
TELAH KEPUSTAKAAN

Pengaruh Hormon terhadap Akne Vulgaris

(Hormone Influence in Acne Vulgaris)

Marina Rimadhani, Rahmadewi

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

ABSTRAK

Latar belakang: Akne vulgaris (AV) merupakan salah satu kelainan kulit yang sering ditemui dalam kehidupan sehari-hari. Hormon diketahui memiliki peran penting dalam perkembangan akne, namun banyak hal yang masih belum terjawab tentang mekanisme hormon terhadap akne. **Tujuan:** Memberikan informasi peran hormon pada akne terutama pada kelenjar sebaceous sehingga klinisi dapat memberikan edukasi dan penanganan lebih baik kepada pasien. **Telaah kepustakaan:** Hormon androgen yang berperan penting pada perkembangan terjadinya akne adalah dehidrotestosteron (DHT), testosteron, prekursor adrenaldehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), hormon lainnya seperti glukokortikoid, estrogen, progesteron, dan insulin. **Simpulan:** Hormon memiliki peran penting dalam pembentukan AV, namun multifaktor lainnya harus dipertimbangkan. Edukasi dan kepedulian pasien terhadap akne merupakan kunci keberhasilan terapi.

Kata kunci: akne vulgaris, hormon, multifaktor.

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris (AV) is the one of most common skin condition observed in the medical community. Although hormones are important in the development of acne, many questions remain uncertain regarding the mechanisms by which hormones exert their effects. **Purpose:** To provide information on the role of hormone in acne, especially on the sebaceous glands. So that clinicians can better educate patients and optimal patient management. **Reviews:** Androgens play a key role in the development of acne, such as dihydrotestosterone (DHT), testosterone, the adrenal precursor dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and also other hormones, including glucocorticoid, estrogen, progesterone, and insulin. **Conclusions:** Hormones have an important role in the formation of the AV yet as a multifactorial other clinicians should be considered. Education and patient care to its AV is the key to the success of therapy.

Key words: acne vulgaris, hormones, multifactor.

Alamat korespondensi: Marina Rimadhani, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu 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, e-mail: rimadhani@yahoo.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit peradangan menahun unit pilosebaceous yang disertai penyumbatan dan penimbunan bahan keratin terutama di daerah wajah, leher, dada, dan punggung yang menunjukkan variasi *pleomorphic*, yaitu komedo, papul, pustul, dan nodul.¹ AV dapat berbekas hingga seumur hidup dan meninggalkan jaringan parut, meskipun dapat sembuh sendiri.^{2,3} Masalah yang dapat ditimbulkan bukan hanya dari segi medis, tetapi juga memengaruhi hubungan sosial dan psikologis individu. Akne disebabkan oleh multifaktor yang dipengaruhi faktor genetik, hormonal, diet, stress, dan kosmetik.^{1,4,5}

Ada empat faktor yang berperan pada terbentuknya akne, yaitu hiperproliferasi epidermal folikuler, produksi sebum yang berlebih, inflamasi, dan aktivitas bakteri *Propionibacterium acne*.^{1,4,5} Beberapa hormon yang berpengaruh pada regulasi aktivitas kelenjar sebaceous telah dihubungkan dengan akne. Hormon tersebut meliputi androgen, estrogen, progesteron, *growth hormone* (GH), insulin, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *corticotropin releasing hormone* (CRH), *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), melanokortin, dan glukokortikoid.⁶ Hubungan aktivitas kelenjar sebaceous dan pubertas telah dikenali sejak lama.⁵ AV dapat muncul sejak lahir hingga

pubertas sebagai akibat perubahan hormonal.¹

Mudahnya mengenali tanda klinis awal AV mengakibatkan penyebab AV yang multifaktorial sering terabaikan terutama faktor hormonal. Prevalensi kasus AV di Divisi Kosmetik Medik Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2008-2010 sebesar 55,6% menyatakan hormon memengaruhi timbulnya akne.⁷ Makalah ini bertujuan untuk membahas macam-macam hormon yang berperan terhadap patogenesis AV, perkembangan terbaru patogenesis AV, dan penyebab multifaktorial yang mendasari, sehingga diharapkan klinisi dapat mengedukasi pasien dengan baik, menurunkan angka kekambuhan, penanganan kasus akne dapat lebih optimal, dan meningkatkan kepuasan pasien.

TELAAH KEPUSTAKAAN

AV merupakan kelainan kelenjar unit pilosebacea, 85-100% manusia pasti pernah mengalami AV dalam hidupnya.⁵ AV dapat muncul pada bayi oleh karena pengaruh androgen maternal, namun akne paling sering muncul pertama kali saat pubertas hingga lebih dari dekade ke-3.¹⁵

Unit pilosebacea terdiri dari empat bagian yaitu folikel rambut, folikel infundibulum keratinosit, duktus sebacea, dan kelenjar sebacea. Kelenjar sebacea ditemukan di seluruh tubuh, kecuali telapak tangan dan kaki, paling banyak terdapat di kulit kepala dan wajah.^{9,10,11} Jumlah kelenjar sebacea tetap sama sepanjang kehidupan, sedangkan ukurannya bertambah besar sejalan bertambahnya usia.^{10,11} Perkembangan dan fungsi kelenjar sebacea pada periode fetal dan neonatal diregulasi oleh androgen maternal melalui sintesis steroid endogen.^{6,9} Fungsi kelenjar sebacea adalah mengekskresikan sebum.¹⁰ Pasien dengan akne mempunyai kelenjar sebacea yang lebih besar dan memproduksi lebih banyak sebum daripada orang yang tanpa akne.⁶

Patogenesis AV yang pertama adalah hiperproliferasi keratinosit yaitu peningkatan kohezi keratinosit karena hiperkeratotik pada epitel folikel rambut dan infundibulum menyebabkan sumbatan ostium folikel sehingga terjadi kantong dan terjadi dilatasi membentuk mikrokomedo. Faktor pencetusnya adalah stimulasi androgen, penurunan asam linoleik, dan peningkatan IL-1a.^{4,5} Patogenesis kedua, peningkatan produksi sebum yang disebabkan oleh peningkatan kadar androgen dalam darah

mengakibatkan hiperplasia dan hipertrofi kelenjar sebacea sehingga memproduksi sebum lebih banyak. Sebum mengandung trigliserida, kolesterol, dan dikatakan dapat memproduksi asam lemak bebas sendiri. Asam lemak bebas akan merangsang kolonisasi bakteri sehingga terjadi inflamasi.^{5,12} Patogenesis ketiga yaitu peranan *P.acne* yang merupakan bakteri gram positif, anaerob atau mikroaerob yang terletak pada folikel sebacea. *P.acne* akan mengeluarkan enzim lipase yang mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas sehingga merangsang kolonisasi bakteri dan inflamasi.^{4,5,13} Patogenesis keempat, inflamasi mikrokomedo berisi kantong keratin, sebum, dan bakteri yang menyebabkan dinding pecah dan terjadi inflamasi. Terdapat peran enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) yang akan memicu pecahnya kantong keratin dan terjadi inflamasi lebih hebat. Peran fisiologis MMP berfungsi sebagai *matrix remodelling* terutama pada proses inflamasi dan proliferasi kulit, yang bersifat kemotaktik pada sitokin proinflamasi sehingga memperburuk inflamasi yang sudah terjadi pada akne.^{4,5}

Meningkatnya produksi sebum dalam patogenesis AV disebabkan oleh peningkatan kadar androgen dalam darah, sehingga penting sekali memahami fisiologis kelenjar sebacea. Perkembangan kelenjar sebacea dimulai pada kehidupan janin usia 13-15 minggu, produksi sebum pertama kali pada janin berusia 17 minggu. Kelenjar sebacea merupakan kelenjar pertama yang dihasilkan tubuh manusia dan terbentuk pada trimester akhir kehamilan. Sebum merupakan bahan utama verniks kaseosa yang secara progresif melindungi janin. Terjadi peningkatan ekskresi sebum pada jam pertama setelah lahir dan puncaknya pada minggu pertama.¹⁴ Hal itu dipengaruhi oleh androgen maternal dan steroid endogen. Hormon maternal penting untuk merangsang terbentuknya hormon androgen yang memengaruhi produksi sebum melewati plasenta. Produksi sebum menjadi mandiri, tingkat sebum pada permukaan kulit sama dengan dewasa muda, kemudian ekskresi sebum meningkat lagi pada saat pubertas dengan pengaruh *growth hormone* (GH) dan menurun pada saat tua karena proliferasi dan diferensiasi kelenjar sebacea lebih lambat pada usia tua.⁶

Setiap satu kelenjar sebacea didapatkan variasi dalam diferensiasi dan kematangan sel sebosit. Sintesis dan penambahan lipid dalam sel sebosit memakan waktu lebih dari 1 minggu dan *turn over* kelenjar sebacea lebih lambat pada orang tua. Salah satu fungsi

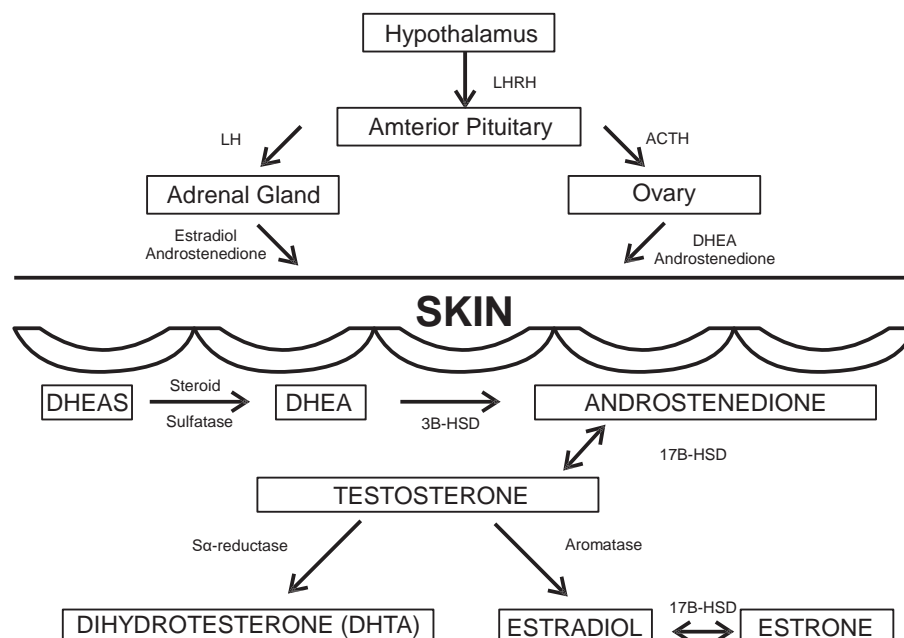
kelenjar sebacea adalah produksi sebum. Banyak faktor yang memengaruhi perkembangan kelenjar sebacea selain androgen yang berperan dalam pertumbuhan normal dan diferensiasi kelenjar sebacea. Ekspresi abnormal dari satu atau lebih dapat memengaruhi perkembangan akne.⁶

Fungsi kelenjar sebacea lainnya adalah meregulasi steroidogenesis kutaneus dan sintesis androgen lokal.⁵ Kulit terutama kelenjar sebacea merupakan sisi penting dalam pembentukan androgen aktif. Semua enzim yang diperlukan untuk transformasi kolesterol menjadi steroid dan prekursor adrenal *dehydroepiandrosterone* (DHEA) sulfat dan DHEA terdapat di kulit. *Hidroksisteroid dehidrogenases* (HSD), yang bertugas mengaktifkan dan menonaktifkan androgen, muncul setelah 17 minggu kehidupan janin. DHEAS berubah tidak hanya secara sistemik, tetapi juga secara lokal yaitu DHEA oleh steroid sulfatase yang terdistribusikan secara luas. DHEA dimetabolisme menjadi androstenedion dan testosteron oleh isomerase 3-HSD dan 17-HSD, yang terdapat pada kelenjar sebacea. Konversi intraselular dari testosteron menjadi androgen poten 5-DHT (Gambar 1), terjadi dalam jaringan oleh 5-reduktase.^{11,15} Dua jenis 5-reduktase telah diisolasi dari jaringan manusia. Tipe 1 adalah tipe dominan yang diekspresikan dalam kulit manusia dan terdapat dalam kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan epidermis.^{16,17} Aktivitas tertinggi ditemukan di kelenjar

sebacea terutama yang terletak pada kulit wajah dan kulit kepala. Konversi prekursor adrenal menjadi androgen aktif terlibat penuh dalam perkembangan dari kelenjar sebacea selama kehidupan intrauterin dan pubertas, sedangkan androgen gonad lebih berperan pada saat pubertas.^{16,17,18}

Pengendalian hormon kelenjar sebacea baik pada pengamatan klinis dan bukti eksperimen mengonfirmasi pentingnya hormon dalam patofisiologi akne. Pentingnya peran hormon dalam akne didukung oleh keberhasilan terapi hormonal pada wanita dengan akne.^{11,18} Diferensiasi fungsi sebosit, proliferasi, dan sintesis lipid dikendalikan oleh mekanisme kompleks endokrinologik. Meskipun ukuran kelenjar sebacea dan aktivitasnya dipengaruhi hormonal, pasien akne tidak selalu dianggap mempunyai kelainan androgen. Androgen mengatur fungsi kelenjar sebacea melalui ikatannya terhadap *androgen receptor* (AR). AR secara imunohistokimia terdeteksi pada kelenjar sebacea, kelenjar ekkrin, dan sel mesenkimal folikel rambut. Kepadatan AR tertinggi dalam kulit manusia terdapat dalam kelenjar sebacea. Distribusi AR pada kulit manusia diketahui jelas sebagai target androgen, dan perannya jelas pada akne. AR diidentifikasi dibasal kelenjar sebacea dan diferensiasi sebosit, menunjukkan bahwa androgen terlibat dalam regulasi proliferasi sel dan lipogenesis.¹⁶

Fungsi selanjutnya adalah interaksi dengan

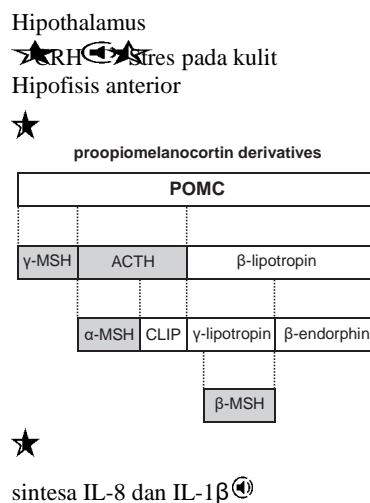


Gambar 1. Regulasi dan sintesis androgen lokal.¹¹

neuropeptida yaitu apabila terjadi stres pada kulit tentu yang terjadi adalah reaksi inflamasi, tetapi ternyata tubuh juga memiliki mekanisme pertahanan dengan mengaktifkan kaskade *pro-opiomelanocortin* (POMC) dan CRH. CRH akan meningkat dan memicu POMC yang merupakan suatu rantai peptida panjang yang apabila terpecah akan menjadi banyak bagian, sehingga akan merangsang ACTH meningkat lalu meningkatkan α -melanosit stimulating hormone (MSH) yang akan menyebabkan sintesis IL-8 dan IL-1 β menurun serta dalam waktu yang bersamaan ACTH juga akan merangsang *steroidogenic acute regulatory protein* (STAR) untuk produksi dan sekresi kortisol sehingga pada akhirnya akan mengurangi inflamasi (Gambar 2).^{6,9}

PEMBAHASAN

Hubungan antara tingkat androgen dalam sirkulasi dan tingkat keparahan akne sulit dibuktikan. Penelitian yang melakukan pemeriksaan rutin plasma androgen pada pasien akne didapatkan hasilnya masih dalam



Gambar 2. Interaksi stres dengan neuropeptida.⁶

jumlah normal atau signifikan meningkat tetapi masih dalam batas normal.^{6,13} Sintesis hormon androgen di kulit diawali dari DHEAS yang merupakan prekursor adrenal yang akan diubah oleh steroid sulfatase⁵ menjadi DHEA yang akan diaktifkan dan dinonaktifkan oleh hidrokso steroidogenase (HSD) yaitu 3 β -HSD menjadi androstenedion dan testosteron, kemudian diubah menjadi androgen yang paling poten yaitu dehidrotestosteron (DHT) oleh 5 α -reduktase tipe I yang terletak di kelenjar kulit, yaitu kepala dan kulit manusia terlokalisasi dalam kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan epidermis.¹⁶

Androgen mengatur fungsi kelenjar sebacea melalui ikatannya terhadap reseptor androgen (RA). RA ditemukan pada lapisan basal kelenjar sebacea dan keratinosit. RA mengikat testosteron dan DHT tetapi afinitas terhadap DHT sepuluh kali lebih tinggi. Fungsi androgen sendiri sebenarnya adalah sebagai hormon yang berperan pada perkembangan dan fungsi reproduksi baik pada pria maupun wanita, regulasi proliferasi sel, dan lipogenesis.¹⁹ Androgen menyebabkan AV dengan jalan stimulasi androgen sehingga menghasilkan DHT (androgen poten) lebih banyak yang menyebabkan peningkatan proliferasi keratinosit dan produksi sebum yang akan menghasilkan asam lemak bebas lebih banyak sehingga terjadi kolonisasi bakteri dan inflamasi. *Peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR)- α yang menjadi salah satu reseptor pada kelenjar sebosit.¹⁶ PPAR- α berperan pada diferensiasi sebosit matur untuk menghasilkan sebum. Jika terdeteksi adanya penurunan asam linoleik atau peningkatan asam lemak bebas, maka androgen akan menyebabkan sel yang matur itu meningkat sehingga meningkatkan produksi sebum, asam lemak, dan menyebabkan inflamasi.²⁰

Banyak penelitian menunjukkan bahwa estrogen memiliki peran penting dan menguntungkan pada fisiologis kulit.²¹ Peran estrogen pada AV telah diketahui bahwa estrogen eksogen dalam bentuk pil kontrasepsi oral yang diberikan dalam jumlah mencukupi akan menekan produksi sebum dan mengurangi lesi akne, tetapi peran estrogen endogen dalam patofisiologi akne belum terdefiniskan dengan jelas. Dikatakan efek estrogen secara sistemik dapat mengurangi ukuran dan sekresi kelenjar sebacea baik pada pria maupun wanita.¹¹

Estrogen dapat melawan AV dengan 3 mekanisme, yang pertama adalah melawan efek androgen secara langsung pada kelenjar sebacea yaitu pada penggunaan kontrasepsioral dengan memberikan estrogen eksogen yang disintesis oleh hepar sehingga meningkatkan *sex hormone binding globuline* (SHBG) yang memiliki ikatan tinggi terhadap testosteron bebas. Testosteron bebas yang berada di sirkulasi akan menurun sehingga proses pembentukan DHT rendah yang pada akhirnya bisa mengurangi terjadinya AV.¹¹ Mekanisme kedua adalah dengan menghambat produksi androgen oleh jaringan gonad melalui *negative feedback* pada jalur pelepasan gonadotropin pituitary. Testosteron tidak hanya diubah menjadi DHT tetapi juga menjadi estrogen, pada proses *negative feedback* bukan hanya estrogen yang dihambat produksinya tetapi DHT juga

berperan dalam menekan pertumbuhan kelenjar sebaceous atau produksi lipid dengan ikatan PPAR- γ dengan androgen menurun akibat proses *negative feedback* sehingga produksi sebum dan asam lemak bebas menurun yang menyebabkan inflamasi ikut menurun."

Peran progesteron terhadap kelenjar sebaceous telah menjadi bahan perdebatan, belum ada literatur terakut AV dan kadar progesteron serum. Reseptor progesteron terletak pada basal keratinosit epidermis sedangkan progestin sintetik memiliki banyak fungsi yaitu sebagai antiandrogen, antimineralokortikoid, dan antiglukokortikoid. Progesteron juga dianggap sebagai penyebab munculnya akne pada saat menstruasi selain karena hormon estrogen yang menurun pada fase luteal siklus menstruasi, juga didapatkan sitokin pro inflamasi yaitu IL-6 meningkat sehingga inflamasi yang terjadi lebih tinggi."

Progesteron juga disebut sebagai penyebab munculnya jerawat pada kehamilan. Progesteron diperlukan untuk melindungi janin yang bertugas untuk memberikan jaringan, darah, dan oksigen pada proses fisiologis kehamilan." Kadar progesteron yang tinggi akan meningkatkan kolesterol yang berakibat meningkatnya sekresi sebum dan menstimulasi proliferasi keratinosit, tetapi hal ini juga belum bisa dibuktikan. Disamping itu progesteron juga dapat mengabalangi terjadinya AV dengan progestin sintetik tetapi efektivitas progestin tidak didapatkan secara langsung. Penggunaan kombinasi dengan estrogen pada oral kontrasepsi dapat meningkatkan supresi gonadotropin androgen dari ovarium.^{11,13}

Tubuh juga akan memproduksi kortisol pada kulit dalam keadaan normal dengan stimulasi CRH yang menyebabkan hipofisis anterior menghasilkan POMC berupa rantai peptida panjang yang akan menyebabkan ACTH memproduksi STAR dan sekresi kortisol (Gambar 2).¹ Reseptor glukokortikoid terdapat pada keratinosit basal, sel Langerhans, dan fibroblas dermis. Kortikosteroid baik topikal maupun sistemik mempermudah terjadinya erupsi *acneiform* walaupun kortikosteroid sendiri memiliki efek immunosupresif atau anti inflamasi." Peran glukokortikoid pada terjadinya AV adalah dengan proses *negative feedback* yaitu ketika tubuh sudah memiliki kortisol yang cukup maka tubuh akan memberi perintah kepada CRH untuk menghasilkan kortisol lagi sehingga kadar ACTH dan MSH turun, serta menyebabkan sitokin pro inflamasi IL-8 dan IL-1 meningkat. Begitu juga dengan stres,

termasuk kortisol sehingga kortisol berlebihan dalam tubuh." Hal itu didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Shibata dan kawan-kawan, yang menyatakan bahwa penambahan glukokortikoid seperti deksametason ke kultur keratinosit manusia akan meningkatkan ekspresi gen *toll like receptor* (TLR)-2. TLR-2 dalam keadaan normal tidak akan tereksresi. TLR-2 akan diekspresikan bersama dengan TLR-1 bila terdeteksi bakteri atau virus. *P.acne* mengandung peptidoglikan yang akan memicu ekspresi TLR-2 pada kasus AV. Pada penelitian ini didapatkan apabila AV diberikan glukokortikoid dan diterima oleh glukokortikoid reseptor, maka akan mengaktifkan MKP-1 yang akan memblokir kerja p38 sehingga ekspresi TLR-2 bertambah."

AV juga dimediasi oleh *in.vulin like growth factor-1* (IGF-1). "IGF-1 meningkat selama pubertas akibat peningkatan sekresi hormon pertumbuhan (GH)." Reseptor IGF-1 diekspresikan di keratinosit epidermis dan sel sebosit matur." Hipofisis anterior akan mensekresi banyak GH pada masa pertumbuhan." GH akan disintesis di hepar dan diubah menjadi IGF-1 yang akan merangsang testis pada pria, ovarium pada wanita, dan juga adrenal untuk memicu perubahan androgen non-poten menjadi lebih poten yaitu DHT serta meningkatkan kepekaan reseptor androgen sehingga akne lebih mudah terbentuk." Makanan hiperglikemik dan susu juga memicu IGF-1 untuk merangsang kelenjar sebosit menjadi hiperproliferasi, menghasilkan banyak lipid, dan meningkatkan inflamasi."

AV merupakan manifestasi ekspresi androgen. Keberadaan androgen dan reseptor androgen di unit pilosebaceous merupakan jalur terjadinya AV. Pendekatan hormonal dalam penatalaksanaan AV wanita dewasa dapat dipertimbangkan bila terdapat kegagalan pengobatan dengan terapi standar. AV disebabkan oleh multifaktorial sehingga diharapkan para klinisi dapat memahami hormon lain yang mempengaruhi terjadinya AV, yang akan berpengaruh dalam pemilihan terapi dan edukasi. Progesteron pada kehamilan, makanan dengan kadar indeks glikemik tinggi, dan penggunaan kortikosteroid pada AV yang tidak tepat, akan dapat memicu terjadinya AV.

KEPUSTAKAAN

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf

Te'lah Kepustakaan

- menurun. Mekanisme ketiga, mengatur gen yang
- K,editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8ed. New York: Me Graw Hill; 2011. p.897-917.
2. Collier CN, Haerper CJ, Camtrell WC. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*2007; 58:56-9.
 3. Olutunbi Y, Paley K, Joseph C. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*2008; 21:171-6.
 4. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol*2009;60(5):sl-50.
 5. Simpson NB, Cuuliffe WJ. Disorders of sebaceous gland. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 8th ed. Massachusetts USA: Blackwell Publishing Company; 2010. p.43.1-78.
 6. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*2004; 22(5):360-6.
 7. Ayndianti P, Indramaya D. Penderita bam akne vulgaris di Divisi Kosmetik Medik URJ Kcschatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Sursabaya periode 2008-2010. *BIKKK*2014; 20(1): 41-7.
 8. Papakonstantiou E, AJetras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol*2005; 125:673-84.
 9. Nelson A, Thiboutot D. Biology of sebaceous glands. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2011 :p.893-7.
 10. Schneider M, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Biol*2010;42(2):181-5.
 11. Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2009;2(12):16-22.
 12. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(8):571-8.
 13. Arora M, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochemistry* 2011; 444:1035-40.
 14. Friedlander S, Baldwin H, Mancini A, Yan A, Eichenfield L. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30:s6-11.
 15. Thiboutot RL, Deplewstri D, Kentis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998; 196:43-6.
 16. Lai J, Chang P, Lai K, Chen L, Chang C. The role of androgen and receptor in skin related disorders. *Arch Dermatol Res* 2012; 304:499-510.
 17. Zouboulis C, Chen W, Thornton M, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007;39:85-95.
 18. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*2004;22:419-28.
 19. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1):36-8.
 20. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008;21:86-95.
 21. Djuanda E. *Anti aging rahasia awet muda*. Jakarta: Balai penerbit fakultas kedokteran Indonesia; 2005.
 22. Arora MK, Seth S, Dayal S. The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris. *Clin Biochemistry*2010;43:1415-20.
 23. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*2002;99(10):7148-53.
 24. Rossum E, Lambert S. Glucocorticoid resistance syndrome: a diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(4):611-26.
 25. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Taganti H. Glucocorticoids enhance toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol*2009; 129:375-82.
 26. Bodo CM, Gerd S. Role of insulin-like growth factor- I, hyperglycaemic food, and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*2009;1:1-9.
 27. Rebecca CR, Stephen I, James YJ, Fiona SA, Karola SS, Peter P, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. *Nutrients* 2010;

- 2:1060-72.
28. Robyn NS, NeiUM, AnnaB, Henna M, George AV. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *AmJClinNutr* 2007;86:107-15.
29. Edmonson SR, Thwniger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth factor systems. *Endocr Rev* 2003;24:737-64.