

PERANAN FINASTERIDE SEBAGAI TERAPI ANDROGENETIC ALOPECIA PADA PRIA

Ni Komang Tristiana Dewi¹, I Wyn. Sugiritama²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar.

ABSTRAK

Androgenetic alopecia (AGA) merupakan jenis *alopecia* tanpa sikatrik yang paling sering terjadi terutama pada pria. AGA merupakan *hereditary baldness* dan membentuk pola yang khas. Penyebab AGA diperkirakan berhubungan dengan level serum androgen terutama 5-*-dehydrotestosterone* (DHT), yang dapat memicu terjadinya miniaturisasi pada folikel rambut. Finasteride merupakan salah satu obat yang terbukti efektif dalam mengobati kebotakan akibat AGA. Finasteride adalah komponen 4-azasteroid, merupakan kompetitif dan spesifik inhibitor dari enzim 5-*-reductase* tipe II, enzim interselular yang mengubah testosteron menjadi DHT. Dengan menghambat enzim 5-*-reductase* tipe II, konversi testosteron menjadi DHT terhambat, sehingga menyebabkan penurunan signifikan pada konsentrasi DHT serum dan jaringan. Penggunaan finasteride 1 mg per hari terbukti efektif mengobati AGA pada pria.

Kata kunci: *finasteride, 5- -dehydrotestosterone (DHT), androgenetic alopecia*

ABSTRACT

Androgenetic alopecia (AGA) is a type of alopecia non sikatrik that most often occur, especially in men. AGA is hereditary baldness and form distinctive patterns. Causes related to AGA estimated serum androgen levels, especially 5-*-dehydrotestosterone* (DHT), which can lead to miniaturization of the hair follicle. Finasteride is one of drugs that proven effective in treating hair loss caused by AGA. Finasteride is a 4-azasteroid components that are competitive and specific inhibitor of the enzyme 5-*-reductase* type II, an enzyme that converts testosteron into intracellular DHT. By inhibiting the enzyme 5-*-reductase* type II, conversion of testosteron to DHT inhibited, thereby causing a significant decrease in serum and tissue DHT concentrations. The use of finasteride 1 mg per day proven to effectively treat AGA in men.

Key words: *finasteride, 5- -dehydrotestosterone (DHT), androgenetic alopecia*

PENDAHULUAN

Kerontokan rambut merupakan masalah yang umum terjadi baik pada pria maupun wanita. Walaupun demikian, bila terjadi gangguan pada siklus pertumbuhan rambut, maka dapat terjadi kerontokan rambut patologis (*alopecia*). Salah satu alopecia yang sering terjadi di masyarakat (*common baldness*) khususnya pria adalah *androgenetic alopecia* (AGA).¹ *Androgenetic alopecia* merupakan *hereditary baldness*^{2,3} dimana terjadi kerontokan rambut yang progresif dan membentuk pola yang khas (*pattern baldness*).^{2,3,4,5} Onset AGA pada pria bervariasi antara usia 12-45 tahun⁶ dengan rata-rata usia 20 tahun ke atas.⁴ Prevalensi dan keparahan AGA pada pria meningkat seiring dengan penambahan usia.¹ Karena AGA pada pria bergantung pada sirkulasi androgen, maka tidak terjadi pada anak-anak yang belum pubertas.⁴ Sekitar 30% pria berkulit putih mengalami AGA pada usia 30 tahun, 50% pada usia 50 tahun dan 80% pada usia 70 tahun.^{2,4,6} Patogenesis AGA melibatkan androgen khususnya 5-*-dehydrotestosterone* (DHT) yang menginduksi miniaturisasi dari rambut terminal menjadi rambut *vellus* di area kulit kepala.^{3,4,6,7}

Finasteride sebagai salah satu farmakoterapi yang dianjurkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dapat menjadi terapi yang efektif untuk AGA. Finasteride adalah komponen 4-azastreoid yang merupakan kompetitif dan spesifik inhibitor dari enzim 5-*-reductase* tipe II.^{2,6} Finasteride oral 1 mg/hari dapat digunakan sebagai terapi AGA pada pria.⁴ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa finasteride terbukti efektif dalam mengatasi AGA karena dapat menginduksi penurunan level serum androgen.⁴ Hal inilah yang membuat penulis ingin membahas lebih lanjut mengenai peranan finasteride sebagai terapi *androgenetik alopecia* pada pria.

ANDROGENETIK ALOPECIA PADA PRIA

Androgenetik alopecia pada pria merupakan *alopecia* tanpa sikatrik yang terjadi karena efek androgen pada individu yang rentan terkena secara genetik.^{2,3} Karakteristik AGA adalah hilangnya rambut dari kulit kepala dengan membentuk suatu pola tertentu, dimulai dengan resesi rambut bagian frontal dan kerontokan rambut di bagian vertex/puncak kepala, dilanjutkan sampai menjadi kerontokan rambut yang lengkap di bagian frontal dan vertex dari kulit kepala.^{2,4,6}

Patogenesis AGA, berdasarkan namanya, melibatkan dua hal yaitu faktor genetik dan hormonal.^{3,6} Genetik menentukan densitas dan lokasi folikel rambut yang sensitif terhadap androgen pada daerah-daerah spesifik pada kulit kepala. Setelah pubertas, androgen memicu terjadinya folikel rambut yang terprogram secara genetik, yang predominan pada kulit kepala bagian fronto-parietal, yang akan mengubah rambut terminal menjadi folikel yang terminiaturisasi.⁶

Dinamika siklus rambut normal juga berubah akibat faktor-faktor tersebut.^{1,2,8} Pertumbuhan rambut kulit kepala mengikuti suatu siklus di mana masing-masing folikel rambut melalui 10 – 30 siklus pada masa hidupnya.¹⁰ Terdapat tiga fase siklus rambut normal yaitu anagen, katagen dan telogen.^{1,3,4,8} Fase anagen merupakan fase pertumbuhan rambut aktif yang terjadi selama 2 – 7 tahun. Fase katagen merupakan fase involusi (transisi antara fase tumbuh dan fase istirahat) yang terjadi selama 1 – 2 minggu. Sedangkan fase telogen merupakan fase istirahat yang terjadi selama 5 – 12 minggu di mana *club hair* (rambut saat fase istirahat) yang lama tersebut rontok/lepas. Normalnya setiap siklus rambut terjadi secara independen, jadi ketika beberapa folikel rambut mengalami fase tumbuh, folikel rambut lainnya mengalami fase istirahat dan

rontok. Oleh karena itu, jumlah dan densitas rambut kepala tetap stabil. Secara normal jumlah rambut kepala dewasa sekitar 100.000 helai, terdiri dari 90% anagen, 1% katagen dan 9% telogen.⁴

Pada AGA, durasi anagen memendek sedangkan telogen memanjang atau konstan. Hal tersebut menyebabkan rasio anagen dan telogen menurun.^{1,2,3,5} Perubahan dinamika siklus rambut normal menyebabkan rambut terminal berubah menjadi rambut *vellus* (miniaturisasi)¹, sehingga terjadi penurunan progresif dari densitas rambut terminal dan peningkatan densitas rambut *vellus*.⁴

Miniaturisasi folikel rambut menyebabkan diameter rambut juga ikut berkurang (**Gambar 1**).³ Miniaturisasi dapat terjadi pada satu atau beberapa siklus rambut.⁶ Berdasarkan penelitian dengan spesimen biopsi dari 106 pria dengan AGA dan 44 pria tanpa AGA sebagai subyek kontrol, diperoleh rasio rambut terminal dan *vellus* adalah 7:1 pada kulit kepala normal sedangkan pada kulit kepala pasien dengan AGA adalah 2:1.^{4,6}

Papilla dermal merupakan pusat pemeliharaan dan pengontrolan dari pertumbuhan rambut yang menjadi target androgen sehingga menyebabkan miniaturisasi dan perubahan siklus rambut, di mana durasi anagen memendek pada tiap siklus sedangkan durasi telogen tetap konstan atau memanjang.^{2,3,5} Walaupun perubahan tersebut masih belum jelas, tetapi androgen khususnya DHT terbukti memiliki peranan penting dalam terjadinya AGA pada pria.^{2,3,4,6,9} DHT disintesis dari testosteron oleh 5- α -*reductase* tipe I dan II, enzim *lipophilic* yang ditemukan pada membran intraselular (nuklear).^{3,4,6,9,10} Masing-masing jenis isoenzim tersebut diekspresikan berbeda dalam jaringan dan tahap perkembangan. Tipe I 5- α -*reductase* predominan pada kelenjar minyak (*sebaceous*), keratinosit epidermal dan folikular, papilla dermal, kelenjar keringat dan hati. Tipe I bertanggung jawab terhadap 1/3 dari

sirkulasi DHT. Tipe II 5-*reductase* terutama terdapat pada akar folikel rambut namun ada pula pada prostat, vesika seminalis, dan epididimis. Tipe II bertanggung jawab terhadap 2/3 dari sirkulasi DHT.^{3,4,5,9,10} Pada kulit kepala yang botak, miniaturisasi folikel rambut yang terprogram secara genetik dikendalikan oleh peningkatan *uptake*, metabolisme dan konversi testosteron menjadi 5-*α-dehydrotestosteron* (DHT) oleh enzim 5-*reductase*.⁸

Beberapa fakta yang mendukung peranan penting dari DHT pada AGA antara lain pada individu yang reseptor androgen fungsionalnya menurun atau pada *pseudohermaprodite* (dengan enzim 5-*reductase* sedikit) tidak terjadi kebotakan, terjadi progresi AGA pada pria berhenti saat kastrasi postpubertas dan pada kulit kepala yang botak dan memiliki konsentrasi 5-*reductase*, ditemukan DHT dan reseptor androgen yang banyak.^{4,5}

Penegakan diagnosis dari AGA didapatkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.^{4,7} Anamnesis sangat penting dalam membuat diagnosis pembanding. Anamnesis yang detail meliputi keluhan utama, riwayat penyakit terdahulu, pengobatan, alergi, riwayat keluarga dan nutrisi.⁷ Mengenai keluhan kerontokan rambut, harus ditanya lebih lanjut mengenai durasi, distribusi dan apakah rambut itu rontok (lepas dari kulit kepala) atau rusak. Pada AGA, durasi terjadi perlahan-lahan, terdapat pola yang khas pada distribusi kerontokan rambut dan terdapat peningkatan penipisan rambut tanpa diikuti peningkatan rambut yang terlepas dari kulit kepala.⁷ Dari anamnesis, diketahui onset terjadinya AGA pada pria adalah pada usia 12 tahun dan paling lambat usia 45 tahun pada pria.^{3,6} AGA pada pria biasanya menurun dari orang tuanya, namun mekanismenya masih belum jelas. Hipotesis mengenai penurunan sifat tersebut melibatkan *a single autosomal dominant gen, a single pair of*

sex-linked factors, dan *polygenic inheritance*.^{3, 4,6} Tetapi bagaimanapun juga, ketiadaan riwayat keluarga tidak menyingkirkan diagnosis.⁴

Pemeriksaan fisik pada AGA harus dilakukan dalam tiga tahap. Pertama, pada kulit kepala, harus dilihat apakah terdapat peradangan, sikatrik dan eritema. Hal tersebut penting dilakukan untuk menentukan *alopecia* dengan sikatrik dan tanpa sikatrik dalam membuat diagnosis pembanding.⁴ Pada AGA, didapatkan kerontokan rambut yang berpola dan tanpa sikatrik, dengan ostium folikular yang terpelihara baik.^{3,6} Pola kerontokan rambut pada AGA biasanya meliputi daerah frontal/parietal, vertex dan bitemporal dari kulit kepala.^{6,7}

Kedua, pemeriksaan pola densitas dan distribusi rambut. Pola khas dengan resesi rambut bagian frontal dan kerontokan rambut di vertex/puncak kepala yang dilanjutkan dengan kerontokan rambut menyeluruh di bagian frontal dan vertex ditemukan pada AGA.^{2,4,7} Sedangkan pola acak terlihat pada *alopecia areata*.⁴ Resesi rambut bagian frontal pada pria berhubungan dengan penipisan atau kebotakan pada vertex/puncak kepala. Pola tersebut dikenal dengan pola Norwood – Hamilton dan dibagi menjadi 7 tingkat berdasarkan keparahannya (**Gambar 2**).^{3,4,5,7}

Terakhir, dengan menggunakan *contrast paper* untuk menentukan kualitas batang rambut, kaliber, fragilitas, panjang, dan bentuknya.^{4,6,7} Dapat pula digunakan untuk melihat adanya miniaturisasi dengan menaruh *contrast paper* di area kulit kepala yang mengalami kebotakan.³

Pull test dilakukan untuk menentukan aktivitas kerontokan rambut yang terjadi dan sebaiknya dilakukan pada semua pasien yang mengalami kerontokan rambut.^{7,8} Sekitar 50 rambut dipegang menggunakan jempol, telunjuk dan jari tengah dari pangkal rambut kemudian ditarik dengan lembut. Bila lebih dari 10% atau 6 helai tercabut dari

kulit kepala, memberikan hasil positif yang menunjukkan kerontokan rambut aktif. Bila kurang dari 6 helai tercabut dengan mudah, hasilnya adalah negatif atau normal. *Pull test* bertujuan untuk membantu menilai keparahan dan lokasi kerontokan rambut. Pada AGA, *pull test* memberikan hasil negatif.^{3,6,7,8}

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu penegakan diagnosis AGA pada pria adalah pemeriksaan histopatologi. Perubahan histologi memperlihatkan peningkatan progresif pada densitas rambut *vellus*, penurunan densitas rambut terminal dan penurunan rasio rambut terminal dan *vellus* dari 7:1 menjadi 2:1.^{3,6} Biopsi dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis namun jarang dilakukan.^{4,7}

Diagnosis AGA pada pria umumnya tidak sulit. Diagnosis AGA biasanya didukung oleh adanya tanda-tanda kardinal antara lain: pola kebotakan fokal yang khas dengan rambut terminiaturisasi, onset perlahan dengan adanya progresitas, penipisan dengan atau tanpa perkembangan *bare patches* secara gradual, onset setelah pubertas, *pull test* negatif.^{3, AGA} Dua diagnosis yang mungkin sulit dibedakan dengan AGA adalah *telogen effluvium* dan *alopecia areata*.^{4,6}

Telogen effluvium biasanya menyeluruh, onset tiba-tiba dengan pemicu yang sudah diketahui contohnya sehabis melahirkan, demam, defisiensi zat besi. Terdapat penipisan namun tanpa *bare patches*. Kerontokan rambut menjadi hal yang menonjol. Onset pada segala usia, biasanya tidak terjadi pada anak-anak. *Pull test* positif dengan adanya rambut telogen.^{4,6}

Alopecia areata merupakan kerontokan rambut yang terjadi secara berulang, tanpa sikatrik, dan mungkin berhubungan dengan penyakit autoimun. Tidak seperti AGA, *alopecia areata* biasanya terdapat *patch* yang acak tetapi dapat juga menyeluruh.

Onset biasanya mendadak, dengan adanya remisi dan kekambuhan. Dapat terjadi dengan segala usia, di mana lebih dari 60% terjadi pada usia di bawah 20 tahun. Kerontokan rambut menjadi hal yang utama dengan *pull test* positif baik untuk anagen maupun telogen.^{4,6}

FINASTERIDE

Finasteride adalah komponen 4-azasteroid, merupakan kompetitif dan spesifik inhibitor dari enzim *5- α -reductase* tipe II, enzim interselular yang mengubah testosteron menjadi DHT.^{2,3,6,8,9} Finasteride tidak memiliki afinitas terhadap reseptor androgen dan tidak berefek androgenetik, anti-androgenetik, estrogenik, anti-estrogenik atau progestasional.^{6,9} Dengan menghambat enzim *5- α -reductase* tipe II, konversi testosteron menjadi DHT terhambat, menyebabkan penurunan signifikan pada konsentrasi DHT serum dan jaringan.^{3,6,8,9} Finasteride menghasilkan penurunan signifikan pada konsentrasi serum DHT sampai 65% dalam 24 jam.⁹ Penggunaan rasional finasteride sebagai terapi AGA berdasarkan tidak adanya AGA pada pria dengan defisiensi *5- α -reductase* tipe II kongenital dan adanya peningkatan aktivitas *5- α -reductase* dan DHT dalam folikel rambut pria yang mengalami kebotakan (**Gambar 3**).^{2,6}

Finasteride 1 mg dapat digunakan setiap hari dengan jadwal yang teratur, tanpa atau bersama makanan. Bioavailabilitas 65% setelah pemakaian oral.^{3,6,9} Sirkulasi finasteride 90% berikatan dengan protein plasma dan dapat melewati sawar darah otak/*blood-brain barrier*.^{6,10} Finasteride dimetabolisme di hati terutama oleh enzim sitokrom P450, karena itu hati-hati pemakaiannya pada pasien yang memiliki keabnormalan fungsi hati. Finasteride diekskresikan melalui urin sekitar 39% dan 57%

melalui feses. Sampai saat ini belum dilaporkan adanya interaksi obat dalam penelitian-penelitian sebelumnya.^{6,10}

Finasteride toleransinya baik dan efek samping terjadi kurang dari 2% pasien. Efek sampingnya antara lain 1,8% penurunan libido (1,3% plasebo), 1,3% disfungsi ereksi (0,7% plasebo) dan 0,8% penurunan volume ejakulasi (0,4% plasebo).^{3,10} Penggunaan finasteride tidak diindikasikan pada wanita hamil karena terhambatnya konversi testosteron menjadi DHT mengakibatkan abnormalitas pada genitalia eksternal bayi laki-laki dari ibu yang menggunakan finasteride.^{6,9}

PERANAN FINASTERIDE TERHADAP AGA PADA PRIA

Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Drake dkk., memperlihatkan rata-rata penurunan level DHT pada kulit kepala 1,3% dengan placebo, 64,1% dengan finasteride 1 mg dan 69,4% dengan finasteride 5 mg, setelah 42 hari pengobatan.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Robert dkk., memberikan konfirmasi bahwa finasteride 1 mg merupakan dosis yang optimal.⁶

Pada penelitian yang lebih besar, 249 pasien secara acak diberikan placebo dan finasteride dengan dosis berkisar antara 0,01 sampai 5 mg/hari, dengan tujuan untuk mengetahui kemungkinan dosis terendah yang dapat mempengaruhi kulit kepala dan level serum DHT.¹⁰ Mereka menemukan bahwa setelah 6 minggu, dosis 0,2 mg/hari secara signifikan dapat menurunkan level DHT kulit kepala sebesar 60% sampai 75%. Level serum testosterone secara signifikan tidak dipengaruhi. Dari fakta ini, para peneliti kemudian meneliti dosis optimal untuk AGA, dengan asumsi dosis optimal untuk AGA berkisar 0,2 dan 1 mg/hari.¹⁰

Food and Drug Administration (FDA) menetapkan penggunaan finasteride 1 mg/hari sebagai pengobatan AGA pada pria di Amerika Serikat.^{4,6,9,10} Tiga penelitian *double-blind*, randomisasi, kontrol plasebo dilakukan terhadap 1879 pria berusia 18 – 41 tahun dengan kerontokan rambut ringan – sedang.^{4,6,10} Dua dari penelitian tersebut menggunakan 1553 subyek pria yang mengalami kerontokan rambut di vertex, sedangkan penelitian lainnya menggunakan 326 subyek pria dengan kerontokan rambut dominan di bagian frontal. Finasteride 1 mg tablet diberikan secara oral selama 24 bulan pada penelitian di vertex dan 12 bulan pada penelitian di frontal. Ketiga penelitian tersebut memperlihatkan *hair count* pada 6 dan 12 bulan pengobatan dengan finasteride, di mana penurunan *hair count* yang signifikan ditunjukkan dengan penggunaan plasebo. Pada tahun kedua, *hair count* menunjukkan peningkatan stabil pada pria yang terus menggunakan finasteride. Pada penelitian vertex, individu yang di-*crossed over* setelah 12 bulan dari finasteride menjadi plasebo menunjukkan penurunan *hair count* dibandingkan 12 bulan pertama pemakaian finasteride. Penelitian histologi yang dilakukan Whiting dkk. menunjukkan peningkatan rambut anagen terminal pada biopsi kulit kepala yang diambil dari pria yang telah menggunakan finasteride selama 12 bulan. Untuk kelompok plasebo, didapatkan penurunan rambut *vellus* dan rasio rambut terminal dan *vellus* meningkat.^{4,6,10}

Leyden dkk. melakukan sebuah penelitian acak yang menarik, dengan metode *double-blind*, melibatkan 9 pasang pria kembar dengan AGA. Salah satu dari masing-masing kembaran tersebut diberikan finasteride 1 mg/hari dan memberikan hasil pertumbuhan rambut yang secara signifikan lebih lebat dibandingkan dengan subyek kontrol (saudara kembar mereka) setelah 1 tahun (**Gambar 4**).¹⁰

Efikasi terapi dinilai dengan fotograf terstandardisasi. Dalam dua penelitian terhadap pria dengan kerontokan rambut vertex, diberikan terapi finasteride 1 mg/hari atau plasebo yang dilanjutkan selama 5 tahun. Berdasarkan penilaian fotografik, terapi dengan finasteride selama 5 tahun memberikan stabilisasi pada kerontokan rambut sampai 90% dibandingkan 25% dengan plasebo. Berdasarkan *hair count*, pertumbuhan rambut baru mencapai 65% pada pria dengan finasteride dibandingkan dengan kerontokan rambut gradual sampai 100% pada pria dengan plasebo.^{4,6}

RINGKASAN

Androgenetic alopecia (AGA) pada pria merupakan alopecia tanpa sikatrik yang terjadi karenan efek androgen yang berlebihan. Patogenesis AGA, terkait dengan androgen khususnya DHT, di mana DHT terbukti memiliki peranan penting dalam terjadinya AGA pada pria. DHT menyerang papilla dermal yang merupakan target androgen dan menyebabkan terjadinya miniaturisasi dan perubahan siklus rambut, di mana durasi anagen memendek pada tiap siklus sedangkan durasi telogen tetap konstan atau memanjang. Adapun diagnosis AGA, ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan histopatologi. Pemberian finasteride sebagai salah satu terapi AGA, didasari atas pathogenesis AGA yang terkait level serum androgen. Finasteride adalah komponen 4-azasteroid yang merupakan kompetitif dan spesifik inhibitor dari enzim *5- α -reductase* tipe II, enzim interselular yang mengubah testosteron menjadi DHT. Dengan dosis optimal 1 mg, finasteride dapat menyebabkan penurunan signifikan pada konsentrasi serum DHT sampai 65% dalam 24 jam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Longmei Z, Basil MH. Male androgenetic alopecia is due to hair follicle stem cell inactivation. *Expert Reviews*. 2011;6:145-147.
2. Justine AE, Rodney S, Stephen BH. *Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy*. Cambridge University Press. 2002:1-11
3. Rodney DS. Male androgenetic alopecia. *Jmg*. 2004;1(44):319-327.
4. Dow S, Kurt S, Robert H, William MP, James EV, David AW. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. *Mayo Clinic Proceeding*. 2005;80(10):1316-1322.
5. Hoffman R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology* [serial online] 2002 July;27(5):373-82 [diakses 1 Desember 2012];1[1]:[10 screen]. Diunduh dari: URL: <http://divineskin.com/spectralDNC-L/CED27MaleAndroAlopecia.PDF>
6. Jerry s, Martin D. *Hair Loss: Principles of Diagnosis and Management of Alopecia*. Australasian Journal of Dermatology. London. 2003;44:78-79.
7. Shannon H, Wilma B. Diffuse hair loss: Its trigger and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76:361-367.
8. Amy H, Paradi M. Clinical approach to the patient with alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:11-23.
9. Bayoumy IA, Hameed E. Effect of oral finasteride on serum androgen levels and androgenetic alopecia in adult men. *Department of Dermatology and Venereology*. 2007;18(2):37 – 45.
10. Nicole ER, Marc RA. Medical treatments for male and female patter hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:547-66.