

# **EFEKTIVITAS MINOXIDIL SEBAGAI TERAPI ALOPECIA AREATA**

Wayan Evie Frida Yustin

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas  
Udayana

## **ABSTRAK**

*Alopecia areata* merupakan kerontokan rambut dengan bentukan *patchy*, penyebab tersering dari *alopecia nonscarring*. Terjadi pada 1,7 % penduduk Amerika umur 50 tahun. Bisa terjadi pada kedua jenis kelamin pada semua ras dan dapat terjadi pada semua umur. Faktor genetik dan imunologi berperan penting sebagai penyebab *alopecia areata*. Gambaran klinis dari *alopecia areata* yaitu lesi berbentuk bulat atau oval, kebotakan total, halus pada kulit kepala atau pada bagian tubuh lain yang mempunyai rambut. *Minoxidil* merupakan salah satu terapi yang efektif untuk *alopecia areata*. Diketahui lebih dari 30 tahun *minoxidil* dapat menstimulasi pertumbuhan rambut. *Minoxidil* bekerja pada folikel rambut, membuka saluran kalium, dan mempunyai efek vaskular yang dapat meningkatkan aliran darah ke rambut. Penelitian histologi menunjukkan bahwa terapi *minoxidil* dapat meningkatkan proporsi folikel rambut pada fase anagen dan menurunkan folikel rambut pada fase telogen. *Minoxidil* melalui metabolit sulfatnya dapat membuka saluran kalium sehingga dengan terbukanya saluran kalium dapat meningkatkan pertumbuhan rambut. Penelitian dari efek *minoxidil* pada keratinosit epidermal manusia dan folikel rambut dengan kondisi kultur yang berbeda dan penanda proliferasi, ditemukan bahwa *minoxidil* dengan konsentrasi mikromolar dapat menstimulasi proliferasi pada kedua tipe sel dan seluruh kondisi kultur, sedangkan *minoxidil* dengan konsentrasi milimolar akan menghambat pertumbuhan sel. Di samping itu beberapa penelitian juga melaporkan hubungan *minoxidil* terhadap efek vaskular dan menstimulasi VEGF yang dapat meningkatkan pertumbuhan rambut.

Kata kunci : *Alopecia areata*, *patchy*, *minoxidil*, respon folikel.

# **EFFECTIVITY MINOXIDIL AS A TREATMENT OF ALOPECIA AREATA**

## **ABSTRACT**

Alopecia areata is hair loss with patchy formation, the most common cause of alopecia nonscarring. Occurred in 1,7 % of Americans aged 50 years. Can occurs in both sexes, all races and any age. Genetic and immunological factors play an important role as a cause of Alopecia areata. The clinical features alopecia areata are round or oval lesions, total baldness, smoothness on the scalp or other parts of the body that has hair. Minoxidil is one of the effective therapy for Alopecia areata. Known for more than 30 years of minoxidil to stimulate hair growth. Minoxidil works on hair follicles, opening the potassium channels, and have vascular effects that can increase blood flow to hair. Histological studies showed that minoxidil therapy may increase the proportion hair follicles in anagen phase and decrease hair follicles at telogen phase. Minoxidil through sulphat metabolites can open potassium channels, the opening potassium channels can increase the hair follicles growth. The study of the effects minoxidil on human epidermal keratinocytes and hair follicles with different culture conditions and markers proliferation, found that minoxidil with micro molar concentration can stimulate proliferation both type of cells and all culture condition, whereas minoxidil with milimolar concentration will inhibit cell growth. In addition, several studies have also reported an association minoxidil to vascular effect and stimulating VEGF can promote the increase hair follicle

Key words : Alopecia areata, patchy, minoxidil, follicle response.

## PENDAHULUAN

*Alopecia areata* merupakan penyebab tersering dari *alopecia nonscarring*, terjadi pada 1,7 % penduduk Amerika umur 50 tahun. Bisa terjadi pada kedua jenis kelamin baik laki-laki maupun perempuan. *Alopecia areata* terjadi pada semua umur, tetapi lebih sering pada dekade ke 3 dan ke 4. *Alopecia areata* bisa terjadi pada setiap bagian dari tubuh tetapi lebih umum dan nyata pada kepala. Pasien biasanya mengeluh rambut rontok tiba-tiba dan ditandai dengan gugurnya rambut. Karakteristik lesi dari *alopecia areata* biasanya bulat atau oval, botak secara total dengan permukaan halus. Keadaan ini sering menimbulkan masalah psikososial terutama pada anak-anak dan dewasa muda.<sup>1,2</sup>

Penyebab pasti *alopecia areata* belum diketahui. Tetapi diduga disebabkan karena berbagai faktor seperti faktor genetik dan imunologi, tekanan emosional, kekurangan nutrisi, ketidakseimbangan hormonal, pasca kemoterapi atau radioterapi, agen infeksi, keabnormalan melanosit atau keratinosit, faktor neurologi, serta ada penelitian yang menyebutkan karena terjadinya mutasi keratin.<sup>2,3</sup>

Pemilihan terapi tergantung dari umur pasien dan derajat *alopecia areata*. Beberapa terapi dianjurkan untuk dilakukan dimana salah satunya terapi *minoxidil*. *Minoxidil* dinilai efektif sebagai terapi *alopecia areata* walaupun mekanismenya belum diketahui secara jelas. Dari beberapa penelitian dilaporkan bahwa aplikasi lokal *minoxidil* bisa mencegah kerontokan serta dapat menumbuhkan rambut baru pada sebagian orang. Terdapat beberapa hipotesis tentang mekanisme kerja *minoxidil* yaitu menstimulasi sintesis DNA folikular dan bekerja pada kanal kalium di rambut.

## **Anatomi Dasar Rambut <sup>4</sup>**

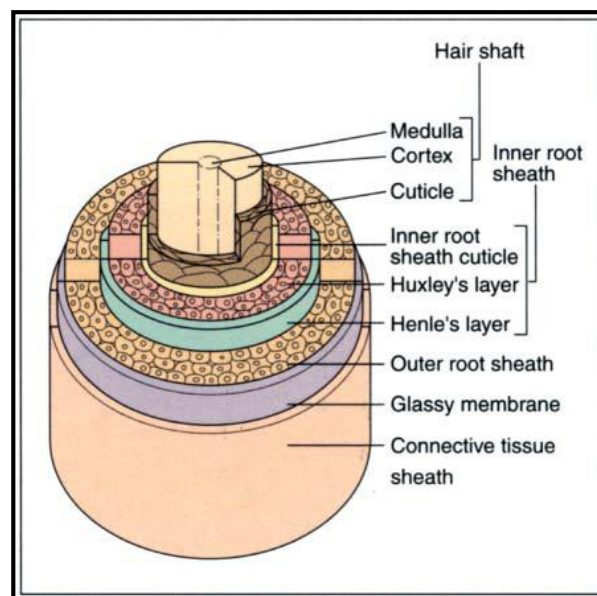
Rambut merupakan helaian halus dari jaringan yang muncul di atas permukaan kulit. Rambut terdapat pada semua bagian tubuh kecuali pada kelopak mata, telapak tangan dan telapak kaki. Ada 3 tipe rambut yaitu :

- Rambut lanugo, merupakan rambut halus yang melindungi tubuh pada bayi yang belum lahir, akan menghilang tepat sebelum atau saat kelahiran.
- Rambut vellus, tipe rambut yang halus, yang melapisi sebagian besar tubuh, dapat dilihat dengan jelas pada wajah wanita.
- Rambut terminal, rambut dengan struktur lebih panjang, kasar, ditemukan pada kulit kepala, pada wajah laki laki, pada telinga dan alis mata, di lengan, dada dan bagian pubis.

Komponen rambut terdiri dari 70-80% keratin, 3-6% senyawa minyak, 1% zat warna melanin dan pheomelanin, 15% kelembapan air dan sisanya adalah karbohidrat dan unsur-unsur mineral. Secara umum komposisi kimiawi dari batang rambut adalah 50% karbon, 21% oksigen, 18% nitrogen, 7% hydrogen dan 4% sulfur. Setiap jenis rambut memiliki struktur dasar yang sama, yaitu terdiri dari tiga lapisan :

1. Lapisan kutikula. Lapisan terluar dari sel transparan, yang akan membentuk permukaan yang melindungi rambut. Lapisan ini mengatur masuknya zat kimia yang dapat merusak rambut dan melindungi rambut dari suhu panas dan kekeringan. Bentuk sel tumpang tindih, dan jika diraba dari dasar ke ujung terasa halus, tetapi jika diraba dari ujung ke dasar akan terasa kasar.

2. Lapisan korteks. Merupakan lapisan tengah dan terluas, terdiri dari sel yang berbentuk rantai spiral panjang. Setiap sel terbentuk dari kumpulan serat, dimana serat tersebut merupakan kumpulan dari *makro fibril*. *Makro fibril* dibentuk dari kumpulan serat yang lebih kecil lagi yang disebut *proto fibril* (struktur panjang, spiral, berantai). Serat dan jaringan ini berfungsi untuk memberikan kekuatan, ketebalan, elastisitas pada rambut. Pigmen pada korteks memberikan warna alami pada rambut.
3. Lapisan medulla. Bagian terdalam dari rambut, tidak ada fungsi yang khusus dan kadang tidak ada pada setiap rambut. Untuk lebih jelasnya struktur rambut dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur rambut <sup>2</sup>

#### Tahap Pertumbuhan Rambut <sup>4</sup>

Rambut secara konstan tumbuh, selama periode antara satu dan enam tahun rambut aktif tumbuh, kemudian berhenti, istirahat dan berdegenerasi, dan

akhirnya rontok. Sebelum rambut rontok, folikel rambut baru biasanya sudah siap untuk menggantikannya. Jika rambut tidak diganti maka akan timbul kebotakan. Ada 3 tahap pertumbuhan rambut yaitu anagen (fase pertumbuhan), katagen (fase transisional), telogen (fase istirahat). Tahap-tahap pertumbuhan rambut dapat dilihat pada gambar 2.

### **Fase Anagen**

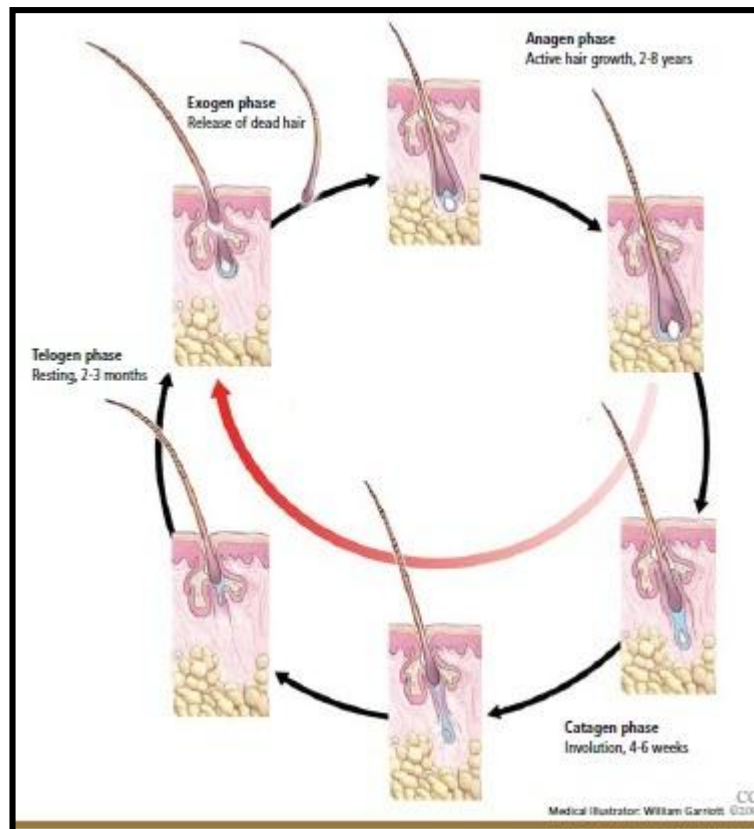
Anagen merupakan fase aktif dari pertumbuhan rambut, dapat berlangsung dari beberapa bulan sampai beberapa tahun. Pada tahap ini dasar dari folikel rambut dibentuk serta ditentukannya tebal, bentuk dan tekstur dari rambut. Warna rambut juga terbentuk di bagian awal anagen.

### **Fase Katagen**

Katagen merupakan fase transisi ketika rambut berhenti tumbuh namun aktivitas selular terus berlanjut pada papila. Bulbus rambut secara bertahap lepas dari papila dan bergerak menuju folikel.

### **Fase Telogen**

Telogen merupakan tahap akhir, saat tidak ada pertumbuhan rambut. Folikel mulai menyusut, dan secara lengkap terpisah dari papila. Tahap istirahat tidak berlangsung lama, menjelang akhir tahap telogen, sel-sel mulai aktif dan mempersiapkan fase anagen baru untuk pertumbuhan rambut kembali.



Gambar 2. Tahap-tahap pertumbuhan rambut.<sup>5</sup>

### *Alopecia areata*

*Alopecia areata* biasanya timbul dengan bentukan *patchy*, kerontokan rambut yang *nonscarring* pada tubuh yang memiliki rambut. Secara umum *alopecia areata* dimediasi oleh limfosit T langsung pada folikel rambut. Penyebab pastinya belum diketahui tetapi kemungkinan besar disebabkan oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan. Karakteristik lesi dari *alopecia areata* bulat halus atau botak oval dengan bentukan *patchy* pada kepala atau daerah lain pada tubuh yang mempunyai rambut. Kebanyakan pasien (80 %) dengan *single patch*, 12,5 % *two patches* dan 7,7 % lebih dari dua. Jumlah *patches* tidak dihubungkan dengan beratnya penyakit. Kerontokan rambut pada *alopecia areata* biasanya

asimtomatik. Meskipun beberapa pasien mengeluh nyeri, rasa terbakar atau merasa gatal sebelum timbulnya *patch*. Pada beberapa pasien *alopecia areata* dapat berkembang menjadi *alopecia totalis* atau *universalis*.<sup>6</sup>

## **Patofisiologi**

### **Faktor Genetik**

Faktor genetik berperan penting sebagai penyebab *alopecia areata*. Ditemukan pada 10% - 42% kasus individu yang memiliki riwayat keluarga *alopecia areata*. Insiden keluarga dari *alopecia areata* dilaporkan sekitar 37% pada pasien yang terkena kebotakan pertama pada umur 30 tahun dan 7,1% setelah umur 30 tahun. Dilaporkan juga terdapat *alopecia areata* pada kembar identik.<sup>2</sup>

Beberapa gen yang berhubungan, seperti *human leukocyte antigen* (HLA) yang terdapat pada bagian lengan pendek di kromosom 6, membentuk *Major Hystocompatibility Complex* (MHC). Kompleks MHC telah diteliti pada pasien *alopecia areata* karena keterkaitannya antara penyakit autoimun dengan peningkatan frekuensi antigen HLA. Hubungan yang terjadi antara kedua HLA kelas I (HLA-A, -B, -C) dan kelas II (HLA-DR, -DQ, -DP) telah dipelajari dalam *alopecia areata*.<sup>2</sup>

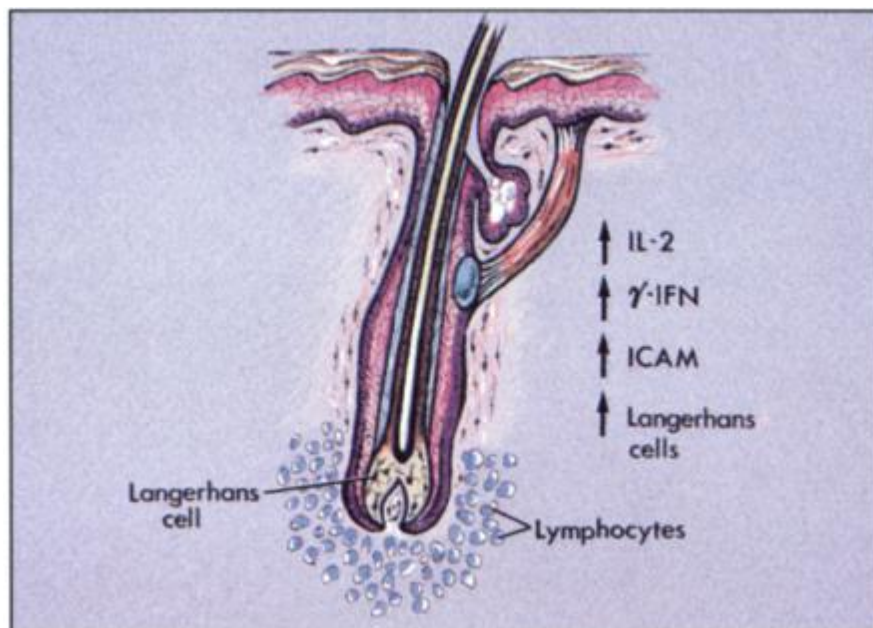
Dengan mengidentifikasi hubungan genetik HLA, maka para peneliti telah lebih dekat mengetahui dan memahami struktur dari *epitopes* oleh sel T, yang merupakan kunci dari respon imun peradangan folikular terhadap *alopecia areata*. Identifikasi dari antigen *alopecia areata* merupakan langkah besar dalam memahami mekanisme *alopecia areata* dan berguna dalam membuat terapi dan pencegahan untuk penyakit ini.<sup>2</sup>



*Alopecia areata* memiliki sifat kompleks yang melibatkan banyak gen. Pada pasien dengan sindrom down didapatkan 8,8% mengalami *alopecia areata*, 30% dari pasien dengan autoimunpoliglandular sindrom juga mengalami *alopecia areata*. Polimorfisme dalam kluster IL-1 akan memodulasi respon IL-1. IL-1 memiliki efek langsung pada pertumbuhan rambut. Pada folikel rambut, IL-1 menghambat pertumbuhan serat rambut dan menginduksi perubahan morfologi yang sering terlihat pada penyakit *alopecia areata*.<sup>2</sup>

Dari bukti-bukti ini dapat diindikasikan bahwa *alopecia areata* merupakan penyakit poligenik dengan korelasi gen yang beragam baik dari segi pengaruh yang melemahkan maupun gen lain yang memperparah penyakit ini. Kemungkinan utama, ada hubungan antara faktor genetik dengan faktor lingkungan yang merangsang perkembangan penyakit. Pada hal ini, gen penyebab utama masih belum ditemukan.<sup>2</sup>

### Faktor Immunologi



Gambar 3. Patogenesis dari *Alopecia areata*<sup>2</sup>

Imun memegang peranan dalam patogenesis *alopecia areata*. Gambar 3 menunjukkan beberapa proses imunologikal yang terjadi dalam *alopecia areata*. *Antigen presenting cells* seperti sel langerhans, semakin meningkat pada bulbus yang mempengaruhi folikel rambut. Hal ini akan menyebabkan timbulnya peristiwa imunologikal yaitu peningkatan IL-2, gamma interferon dan ICAM. Peningkatan ini mengakibatkan penginduksian kehilangan atau kerontokan rambut. Ini dianggap sebagai respon sel dari *Type 1 T Helper (Th1)*.<sup>2</sup>

Sitokin juga memiliki peran penting dalam *alopecia areata*. Sitokin merupakan imunomodulator yang berperan dalam memediasi peradangan dan mengatur proliferasi sel. Sitokin berasal dari keratinosit epidermal, interleukin IL-1a, IL-1b dan TNF-a merupakan penghambat dari siklus pertumbuhan folikel rambut dan secara *in vitro* menghasilkan perubahan pada bentuk folikel rambut yang sama seperti bentuk *alopecia areata*. Sel T helper menghasilkan sitokin yang dibagi menjadi dua subbagian. Sel T helper tipe 1 (Th1) menghasilkan interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan IL-2. Sel T-Helper tipe 2 (Th2) menghasilkan sel IL-4 dan IL-5.<sup>2</sup>

### **Gambaran Klinis**<sup>2</sup>

*Alopecia areata* bisa bermanifestasi dengan beberapa gejala klinis yang berbeda. Pasien biasanya mengeluh mengalami kerontokan rambut yang mendadak dan rambut menjadi rontok dalam jumlah tertentu. Karakteristik lesi dari *alopecia areata* secara umum adalah berbentuk bulat atau oval, kebutakan total, lesi halus pada kulit kepala atau pada bagian tubuh lainnya. Lesi bisa berwarna merah muda

atau coklat muda. Rambut rontok dapat dilihat pada kedua rambut yang masih intak maupun yang sudah patah.

Presentasi klinik dari *alopecia areata* dikategorikan berdasarkan bentuk dan luas dari kerontokan rambut. Jika dikategorikan berdasarkan bentuknya, maka dapat dibagi menjadi :

- *Patchy Alopecia areata*, lesi bentuk bulat atau oval pada daerah kehilangan rambut (paling sering) dapat dilihat pada gambar 4.
- *Reticular Alopecia areata*, lesi berbentuk retikular pada daerah rambut rontok bisa dilihat pada gambar 5.
- *Ophiasis-bandlike Alopecia areata*, kerontokan rambut pada daerah kulit kepala *temporo-occipital*.
- *Ophiasis inversus Alopecia areata*, kerontokan rambut pada daerah kulit kepala fronto-parietal.
- *Diffuse Alopecia areata*, kerontokan rambut tersebar di seluruh kulit kepala.

Jika dikategorikan berdasarkan luas daerah yang terkena, maka dapat dibagi menjadi bentuk :

- *Alopecia areata parsial*, dengan kehilangan rambut sebagian
- *Alopecia areata totalis*, 100% kehilangan rambut pada kulit kepala
- *Alopecia areata universalis*, 100% kehilangan rambut pada kulit kepala dan tubuh.

Gambar 4. *Patchy Alopecia areata*



Gambar 5. *Reticular Alopecia areata*



### **Efektivitas *Minoxidil* sebagai Terapi *Alopecia areata* <sup>7</sup>**

Diketahui lebih dari 30 tahun *minoxidil* dapat menstimulasi pertumbuhan rambut, walaupun mekanisme kerjanya belum diketahui secara jelas. Pada percobaan binatang *minoxidil* topikal dapat memperpendek fase telogen, menyebabkan masuknya folikel rambut pada fase istirahat secara prematur ke fase anagen dan kemungkinan mempunyai mekanisme kerja yang sama pada manusia. *Minoxidil* mungkin juga menyebabkan pemanjangan fase anagen dan peningkatan ukuran folikel rambut. Pemakaian *minoxidil* secara oral dapat menurunkan tekanan darah dengan merelaksasikan otot polos vaskular melalui aksi dari sulphated metabolite, *minoxidil* sulphate, dengan membuka saluran sarcolemmal  $K_{ATP}$ . Ada beberapa kejadian dimana efek stimulasi dari *minoxidil* pada pertumbuhan rambut juga membuka saluran kalium oleh *minoxidil* sulphate, tetapi hal ini sulit untuk dibuktikan dan tidak ada bukti yang jelas bahwa saluran  $K_{ATP}$  terdapat pada folikel rambut. Beberapa efek in vitro dari *minoxidil* digambarkan pada monokultur dari berbagai kulit dan tipe sel folikel rambut yaitu menstimulasi proliferasi sel, menghambat sintesis kolagen, dan menstimulasi faktor pertumbuhan pembuluh darah endotel serta sintesis prostaglandin. Beberapa atau semua efek ini mungkin berhubungan dengan pertumbuhan rambut, tetapi hasil aplikasi yang diperoleh dari percobaan kultur sel terhadap *complex biology* dari folikel rambut belum jelas.

Pada awal tahun 1970 *minoxidil* dikenal sebagai obat antihipertensi. *Hypertrichosis* merupakan efek samping dari pemakaian secara oral termasuk pertumbuhan kembali rambut pada pria yang mengalami kebotakan. Walaupun

mekanismenya belum jelas *minoxidil* dinilai efektif terhadap pertumbuhan rambut pada orang yang mengalami kerontokan rambut.

### **Respon Folikel Rambut terhadap *Minoxidil***

Ada beberapa cara kerja obat yang dapat menstimulasi pertumbuhan rambut, ada yang meningkatkan tingkat pertumbuhan rambut, meningkatkan diameter dari serat rambut, mengubah siklus rambut, yaitu dengan memperpendek fase telogen dan memperpanjang fase anagen, atau melalui kombinasi dari efek tersebut. Bukti menunjukkan bahwa *minoxidil* bekerja terutama pada siklus rambut dan juga meningkatkan diameter rambut.

Pada percobaan binatang dengan tikus dilaporkan bahwa tidak ada efek pada durasi fase anagen dengan pemakaian *minoxidil* topikal tetapi terjadi pemendekan durasi telogen pada siklus rambut secara spontan dari lahir hingga umur 80 hari. Pada binatang yang tidak mendapat pengobatan, fase telogen berlangsung selama 20 hari, sedangkan pada binatang yang sudah mendapat *minoxidil* topikal, fase telogen hanya berlangsung 1-2 hari lalu kembali ke fase anagen. Percobaan juga dilakukan pada macaque (monyet dengan ekor pendek yang terdapat di Asia dan Afrika Utara), *minoxidil* topikal mencegah meningkatnya kerontokan rambut pada macaque remaja dan meningkatkan pertumbuhan rambut pada hewan yang mulai botak. Penelitian histologi menunjukkan bahwa terapi dengan *minoxidil* dapat meningkatkan proporsi folikel rambut pada fase anagen dan menurunkan folikel rambut pada fase telogen serta dapat meningkatkan ukuran folikel rambut.

Pada manusia, dengan menggunakan *minoxidil* topikal pertumbuhan rambut sangat cepat meningkat, diukur dari jumlah rambut dan berat rambut. Bukti

peningkatan dalam 6-8 minggu dari mulai terapi dan umumnya puncaknya terjadi pada 12-16 minggu. Sepertinya tidak mungkin bahwa respon dari kecepatan ini dapat dihitung dari folikel rambut yang mengecil dan penjelasan selanjutnya mungkin *minoxidil* memicu folikel dalam fase laten dari telogen ke anagen. Hipertrikosis dapat terjadi pada terapi *minoxidil* secara oral namun adakalanya juga terjadi pada pemakaian *minoxidil* secara topikal bisa mengenai dahi dan juga lengan. Peningkatan panjang rambut pada bagian ini menunjukkan bahwa *minoxidil* memperpanjang durasi dari fase anagen pada manusia. Dari hasil penelitian histologi pada manusia kurang meyakinkan dibandingkan pada macaque. Pada sebuah penelitian ditemukan peningkatan rasio anagen atau telogen setelah terapi *minoxidil* selama 12 bulan pada pria botak, tetapi perubahan yang utama adalah peningkatan rata rata diameter rambut. Hal ini tidak jelas terlihat pada 4 bulan pertama dan rata rata diameter mengalami penurunan pada 12 bulan, ini terjadi karena pengambilan dari diameter rambut yang kecil ke fase anagen. Terapi *minoxidil* dapat menyebabkan hipertrofi folikel rambut tetapi walaupun terjadi peningkatan rata rata diameter rambut pada pria botak yang mendapat terapi *minoxidil* setelah 12 minggu, peningkatan yang mirip juga muncul pada subjek yang menjadi kontrol. Di samping itu terdapat faktor lain yang dapat mempengaruhi perubahan rata-rata diameter rambut yaitu dengan perawatan. Hal ini menunjukkan bahwa folikel rambut individu menjadi lebih besar, seperti peningkatan rata rata diameter kemungkinan juga muncul karena pengambilan khusus dari diameter rambut yang besar dari fase laten siklus rambut.

## **Mekanisme Kerja *Minoxidil* Melalui Saluran Kalium <sup>7</sup>**

Dari observasi klinis terdapat beberapa bukti pada percobaan binatang dan in vitro yang menunjukkan bahwa meningkatnya pertumbuhan rambut berhubungan dengan terbukanya saluran kalium. Regulasi saluran kalium mempengaruhi pertumbuhan folikel rambut manusia pada kultur organ. Folikel rambut manusia mampu mensintesis rambut baru pada kultur dengan meningkatkan panjang rambut secara teratur. Setelah 2 hari terjadi penurunan secara bertahap pada jumlah folikel rambut yang tersisa saat fase anagen sampai 70% pada hari ke sembilan, ketika anagen berakhir folikel menunjukkan perubahan menyerupai katagen pada daerah bulbus rambut dengan hilangnya pigmentasi dan serat rambut tumbuh keatas sehingga hilangnya kontak dengan papila dermal. *Minoxidil* tidak mempunyai efek pada aspek pertumbuhan rambut, dimana ketika penutupan saluran  $K_{ATP}$ , tulbotamide secara signifikan menurunkan jumlah pertumbuhan folikel ( $p < 0,01$ ), hanya 45% pertumbuhan rambut yang berkurang setelah 9 hari dari kultur, bagaimanapun ketika *minoxidil* dan tulbotamide diinkubasi bersamaan tidak ada penghambatan pada anagen.

Banyak penelitian yang sudah melakukan kultur organ folikel rambut manusia tetapi hanya ada satu laporan yang menjelaskan peningkatan pengambilan thymidine oleh kultur folikel rambut manusia dalam responnya terhadap *minoxidil*. *Minoxidil* menyebabkan masuknya folikel rambut secara prematur ke anagen dan mungkin memperpanjang anagen dan meningkatkan ukuran folikel rambut. Dengan efek itu, hanya perpanjangan anagen yang dapat menjadi model dari kultur folikel rambut, dan perubahan folikel in vitro mencapai in vivo yang bertahan hidup diukur dengan hari daripada minggu atau bulan.

Respon lain dari kultur folikel terhadap *minoxidil* kemungkinan karena model yang tidak sensitif atau tidak dapat diterapkan pada model. Bagaimanapun juga *minoxidil* memperpanjang hidup dari folikel sehingga jika tanpa *minoxidil* akan mengalami degenerasi in vitro yang cepat walaupun pada konsentrasi yang tidak dapat dicapai in vivo. Efek ini terjadi dimediasi dengan metabolik sulfat dan terjadi secara tidak langsung tetapi masih ada bukti yang belum dikonfirmasi bahwa ini melibatkan saluran kalium.

Pada penelitian kultur sel menunjukkan bahwa efek stimulasi dari *minoxidil* pada pertumbuhan fibroblast 3T3 dihambat oleh blokade farmakologi dari saluran kalium. Bagaimanapun belum ada bukti yang jelas bahwa saluran  $K_{ATP}$  memperlihatkan penurunan jumlah sel folikel rambut. Peneliti mencari saluran kalium pada lapisan luar akar rambut dari folikel rambut yang dikultur dan sel papila dermal dari kulit menggunakan teknik *patch clamp*. Mereka mengidentifikasi konduktan kalsium yang besar dan kecil yang mengaktivasi saluran kalium pada membran sel, saluran ini tidak diblok oleh ATP atau *glibenclamide* ( penghambat saluran  $K_{ATP}$  yang spesifik) dan tidak juga *minoxidil* sulfat yang meningkatkan efluks dari  $^{86}Rb$  menunjukkan tidak adanya saluran  $K_{ATP}$ . Baru baru ini sebuah penelitian melaporkan bahwa sel papila kulit manusia menunjukkan mRNA untuk reseptor sulfonilurea SUR2B. Reseptor sulfonilurea yang sama menunjukkan pada pembuluh darah sel otot polos.

### **Respon Seluler terhadap *Minoxidil***<sup>7</sup>

Folikel rambut merupakan folikel kompleks yang terdiri dari struktur epitelial, dermal, pigmen, dan sel imun, serta sebuah pembuluh darah perifolikular dan juga



jaringan saraf. Interaksi antara sel tersebut meliputi regulasi pertumbuhan epitelial, diferensiasi dan siklus rambut. Beberapa tipe sel sudah diisolasi untuk mempelajari tentang aksi dari *minoxidil*, tetapi percobaan untuk melokalisasi *minoxidil* atau metabolisme *minoxidil* dengan ikatan pada populasi sel yang spesifik dalam folikel rambut belum diketahui. Percobaan pada folikel tikus menunjukkan bahwa *minoxidil* dan *minoxidil* sulfat dipusatkan pada melanosit dan sel pigmen epitel daerah suprapapilari pada folikel. Bagaimanapun hal ini mungkin disebabkan oleh ikatan non spesifik dari melanin dimana tidak ada bukti yang menunjukkan ikatan *minoxidil* pada folikel yang tidak berpigmen maupun yang berpigmen dimana keduanya mempunyai respon yang sama terhadap *minoxidil*.

Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek *minoxidil* dalam proliferasi sel in vitro. Beraneka tipe sel yang digunakan meliputi keratinosit epidermal, keratinosit folikel rambut, dan fibroblast kulit dari manusia, tikus dan macaque. Hasilnya bervariasi dan berubah-ubah. Penelitian dari efek *minoxidil* pada keratinosit epidermal manusia dan folikel rambut dengan kondisi kultur yang berbeda dan penanda proliferasi, ditemukan bahwa *minoxidil* dengan konsentrasi mikromolar dapat menstimulasi proliferasi pada kedua tipe sel dan seluruh kondisi kultur, sedangkan *minoxidil* dengan konsentrasi milimolar akan menghambat pertumbuhan sel.

Hasil yang bervariasi juga didapatkan dari penelitian dengan fibroblast. *Minoxidil* dengan konsentrasi tinggi menghambat pertumbuhan dari fibroblast kulit manusia. Pada tangan yang lain, penyerapan thymidine dapat meningkatkan

kultur fibroblast folikular macaque dengan *minoxidil* konsentrasi mikromolar tetapi tidak pada fibroblast non folikular.

Dengan adanya variasi dari hasil penelitian dari berbagai tipe sel sangat susah untuk membandingkan hasilnya. Setelah dipertimbangkan, disarankan bahwa *minoxidil* memiliki efek untuk menstimulasi pertumbuhan sel pada konsentrasi yang secara klinis relevan.

### **Efek Vaskular** <sup>7</sup>

Gagasan yang mengatakan bahwa *minoxidil* dapat menstimulasi pertumbuhan rambut dengan meningkatkan aliran darah ke kulit memberikan hasil yang kontradiksi. Dari hasil penelitian dengan menggunakan *minoxidil topical* (1 %, 3 %, 5 %) pada aliran darah ke kulit kepala yang botak dengan menggunakan *Laser Dopler Velocimetry* (LDV) dan *photopulse plethymography* menunjukkan peningkatan aliran darah ke kulit yang secara statistik signifikan dengan *minoxidil* 5 % solution. Tetapi dari penelitian lain yang juga menggunakan LDV gagal menemukan perubahan aliran darah ke kulit dengan menggunakan *minoxidil topical* 3 %. Perbedaan hasilnya mungkin disebabkan karena konsentrasi *minoxidil* yang lebih tinggi pada penelitian yang pertama.

Penggunaan *minoxidil* topikal 5 % lebih efektif daripada dosis yang lebih rendah. Pertumbuhan rambut dengan menggunakan *minoxidil* topikal 5% terlihat pada 40% pasien, dengan peningkatan scalp 20-99% setelah 1 tahun. Hasilnya lebih berhasil pada kasus yang lebih ringan. Obat ini tidak terlalu efektif pada pasien dengan alopecia totalis atau universalis. Pada *University of British*

*Columbia Hair Clinic* hanya *minoxidil* 5% topikal ekstra yang digunakan untuk *alopecia areata*. *Minoxidil* topikal digunakan dengan cara dioleskan 2 kali sehari. Pertumbuhan kembali rambut biasanya terlihat setelah penggunaan selama 12 minggu. Respon obat maksimal biasanya tercapai dalam 1 tahun, penggunaan harus dilanjutkan sampai perbaikan muncul. Obat ini dapat digunakan pada kulit kepala dan alis mata, juga dapat digunakan pada jenggot pria.<sup>2</sup>

Efikasi cairan *minoxidil* bisa ditingkatkan dengan menggunakan *anthralin* dan *betamethasone dipropionat*. Pada kombinasi dengan topical *minoxidil*, *anthralin* diaplikasikan 2 jam setelah penggunaan *minoxidil*. *Betamethason dipropionat* krim diaplikasikan dua kali sehari, 30 menit setelah penggunaan *minoxidil*. Walaupun kombinasi terapi lebih efektif daripada monoterapi, terapi ini tidak efektif pada pasien dengan alopecia totalis atau universalis. Efek samping dari *minoxidil* sangat jarang termasuk iritasi lokal, dermatitis kontak alergi, dan pertumbuhan rambut pada wajah. Efek samping ini akan berkurang ketika terapi terus dilanjutkan dan absorpsi sistemiknya minimal.<sup>2</sup>

## **RINGKASAN**

*Alopecia areata* merupakan kerontokan rambut dengan bentukan *patchy*, penyebab tersering dari *alopecia nonscarring*. Bisa terjadi pada kedua jenis kelamin pada semua ras dan dapat terjadi pada semua umur. Faktor genetik dan imunologi berperan penting sebagai penyebab *alopecia areata*. Gambaran klinis dari *alopecia areata* yaitu lesi berbentuk bulat atau oval, kebotakan total, halus pada kulit kepala atau pada bagian tubuh lain yang mempunyai rambut.

*Minoxidil* dinilai sebagai terapi yang efektif untuk *alopecia areata*. Diketahui lebih dari 30 tahun *minoxidil* dapat menstimulasi pertumbuhan rambut. Diduga dengan pemakaian *minoxidil* dapat menyebabkan pemanjangan fase anagen dan peningkatan ukuran folikel rambut. Penelitian histologi menunjukkan bahwa terapi *minoxidil* dapat meningkatkan proporsi folikel rambut pada fase anagen dan menurunkan folikel rambut pada fase telogen. *Minoxidil* melalui metabolit sulfatnya dapat membuka saluran kalium sehingga dengan terbukanya saluran kalium dapat meningkatkan pertumbuhan rambut. Penelitian dari efek *minoxidil* pada keratinosit epidermal manusia dan folikel rambut dengan kondisi kultur yang berbeda dan penanda proliferasi, ditemukan bahwa *minoxidil* dengan konsentrasi mikromolar dapat menstimulasi proliferasi pada kedua tipe sel dan seluruh kondisi kultur, sedangkan *minoxidil* dengan konsentrasi milimolar akan menghambat pertumbuhan sel. Di samping itu beberapa penelitian juga melaporkan hubungan *minoxidil* terhadap efek vaskular dan menstimulasi VEGF yang dapat meningkatkan pertumbuhan rambut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Whiting, DA. *Histopathologic Features of Alopecia Areata*. Arch Dermatol. 2003; 139:1555-1559.
2. Shapiro J. *Hair Loss: Principles of Diagnosis and Management of Alopecia*. UK: Martin Dunitz; 2002. p. 19 – 70.
3. Chapalain V, Winter, H, et al. *Is The Loose Anagen Hair Syndrome a Keratin Disorder?* Arch Dermatol. 2002;138:501-506.
4. Green and Paladino. *Structure of Hair*. Volume 1 Issue 4-August 1998.
5. Harrison S and Bergfeld W. *Diffuse hair loss: its trigger and management*. Cleve Clin J Med. 2009; 76(6): 361 – 367. 5
6. Drombowski, NC, Bergfeld, WF. *Alopecia Areata : What to expect from current treatments*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2005 ; 72: 758-768.
7. Messenger,AG, Rudegren, J. *Minoxidil: Mechanism of action on hair growth*. British Journal of dermatology. 2004;150;186-194.