpa makanan. Penggunaannya tidak perlu penyesuaian dosis berdasarkan usia atau fungsi ginjal. Obat itu dimetabolisme di hati sehingga harus digunakan secara hati-hati pada penderita gangguan hati. Pada pasien diatas 60 tahun, finasteride kurang efektif karena aktivitas 5-alfa reduktase tipe 2 di kulit kepala tidak sebaik orang muda. Penurunan aktivitas ini mungkin menjelaskan laporan adanya perbaikan kebutakan pada laki-laki di usia 60-70an dan pada penderita hiperplasia prostat jinak (*benign prostate hyperplasia; BPH*) yang diterapi finasteride 5 mg per hari.

Finasteride pada dosis 1 mg per hari aman dan ditoleransi dengan baik. Efek samping yang diamati pada uji klinis yang melibatkan 1879 laki-laki, bersifat reversibel dan hanya sedikit dibandingkan kelompok plasebo. Efek samping tersebut antara lain penurunan libido (1,8% pada kelompok terapi dibanding 1,3% kelompok plasebo), disfungsi ereksi (1,3% banding 0,7%), dan disfungsi ejakulasi (1,2% banding 0,7%). Efek samping seksual itu menghilang bertahap dalam hitungan hari atau minggu setelah terapi dihentikan. Pada laki-laki 18-40 tahun yang diobati finasteride 1 mg per hari, kadar *prostate spesific antigen (PSA)* serum menurun sebanyak 0,2 ng/ml, namun bukan merupakan penurunan bermakna secara klinis. Pada penderita BPH, finasteride dengan dosis 1 mg atau 5 mg menurunkan kadar antigen spesifik-prostat serum sekitar 50%.

Minoksidil

Minoksidil memperpanjang durasi anagen dan memperbesar ukuran folikel yang mengalami pengecilan tanpa memandang penyebab dasarnya. Selain bermanfaat bagi penderita AA, minoksidil juga efektif pada alopesia areata, hipertrikosis kongenital, dan sindrom *loose anagen*. Mulanya minoksidil dirancang untuk hipertensi, bekerja sebagai pembuka saluran kalium dan vasodilator perifer. Mekanisme kerjanya dalam merangsang pertumbuhan rambut belum sepenuhnya dimengerti, namun tampaknya akibat vasodilatasi perifer yang ditimbulkannya.^{5,6}

Sutanto S
e-mail:

Larutan minoksidil 2% diakui FDA tahun 1988 sebagai terapi AA. Efektivitasnya dibuktikan dengan studi kasus kontrol selama 12 bulan pada 2294 laki-laki 18-50 tahun dengan penipisan rambut verteks ringan hingga sedang. Terapi dengan minoksidil meningkatkan jumlah rambut secara signifikan dibanding plasebo. Studi histopatologis membuktikan minoksidil menambah diameter batang rambut.⁴

Tahun 1997, larutan minoksidil 5% diakui FDA. Studi selama 48 minggu terhadap terapi minoksidil 5% dua kali sehari dibandingkan larutan minoksidil 2% dan plasebo pada 393 laki-laki umur 18-49 tahun penderita AA menunjukkan keunggulan minoksidil 5%. Efektivitas terapi dinilai dengan cara mengelompokkan dan menimbang rambut yang tumbuh per area kecil di kulit kepala. Metode itu digunakan dalam studi tersamar ganda selama 96 minggu pada empat kelompok terapi: minoksidil 5% topikal, minoksidil 2% topikal, plasebo, dan tanpa terapi. Sampel rambut diambil dari daerah frontal. Setelah 96 minggu, terapi dihentikan dan peserta uji klinis diikuti perkembangannya hingga 24 minggu kemudian. Kedua larutan minoksidil secara signifikan lebih baik ($p < 0.05$) dibanding plasebo dan kelompok tanpa terapi, dengan efektivitas lebih baik pada larutan 5%. Kelompok plasebo dan tanpa terapi mengalami penurunan konstan berat rambut sekitar 6% per tahun. Pada kelompok penerima minoksidil, berat rambut 30% lebih berat dibanding kelompok lain. Pada awal terapi selama 10-12 minggu minoksidil kadang menyebabkan pemendekan siklus pertumbuhan rambut dan mempercepat kerontokan, namun hanya bersifat sementara dan pertumbuhan rambut akan terjadi kemudiana.^{5,6}

Larutan dioleskan di kulit kepala dan diratakan dengan jari, tidak perlu dipijat. Aplikator semprotan tidak dianjurkan karena kebanyakan larutan melekat di rambut dibandingkan di kulit kepala. Pengguna minoksidil yang ingin mengganti dengan finasteride harus melanjutkan penggunaan minoksidil setidaknya 4 bulan setelah mulai mengkonsumsi finasteride untuk mencegah

kerontokan akibat penghentian terapi. Kombinasi minoksidil dan finasteride belum diteliti pada manusia, namun penelitian pada kera *stumptail macaque* menunjukkan kombinasi kedua obat lebih baik dibandingkan penggunaan sendiri-sendiri.^{4,6}

Efek samping minoksidil topikal bersifat dermatologis, termasuk iritasi, kulit kering, gatal, dan kemerahan timbul pada 7% pengguna larutan 2%, dan lebih banyak pada pengguna larutan 5% karena kandungan propilen glikol yang lebih tinggi. Minoksidil beserta zat penyusun larutannya dapat juga menyebabkan dermatitis kontak alergi atau dermatitis kontak fotoalergi. Efek samping lainnya ialah hipertrikosis, biasanya terjadi pada perempuan namun jarang pada laki-laki. Tidak terbukti efek sampingnya terhadap perubahan tekanan darah, nadi, atau berat badan pada pemakaian dua kali sehari.^{10,11} Dengan larutan 5%, rata-rata kadar minoksidil serum adalah 1,2 ng/ml, jauh dibawah kadar minimum yang dapat mempengaruhi hemodinamik, yaitu 20,0 ng/ml.⁶

Kesimpulan

Alopesia androgenetika (AA) merupakan kelainan pada rambut yang sering dijumpai pada laki-laki. Keadaan ini ditandai dengan kerontokan rambut abnormal secara kasat mata yang sesuai dengan pola skala Hamilton-Norwood, bersifat progresif dan dipengaruhi hormon androgen. Secara patologis, terjadi perubahan siklus pertumbuhan rambut yakni pemendekan fase anagen dan pemanjangan fase telogen. Rambut terminal di kulit kepala secara progresif berubah menjadi rambut velus, sedangkan jumlah folikel per area kulit kepala sebenarnya tetap sama.

Keadaan ini secara fisik tidak membahayakan jiwa, namun secara psikologis bermakna dan dapat mengubah citra orang lain terhadap penderitanya. Sampai saat ini ada dua jenis obat yang diakui FDA yang terbukti efektif dalam mengatasi AA, yakni finasteride 1 mg oral, minoksidil 2% dan 5% topikal. Keduanya harus digunakan dalam jangka panjang. Keadaan klinis tersebut banyak dijumpai dan dapat didiagnosis dengan mudah sehingga seharusnya dapat diterapi secara efektif oleh dokter umum.

Daftar Pustaka

1. Stough D, Stenn K, Haber R, Parsley WM, Vogel JE, Whiting DA, Washenik K. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. *Mayo Clin Proc* 2005;80(10): 1316-22.
2. Messenger AG, Dawber RPR. The physiology and embryology of hair growth. Dalam : Dawber R (penyunting). *Diseases of the hair and scalp*. 3rd Edition. Oxford: Blackwell Science 1997:1-22.
3. Soepardiman L. Kelainan Rambut. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S (penyunting). *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Edisi Ketiga*. Jakarta: Penerbit FK UI. 1999: 283-88.
4. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl Med J* 2003; 341(13): 964-71.
5. Shapiro J, Price VH. Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998; 16: 341-56
6. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 301-311
7. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting DA, Savin R, DevillezR, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 578-89.