

Penatalaksanaan Alopecia Areata

(Treatment of Alopecia Areata)

Agatha Anindhita Ayu Ardhaninggar, Rahmadewi

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

ABSTRAK

Latar Belakang: Alopecia areata (AA) adalah penyakit yang ditandai dengan kehilangan rambut dari kulit kepala secara tiba-tiba. Prinsip utama dari pengobatan AA yakni menghambat atau mengubah respons imunologi dengan memodulasi proses peradangan yang terjadi di sekitar folikel rambut. Terdapat beberapa pilihan dalam pengobatan AA. **Tujuan:** Memberikan pemahaman mengenai berbagai penatalaksanaan AA yang ada. **Telaah Kepustakaan:** AA merupakan salah satu bentuk penyakit autoimun yang diperantarai oleh sel limfosit T yang menyerang folikel rambut dan ditandai dengan kerontokan rambut yang kronis dan berulang. Berdasarkan hasil penelitian terbaru, onset dan derajat keparahan dari AA ditentukan oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor pencetus dari lingkungan. Saat ini hipotesis dari AA bertitik berat pada kolapsnya status *immune privilege* dari folikel rambut dan presentasi dari *self-antigen* yang menyebabkan aktifnya limfosit. Beberapa faktor seperti faktor genetik, autoantigen, aktivitas sel imunitas, dan faktor stress ikut berperan dalam patogenesis AA. Prinsip dasar dari penatalaksanaan AA dapat dibagi menjadi dua, yakni immunosupresan serta immunomodulator yang akan memanipulasi proses peradangan intrakutan. **Simpulan:** Beberapa pilihan terapi pada AA diantaranya adalah injeksi kortikosteroid, minoksidil, immunoterapi, fotokemoterapi, *calcineurin inhibitor*, metotreksat, sulfasalazin, azatioprin, terapi dengan laser, terapi dengan *Platelet Rich Plasma* (PRP), dan terapi dengan sel punca.

Kata kunci: alopecia areata, patogenesis, penatalaksanaan.

ABSTRACT

Background: Alopecia areata (AA) is a disease characterized by loss of hair from the scalp suddenly. The main principle treatment of AA is to inhibit or alter the immunological response by modulating the inflammatory process that occur around hair follicles. There are several options in the treatment of AA. **Purpose:** To provide insight into a variety of existing AA management. **Review:** AA is a form of autoimmune disease mediated by T lymphocytes that attack hair follicles and hair loss with chronic and recurrent course of disease. Based on the latest research results, the onset and severity of AA are determined by the interaction between genetic factors and environmental factors of the originator. Currently the hypothesis of AA focuses on the collapse of immune privilege status of a hair follicle and presentation of self-antigens that cause active lymphocytes. Several factors such as genetics, autoantigen, immune cell activity, and stress factors played a role in the pathogenesis of AA. The basic principle of treatment of AA, can be divided into two, namely immunosuppressant and immunomodulatory that will manipulate the inflammatory process intracutan methotrexate. **Conclusion:** Several therapeutic options in AA include injection of corticosteroids, minoxidil, immunotherapies, photochemotherapy, calcineurin inhibitors, methotrexate, sulfasalazine, azathioprine, laser therapy, *Platelet Rich Plasma* (PRP) therapy, and therapy with stem cells.

Key words: alopecia areata, pathogenesis, treatment.

Alamat korespondensi: Rahmadewi, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, email: dewimbo@yahoo.co.id.

PENDAHULUAN

Alopecia areata (AA) adalah penyakit yang ditandai dengan kehilangan rambut dari kulit kepala secara tiba-tiba. AA dapat terjadi pada anak-anak dan orang dewasa dan menyerang siapa saja tanpa memandang usia, jenis kelamin, dan juga tipe jenis rambut. Sekitar 5% pasien AA akan berkembang menjadi alopecia totalis (AT) atau alopecia universalis (AU).^{1,2,3} AA merupakan penyakit reversibel tetapi

bisa berulang dan tiba-tiba, sehingga membuat kelainan ini sangat tidak terduga dan secara emosional mengganggu meskipun tidak mengancam nyawa.^{1,2,5}

Mekanisme terjadinya AA sepenuhnya belum dapat dijelaskan, namun diduga berhubungan erat dengan reaksi autoimun yang dipacu oleh berbagai macam faktor, antara lain: genetik, epigenetik, fisik, emosional, sosial, serta faktor lingkungan.^{1,2,3}

Prinsip utama pengobatan AA yakni menghambat atau mengubah respons imunologi dengan memodulasi proses peradangan yang terjadi di sekitar folikel rambut. Terdapat perbedaan antara terapi AA pada anak dan dewasa. Beberapa pilihan pengobatan pada pasien AA diantaranya kortikosteroid topikal, injeksi kortikosteroid intralesi, imunomodulator hingga terapi sel punca, tetapi terapi yang ada belum memberikan hasil yang maksimal serta angka remisi spontan juga masih tinggi.^{3,4,6,7,9}

TELAAH KEPUSTAKAAN

Alopecia areata adalah penyakit autoimun yang diperantarai oleh sel limfosit T yang menyebabkan proses peradangan pada folikel rambut sehingga mengakibatkan gambaran klinis kehilangan rambut secara tiba-tiba dengan membentuk pola sirkular. Kehilangan rambut ini bersifat kronis dan berulang.¹⁻⁴

Mekanisme dari terjadinya AA belum dapat sepenuhnya dijelaskan, namun diduga berhubungan erat dengan reaksi autoimun yang dipacu oleh berbagai macam faktor, antara lain: genetik, epigenetik, fisik, emosional, sosial serta faktor lingkungan.¹⁻³ Manifestasi klinis dari AA sering dipelekan dan dianggap hanya sebagai masalah kosmetik biasa, padahal AA mampu menurunkan kepercayaan diri dan akhirnya menurunkan kualitas hidup penderita.^{1,2}

AA merupakan suatu kelainan yang tidak bisa diprediksi dan memiliki variasi karakteristik histopatologis pada tiap stadium. Banyak hipotesis tentang etiopatogenesis AA, mulai teori genetik, sistem imun sampai terbentuknya autoantigen spesifik. Berdasarkan hasil penelitian terbaru, onset dan derajat keparahan dari AA ditentukan oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor pencetus dari lingkungan. Saat ini hipotesis AA bertitik berat pada kolapsnya status *immune privilege* dari folikel rambut dan presentasi dari *self-antigen* yang menyebabkan aktifnya limfosit.^{3,5,7}

Meskipun penegakan diagnosis AA dengan pemeriksaan fisik dan dermoskopi cukup mudah, namun penatalaksanaan pasien AA cenderung sulit.³ Terapi hanya merangsang pertumbuhan rambut yang baru tetapi tidak memengaruhi perjalanan penyakit.⁷ Prinsip utama pengobatan AA yakni menghambat atau mengubah respons imunologi dengan memodulasi proses peradangan yang terjadi di sekitar folikel rambut.^{3,4,5,7}

PEMBAHASAN

Meskipun penegakan diagnosis AA cukup mudah, namun penatalaksanaan pasien AA cukup sulit.³ Terapi yang ada akan merangsang pertumbuhan

rambut yang baru tetapi tidak memengaruhi perjalanan penyakit, serta memberikan hasil yang kurang memuaskan.^{3,7} Efektivitas terapi juga sulit untuk dievaluasi karena angka remisi spontan yang tinggi.^{3,4,6,7} Penelitian di Jepang menunjukkan bahwa remisi spontan terjadi dalam kurun waktu satu tahun pada 80% pasien AA. Data sekunder dan tersier lain menunjukkan bahwa 34-50% pasien AA akan mengalami penyembuhan dalam jangka waktu satu tahun. Angka remisi spontan pada pasien AA yang berkembang menjadi alopecia totalis dan alopecia universalis sangat rendah yakni kurang dari 10%.⁴

Prinsip dasar dari penatalaksanaan AA dapat dibagi menjadi dua, yakni: imunosupresan (terutama untuk pasien AA akut dan berkembang dengan cepat) serta imunomodulator yang akan memanipulasi proses peradangan intrakutan (terutama pada pasien AA kronis).^{3,7}

Pemilihan penatalaksanaan pasien AA, meliputi usia pasien, luasnya lesi, lamanya penyakit, harapan pasien, biaya yang dikeluarkan, serta ada atau tidaknya penyakit penyerta. Kebanyakan dokter lebih memilih terapi topikal dalam penatalaksanaan AA. Terapi injeksi juga sebaiknya dihindari pada pasien anak karena efek samping nyeri serta risiko timbulnya trauma psikis akibat suntikan yang berulang.⁹

Aspek psikologis dari alopecia juga berpengaruh terhadap kondisi umum kesehatan pasien. Hal ini tergantung kepada kemampuan individu masing-masing dalam menerima kondisi alopecia yang memengaruhi penampilannya. Alopecia pada beberapa individu dapat menyebabkan kecemasan dan depresi yang pada akhirnya berpengaruh juga terhadap hubungan sosial dan pekerjaan.⁴

Secara skematis, algoritma penatalaksanaan pasien AA dapat dilihat pada Gambar 1.⁶

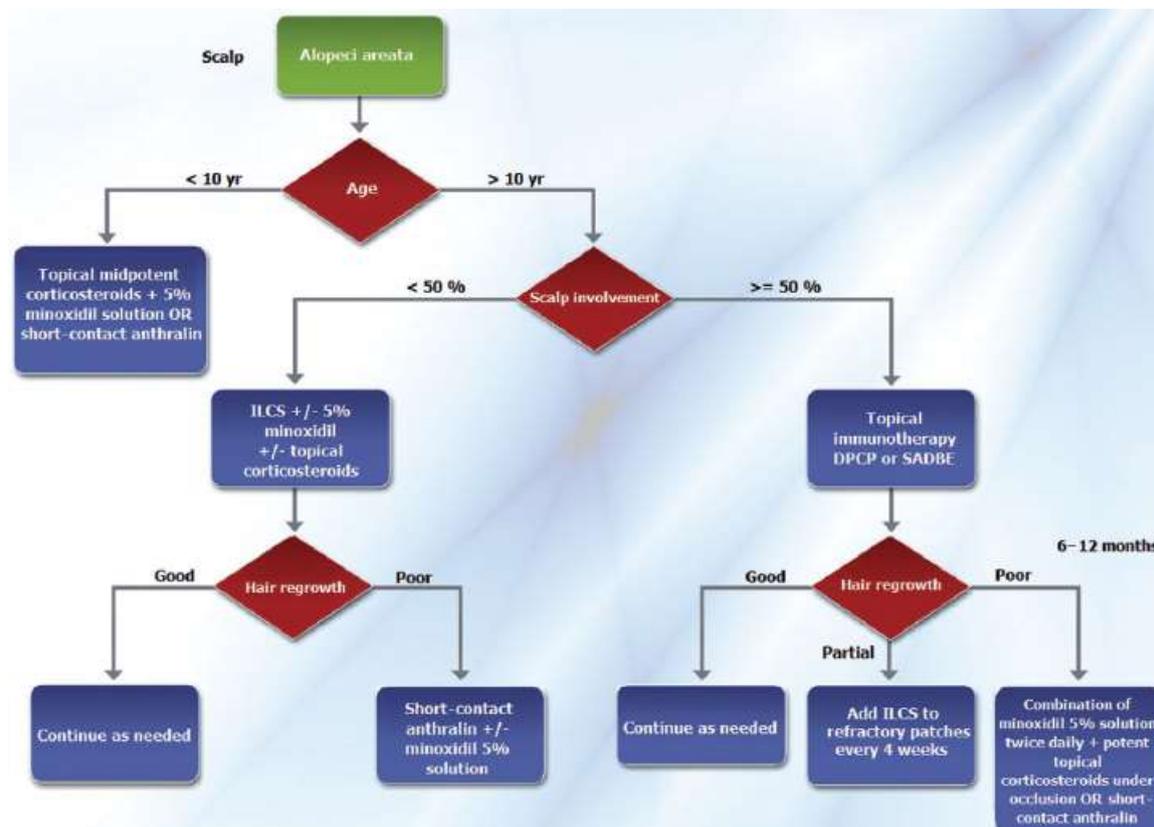
Salah satu pilihan penanganan pada AA adalah dengan tidak mengobati AA tersebut. Remisi spontan dapat terjadi hingga 80% pasien dengan kerontokan rambut lokal yang kurang dari 1 tahun. Pasien hanya diberi edukasi bahwa pertumbuhan rambut kembali tidak dapat diharapkan dalam 3 bulan. Prognosis buruk didapatkan pada alopecia yang berkepanjangan dan wig mungkin menjadi pilihan yang lebih baik pada kelompok pasien ini.⁴

Kortikosteroid topikal super poten (*level of evidence 2+*) banyak digunakan untuk mengobati alopecia areata tetapi bukti efektivitas masih terbatas. Efek samping yang sering terjadi dari pengobatan dengan steroid topikal adalah folikulitis.⁴

Terapi imunosupresan terbaik yang telah teruji klinis dengan injeksi glukokortikoid yakni triamsinolon asetonid intralesi, dengan *level of evidence 3*. Triamsinolon asetonid diinjeksikan secara

intradermal dalam atau subkutan menggunakan jarum 30 Gauge dengan panjang 0,5 inci. Triamsinolone asetonid (0,1 ml) diinjeksikan dengan jarak antar suntikan 0,5-1 cm dengan interval tiap sesi injeksi yakni 2-6 minggu. Konsentrasi dan dosis total yang diperlukan sebagai terapi pada AA masih menjadi perdebatan para ahli. Berbagai konsentrasi (2,5-10 mg/ml) digunakan dalam penelitian, namun 2,5 mg/ml dan 5 mg/ml merupakan konsentrasi yang biasa

digunakan pada daerah kepala dan wajah. Dosis maksimum yang digunakan tiap sesi pengobatan yakni 20 mg. Pertumbuhan rambut didapat pada sekitar 60-71% kasus. Bila tidak terdapat perbaikan setelah 6 bulan injeksi, terapi kortikosteroid intraleksi ini harus dihentikan. Efek samping yang umum terjadi antara lain: nyeri, atrofi kulit, depigmentasi, serta folikulitis yang diinduksi oleh glukokortikoid.^{3,4,6}



Gambar 1. Algoritma tatalaksana pasien Alopecia Areata.⁶

Pengobatan kortikosteroid sistemik (*level of evidence 3*) jangka panjang dengan kortikosteroid oral akan memicu pertumbuhan kembali rambut di beberapa pasien. Satu studi melaporkan bahwa 30-47% pasien yang diobati prednison oral (dosis awal 40 mg sehari) kemudian di-*tapering off* selama 6 minggu, menunjukkan pertumbuhan rambut lebih dari 25%, namun kebanyakan pasien, dibutuhkan pengobatan lebih lanjut untuk mempertahankan pertumbuhan rambut dan biasanya tidak sebanding dengan risikonya. Belum ada laporan mengenai efek samping signifikan pemberian kortikosteroid sistemik pada AA, namun efek samping pemberian kortikosteroid sistemik jangka pendek dan jangka panjang kortikosteroid harus benar-benar diperhatikan karena biasanya berat, perlu benar-benar dipertimbangkan efikasi dari pemberian kortikosteroid sistemik ini.⁴

Terapi imunomodulator topikal paling sederhana yang digunakan pada penatalaksanaan AA yakni ditranol iritan (antralin), sebuah agen antipsoriasis (*level of evidence 2++*). Ditranol (0,2-0,8%) dapat diaplikasikan mula-mula 20-30 menit setiap hari, lalu lama pengaplikasian obat meningkat 10 menit setiap 2 minggu hingga maksimum 1 jam atau hingga timbul dermatitis derajat ringan. Antralin merupakan terapi lini kedua untuk pasien anak dan dewasa dengan gambaran penyakit AA yang menetap.^{3,6}

Fotokemoterapi biasanya dengan penggunaan psoralen dan ultraviolet A (UVA) (*level of evidence 3*). Tingkat kekambuhan tinggi dan pengobatan lanjutan biasanya diperlukan untuk mempertahankan pertumbuhan rambut dimana didapatkan dosis UVA kumulatif yang sangat tinggi. UVA bekerja dengan cara mengeradikasi infiltrat sel-sel inflamasi di sekitar folikel rambut.⁴

Mekanisme kerja minoksidil dalam merangsang pertumbuhan rambut belum jelas. *Level of evidence* dari minoksidil adalah 2-. Diduga dengan pemakaian minoksidil dapat menyebabkan pemanjangan fase anagen dan peningkatan ukuran folikel rambut. Gambaran histologi menunjukkan bahwa terapi minoksidil dapat meningkatkan proporsi folikel rambut pada fase anagen dan menurunkan folikel rambut pada fase telogen. Minoksidil melalui metabolit sulfatnya dapat membuka saluran kalium sehingga dengan terbukanya saluran kalium dapat meningkatkan pertumbuhan rambut. Penelitian dari efek minoksidil pada keratinosit epidermal manusia dan folikel rambut dengan kondisi kultur yang berbeda dan penanda proliferasi, ditemukan bahwa minoksidil dengan konsentrasi mikromolar dapat menstimulasi proliferasi pada kedua tipe sel dan seluruh kondisi kultur, sedangkan minoksidil dengan konsentrasi milimolar akan menghambat pertumbuhan sel.⁴

Level of evidence ditranol adalah 3. Antralin merangsang pertumbuhan rambut kembali oleh sifat-sifat iritannya. Mediator-mediator memegang peranan yang dominan pada dermatitis yang dicetuskan oleh antralin. Kurangnya kontrol membuat tingkat respons sulit untuk dievaluasi, hanya sebagian kecil pasien yang mencapai hasil yang berarti. Antralin merupakan bahan topikal yang paling banyak dipakai di antara bahan-bahan iritan lainnya untuk pengobatan alopecia areata. Dengan *short contact anthralin therapy* digunakan krim antralin 1-3%, dioleskan pada daerah kebotakan hanya untuk beberapa jam sampai terjadi iritasi kulit kemudian dicuci dengan air dan sabun, pemakaian ini dilakukan selama 6 bulan. Dikombinasikan dengan pengolesan larutan minoksidil 5% 2 kali sehari. Efektivitas minoksidil bisa dipercepat dengan antralin.⁴

Sifat siklosporin sebagai obat immunosupresif dan sebagai agen *hypertrichotic* membuatnya menjadi pilihan yang logis dalam mengobati AA. Siklosporin menghambat aktivasi sel T penolong (limfosit T) yang bersifat patogenik pada AA. Percobaan dengan siklosporin 6 mg/kg berat badan/hari peroral selama 3 bulan menyebabkan pertumbuhan rambut kembali pada 50% pasien, namun kerontokan rambut terjadi lagi setelah obat dihentikan. Tidak terdapat respons yang menguntungkan dengan pemakaian siklosporin topikal.⁴

Azatioprin, merupakan analog tiopurin yang bersifat immunosupresif, azatioprin telah digunakan untuk mengobati sejumlah penyakit autoimun. Cara kerja obat ini adalah dengan menghambat sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan dengan demikian mengurangi proliferasi sel, terutama limfosit T dan B.

Azatioprin juga menurunkan jumlah sel Langerhans dan *antigen-presenting cell* di kulit. Studi terbaru pada 20 pasien yang diobati dengan azatioprin 2 mg/kg berat badan/hari sebagai imunoterapi, rata-rata pertumbuhan kembali rambut adalah $52,3\% \pm 38,4\%$ $0,70$.^{4,24}

Sulfasalazin merupakan obat dengan *level of evidence* 3. Beberapa seri laporan kasus melaporkan bahwa terdapat respons terhadap pengobatan dengan sulfasalazin. Sulfasalazin bekerja sebagai immunomodulator dan immunosupresif, dengan mensupresi proliferasi sel T dan mengurangi sintesis dari sitokin termasuk interleukin (IL) 6, 1, 12, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan produksi antibodi. Sulfasalazin banyak digunakan pada kondisi penyakit inflamasi maupun autoimun.^{4,24}

Metotreksat (MTX) merupakan obat dengan *level of evidence* 3. MTX yang masuk ke dalam tubuh, kemudian akan diserap ke dalam sel. MTX yang terserap kemudian akan dipecah menjadi adenosin. Penambahan jumlah adenosin melalui pemecahan MTX akan terjadi peningkatan jumlah adenosin di dalam sel. Adenosin merupakan senyawa endogen yang diproduksi oleh sel dan jaringan yang bertanggung jawab terhadap stres fisik ataupun yang diakibatkan oleh metabolit, sehingga adenosin merupakan senyawa endogen yang berperan sebagai agen antiinflamasi.⁴

Isoprinosin merupakan obat dengan *level of evidence* 2-. Isoprinosin adalah obat lama yang memiliki efektivitas sebagai immunostimulan dan antivirus. Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan respons kekebalan alami limfosit. Obat ini juga mampu menjaga mekanisme sintesis protein normal. Isoprinosin berupa bubuk putih, sedikit pahit, larut dalam air, dan stabil dalam larutan netral. Kompleks ini ditemukan oleh para peneliti dari Amerika. Isoprinosin dapat meningkatkan sintesis protein dan nukleoprotein, melindungi struktur dan fungsi poliribosom.⁴

Mekanisme *Plasma Rich Platelet* (PRP) dalam penatalaksanaan AA belum sepenuhnya diketahui, tapi diduga karena mekanisme stimulasi pertumbuhan rambut dan peningkatan sistem imun. PRP diketahui memiliki lebih dari 20 faktor pertumbuhan dan memiliki efek pada penyembuhan luka dan pertumbuhan rambut.²² PRP bekerja dengan cara mengaktivasi *platelet α -granules*, *transforming growth factor* (TGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF), *insulin-like growth factor*, dan *interleukin-1* (IL-1). Komponen plasma yang mengandung *growth factor* dapat meningkatkan pertumbuhan kulit dan mempercepat proses

penyembuhan luka serta meningkatkan elastisitas jaringan kolagen yang memiliki andil besar dalam proses regenerasi sel.²²

Salah satu jenis sel punca adalah sel punca multipoten yang berasal dari darah tali pusat (*cord blood-derived stem cell*) atau CB-SC. CB-SC akan sangat menghambat proliferasi dari sel T CD8+ dan sel *natural killer* (NK) serta meningkatkan ekspresi molekul koinhibitor pada sel-sel tersebut. Selain itu, sel CB-SC juga akan memodulasi respons imun melalui pelepasan berbagai faktor seperti *nitric oxide*, TGF- β 1 dan *programmed death-1 ligand* (PD-L1).²

Pada pemeriksaan *flow cytometry* dan imunohistokimia menunjukkan bahwa setelah pemberian terapi *stem cell educator*, didapatkan peningkatan sitokin Th2 dan perbaikan keseimbangan produksi sitokin Th1/Th2/Th3 pada darah perifer pasien AA, selain itu terdapat pula peningkatan pembentukan TGF- β yang akan mengembalikan status *immune privilege* dari folikel rambut dan akan melindungi folikel rambut dari reaksi autoimun.²

Terapi laser termasuk pada *level of evidence 3*. Penelitian dengan menggunakan laser dioda inframerah untuk mengobati AA pada 16 pasien, didapatkan pertumbuhan rambut lengkap dan parsial pada 32 dari 34 lesi AA. Laser bekerja dengan meningkatkan aliran darah pada folikel rambut di kulit kepala sehingga merangsang pertumbuhan folikel rambut yang sehat.

Wig/protesis termasuk *level of evidence 4*. Dalam mengatasi dampak dari AA tergantung pada kemampuan individu untuk menangani perubahan penampilan tubuh dan persepsi diri sendiri. Saat mengenakan protesis, individu sering memiliki ketakutan akan ketahuan memakai protesis, terutama dalam percakapan sosial, karena banyak yang tidak merasa nyaman mengungkapkan kondisi mereka. *Wig*, hiasan rambut, jilbab, topi, bulu mata palsu dan *make-up* semipermanen dapat digunakan untuk menyamarkan kondisi AA.

Literatur mengenai terapi AA pada anak masih sedikit dan saat ini belum ada cara untuk membuktikan bahwa pengobatan lebih baik dari plasebo atau perjalanan alami dari penyakit.⁵ Hasil pengobatan tidak terstandar dan sering tidak rinci dan banyak studi tidak ada tindak lanjutnya. Steroid topikal sering digunakan sebagai lini pertama untuk AA tipe *patch* pada pasien dewasa. Lenane dan kawan-kawan pada tahun 2014 menunjukkan bahwa steroid topikal potensi tinggi paling bermanfaat bagi pasien AA anak. Klobetasol propionat 0,05% krim dan hidrokortison 1% krim dibandingkan pada 42 pasien, dan para peneliti menemukan bahwa kelompok klobetasol memiliki jumlah yang lebih baik

secara statistik pada pertumbuhan kembali setelah 24 minggu. Studi pada 2014 juga menunjukkan respons yang lebih baik untuk steroid potensi tinggi. Dari 4 pasien, 2 diobati dengan klobetasol dan keduanya memiliki resolusi sempurna setelah sekitar 9 bulan.⁹

Penggunaan steroid intralesi adalah terapi pilihan AA untuk orang dewasa, meskipun konsentrasi dan jumlah dosis aman masih terus diperdebatkan. Pada anak-anak, penggunaan steroid intralesi lebih terbatas karena rasa takut akan suntikan dan nyeri. Data *review* 2002 di Singapura menunjukkan bahwa 60/248 (65%) dari anak-anak mengalami perbaikan lebih dari 50% setelah 12 minggu, dan 211/248 (85%) dengan perbaikan lebih dari 50% setelah 24 minggu, namun 32 pasien berhenti karena nyeri pada lokasi suntikan. Belum ada penelitian yang baik pada anak-anak dalam penggunaan kortikosteroid oral.⁹

Imunoterapi topikal mungkin dapat menjadi pilihan bagi anak-anak dengan AA kronis dan luas seperti pada orang dewasa, tetapi membutuhkan kontrol yang sering. Minoksidil topikal digunakan pada anak-anak untuk meningkatkan diferensiasi fase anagen, tapi sampai saat ini belum ada penelitian yang resmi untuk dilakukan pada anak, hanya laporan kasus.⁹

Pilihan terapi untuk AA saat ini tidak bersifat kuratif ataupun preventif. Keberhasilan sulit dinilai karena tingginya tingkat remisi spontan dan kurangnya uji coba terkontrol secara acak. Hasil jangka panjang telah diabaikan atau tidak memadai diikuti oleh sebagian studi. Kortikosteroid topikal dan intralesi adalah pilihan pertama untuk lesi lokal, sedangkan imunoterapi adalah metode pengobatan yang dipilih untuk AA luas.⁶

KEPUSTAKAAN

1. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: why do our patients get it?. *Dermatology Therapy* 2011;24:337-47.
2. Li Y, Yan B, Wang H, Li H, Li Q, Zhao D, et al. Hair regrowth in alopecia areata patients following stem cell educator therapy. *BMC Med* 2015;13:87.
3. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; 366(16): 1515-25.
4. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British association of dermatologists's guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012;166:916-26.
5. Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:348546.

6. Alkhalifah A. Topical and intralesional therapies for alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2011;24:355–363.
7. Tharumanathan S. Understanding the biological mechanism of alopecia areata. *Am J Dermatol Ven* 2015;4(1):1-4.
8. Balana ME, Charreau HE, and Leiros GJ. Epidermal stem cells and skin tissue engineering in hair follicle regeneration. *World J Stem Cells* 2015;7(4):711-27.
9. Hordinsky MK. Current treatments for alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2015;17(2):44-6.
10. Avasthi S, Srivastava RN, Singh A, and Srivastava M. Stem cell: past, present and future – a review article. *Internet Journal of Medical Update* 2008;3(1):22-30.
11. Zare S, Kurd S, Rostamzadeh A, Nilforoushzadeh MA. Types of stem cells in regenerative medicine: a review. *J Skin Stem Cell* 2014;1(3):1-5.
12. Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T, and Setiawan B. Stem cell: dasar teori & aplikasi klinis. Jakarta: Erlangga Medical Series; 2012. 45-56.
13. Prakoeswa CRS, Rantam FA. Potensi regulasi homeostasis sel punca folikel rambut pada aplikasi klinis di bidang dermatologi. Stem cell: mesenchymal, hematopoietik, dan model aplikasi. Surabaya: Airlangga University Press; 2014.
14. Chen CC, Plikus MV, Tang PC, Widelitz RB, and Cheng MC. The modulatable stem cell niche: tissue interactions during hair and feather follicle regeneration. *J Mol Biol* 2015;7:18.
15. Huang CF, Chang YJ, Hsueh YY, Huang CW, Wang DH, Huang TC. Assembling composite dermal papilla spheres with adipose-derived stem cells to enhance hair follicle induction. *Sci Rep* 2016;6:31257.
16. Fukuoka H, Suga H. Hair regeneration treatment using adipose-derived stem cell conditioned medium: follow-up with trichograms. *ePlasty* 2015;15:65-72.
17. Keith B, Richard D. Weisel, Ren-Ke Li. Stem cells and regenerative medicine — future perspectives. *Pharmacology Journal* 2012;90:327-35.
18. Waleed R, Abbasi S, Hagner A, Raharjo E, Kumar R, Hotta A, et al. Hair follicle dermal stem cells regenerate the dermal sheath, repopulate the dermal papilla, and modulate hair type. *Dev Cell* 2014;31:543–58.
19. Lynn P, Cabral R, Mackay-Wiggan J, Clynes R, Christiano AM. The genetics of alopecia areata: What's new and how will it help our patients? *Dermatologic Therapy Journal* 2011;24:326–36.
20. Park BS, Kim WS, Choi JS, Kim HK, Won JH, Ohkubo F, Fukuoka H. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res* 2010;31(1):27-34.
21. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *Am J Dermatol Ven* 2010;62:177–88.
22. Donovan J. Case report: successful treatment of corticosteroid-resistant ophiasis-type alopecia areata (AA) with platelet-rich plasma (PRP). *Am J Dermatol Ven* 2015;1(5):303-7.
23. Messenger AG, Rundegren J. Review Article: minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;150:186–94.
24. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 2003;111(8):1122-224.
25. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Review article: calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(7):555–61.