
TELAAH KEPUSTAKAAN

Terapi Hormonal pada Akne Vulgaris

(Hormonal Therapy for Acne Vulgaris)

Asri Rahmawati, Hari Sukanto

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 merupakan salah satu gangguan kulit yang paling banyak dikeluhkan oleh wanita maupun pria. Akne sering terjadi pada masa pubertas antara usia 14–19 tahun yang disebabkan oleh perubahan hormon pada remaja. **Tujuan:** Mengetahui cara kerja terapi hormonal, indikasi, kontraindikasi dan efek samping terapi hormonal pada akne vulgaris, sehingga diharapkan dapat memberikan terapi yang terbaik bagi pasien. **Telaah Kepustakaan:** Testosteron dan dehidrotestosteron akan berikatan dengan reseptor androgen dan merangsang diferensiasi sebosit dan juga merangsang produksi sebum. Hormon androgen bekerja pada keratinosit folikel untuk merangsang terjadinya hiperproliferasi. Dihidrotestosteron DHT merupakan androgen poten yang memegang peranan pada akne. Apabila dibandingkan dengan keratinosit epidermis, keratinosit folikel menunjukkan peningkatan 17β -hidroksisteroid dehidrogenase dan 5α -reduktase yang memengaruhi produksi DHT, 5α -reduktase, merupakan enzim yang berperan untuk mengkonversi testosteron ke DHT yang poten, aktivitas terbanyak di area wajah, dada dan punggung. DHT akan merangsang proliferasi keratinosit folikel. Terapi hormonal pada akne bertujuan untuk melawan efek androgen pada kelenjar sebaseus. Beberapa terapi hormonal yang dapat menjadi pilihan terbagi dalam dua kelompok: 1. Penghambat reseptor androgen atau anti androgen seperti spironolakton, siproteron asetat dan flutamid. 2. Penghambat produksi androgen oleh ovarium maupun kelenjar adrenal seperti kontrasepsi oral, atau glukokortikoid. **Kesimpulan:** Terapi hormonal merupakan pilihan terapi akne bagi wanita yang tidak berespon terhadap terapi konvensional atau terapi lini pertama.

Kata kunci: akne vulgaris, hormon, androgen

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris is a skin disorder that most complaints by women and men. Acne commonly occurs during puberty between the ages of 14–19 years are caused by hormonal changes in adolescents. **Purpose:** Knowing about the workings of hormonal therapy, indications, contraindications and side effects that are expected to provide the best therapy for patients. **Review:** Dehydrotestosterone and testosterone binds to androgen receptors and stimulate differentiation sebosit and also stimulates the production of sebum. Androgen hormones work on the follicle to stimulate keratinocyte hyperproliferation. DHT is a potent androgen dihydrotestosterone which plays a role in acne. When compared to epidermal keratinocytes, follicular keratinocytes showed increased 17β -hydroxysteroid dehydrogenase and 5α -reductase that affect the production of DHT, 5α -reductase, an enzyme that plays a role to convert testosterone to DHT is a potent, most activity in the area of the face, chest and back. DHT stimulates the proliferation of follicular keratinocytes. Hormonal therapy in acne aims to counter the effects of androgen on the sebaceous glands. Some hormonal therapy can be divided into two groups of options: an inhibitor of the androgen receptor or anti androgn spironolactone, cyproterone acetate and flutamid, 2 inhibitors of androgen production by the ovaries and adrenal glands such as oral contraceptives, or glucocorticoids. **Conclusion:** Hormonal therapy is an acne treatment option for women who do not respond to conventional therapy or first-line therapy.

Key words: acne vulgaris, hormone, androgen

Alamat korespondensi: Asri Rahmawati, 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: (031) 5501609, e-mail: asrirahmawati@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit peradangan menahun dari unit pilosebaceus yang disertai penyumbatan dan penimbunan bahan keratin didapatkan terutama di daerah muka, leher, dada dan punggung, serta ditandai adanya komedo, papul, pustul, nodul dan kista.

AV merupakan salah satu gangguan kulit yang paling banyak dikeluhkan oleh wanita maupun pria. Akne sering terjadi pada masa pubertas antara usia 14–19 tahun yang disebabkan oleh perubahan hormon pada remaja. Hasil penelitian menunjukkan 85% populasi mengalami AV pada usia 12–25 tahun, 15% populasi mengalaminya hingga usia 25 tahun. Gangguan akne vulgaris dapat menetap hingga usia 40 tahun, jika tidak teratasi dengan baik dapat menimbulkan bekas, yang berakibat krisis percaya diri dan depresi.¹

TELAAH KEPUSTAKAAN

Berdasarkan hipotesis ada empat faktor utama yang memengaruhi terjadinya akne vulgaris: hiperproliferasi folikel epidermis, peningkatan produksi sebum, inflamasi dan kolonisasi kuman *Propionibacterium acnes*.¹

Hiperproliferasi folikel epidermis menimbulkan lesi mikrokomedo pada akne. Meningkatnya kegiatan produksi sebum kelenjar sebaceus dipengaruhi oleh hormon androgen. Peningkatan kadar androgen dalam darah menyebabkan hiperplasia dan hipertrofi kelenjar sebaceus. Mikrokomedo berlanjut menjadi kantong keratin, sebum dan bakteri yang dapat pecah dindingnya dan menimbulkan efek inflamasi. *P. acnes* juga berperan dalam terjadinya inflamasi.¹

Kelenjar sebaceus merupakan suatu kelenjar dikulit yang memproduksi minyak yang disebut dengan sebum. Terbanyak terdapat di kepala dan wajah, tetapi juga terdapat hampir di seluruh permukaan tubuh kecuali telapak tangan dan telapak kaki yang tidak terdapat rambut. Unit pilosebaceus merupakan struktur yang terdiri dari rambut, folikel rambut, muskulus arrector pili dan kelenjar sebaceus.²

Hormon memegang peranan penting dalam perkembangan dan fungsi dari kelenjar sebaceus. Beberapa hormon yang memegang peranan di kelenjar sebaceus antara lain androgen, estrogen, *corticotropin releasing hormone* dan *growth hormone*, tetapi yang terpenting adalah androgen.^{2,3}

Androgen yang paling terkenal adalah testosteron. Androgen yang lain adalah dehidroepiandrosteron

(DHEA), androstenedion, androstenediol, androsteron dan dihidrotestosteron (DHT). Dehidroepiandrosteron (DHEA) merupakan hormon steroid yang diproduksi di korteks adrenal dari kolesterol.²

Gambaran penting dari efek androgen pada unit pilosebaceus adalah untuk mengkonversi androgen tersebut. Unit pilosebaceus memproduksi enzim yang dibutuhkan untuk mengubah DHEAS ke androgen yang lebih poten. Enzim-enzim tersebut antara lain 3 β -hidroksisterid dehidrogenase, 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase dan 5 α -reduktase.^{1,2,4}

Sebosit dapat memproduksi androgennya sendiri dari kolesterol melalui sitokrom P-450. Dengan bantuan kofaktor adrenodoksin, adrenodoksin reduktase dan faktor transkripsi, sehingga dapat mengubah kolesterol menjadi pregnenolon yang juga merupakan prekursor sintesis estrogen. Maka dapat disimpulkan bahwa kulit juga memiliki kemampuan untuk memetabolisme androgen.^{4,5}

Androgen utama yang berinteraksi dengan reseptor androgen adalah testosteron dan dihidrotestosterone. Reseptor androgen terletak di lapisan basal dari kelenjar sebaceus dan lapisan luar keratinosit folikel rambut. Dihidrotestosteron mempunyai kemampuan 5–10 $\times$ lebih besar dari testosteron dalam hal berikatan dengan reseptor androgen.^{2,6}

Serum androgen terkadang dalam batas normal pada kebanyakan wanita dengan akne. Hal ini memunculkan hipotesis bahwa terdapat peningkatan produksi lokal androgen di kelenjar sebaceus pada orang dengan akne. Hipotesis yang lain bahwa kelenjar sebaceus pada orang dengan akne lebih sensitif terhadap efek dari androgen, sehingga sampai saat ini belum diketahui dengan pasti terjadinya akne dikarenakan androgen serum, androgen produksi lokal atau kombinasi keduanya.²

Estrogen yang utama adalah estradiol yang diproduksi dari testosteron dengan peranan enzim aromatase. Enzim aromatase terdapat di ovarium, jaringan lemak dan jaringan tepi lainnya. Estradiol dapat dikonversi ke estrogen yang kurang poten yaitu estron melalui bantuan enzim 17 β -HSD. Enzim aromatase maupun 17 β -HSD terdapat di kulit.²

Peranan estrogen pada produksi sebum belum dapat dijelaskan dengan baik. Dosis estrogen yang dibutuhkan untuk menurunkan produksi sebum lebih besar daripada dosis yang dibutuhkan untuk menghambat ovulasi. Mekanisme kerja estrogen antara lain: 1. Secara langsung melawan efek androgen di kelenjar sebaceus. 2. Menghambat produksi androgen oleh jaringan gonad melalui *negative feedback loop* pada

pelepasan gonadotropin pituitari. 3. Pengaturan gen yang menekan pertumbuhan kelenjar sebacea atau produksi lemak.^{1,2}

Hormon pertumbuhan disekresi oleh kelenjar pituitari. Terdapat hipotesis yang menyatakan bahwa hormon pertumbuhan juga berperan dalam terjadinya akne. Akne paling banyak terjadi pada remaja di mana pada waktu itu hormon pertumbuhan tersekresi secara maksimal dan level IGF pada serum mencapai angka tertinggi.^{2,7,8}

Hasil penelitian menunjukkan bahwa hormon pertumbuhan dan IGF mempunyai efek dalam perkembangan dan diferensiasi sel sebosit. Hormon pertumbuhan 3× lebih poten dari IGF-1 dan 6× lebih poten dari IGF-2 dalam merangsang diferensiasi. Diferensiasi serta perkembangan dari sebosit bisa dikarenakan efek langsung hormon pertumbuhan pada sel sebosit atau melalui efek tidak langsung yang akan merangsang sel kutaneus memproduksi IGF-1.^{6,8,9}

Testosteron dan dehidrotestosteron akan berikatan dengan reseptor androgen dan merangsang diferensiasi sebosit dan juga merangsang produksi sebum. Hormon androgen bekerja pada keratinosit folikel untuk merangsang terjadinya hiperproliferasi. Dihidrotestosteron (DHT) merupakan androgen poten yang memegang peranan pada AV. Apabila dibandingkan dengan keratinosit epidermis, keratinosit folikel menunjukkan peningkatan 17β-hidroksisteroid dehidrogenase dan 5α-reduktase yang memengaruhi produksi DHT, 5α-reduktase, merupakan enzim yang berperan untuk mengkonversi testosteron ke DHT yang poten, aktivitas terbanyak di area wajah, dada dan punggung. DHT akan merangsang proliferasi keratinosit folikel.^{1,7,8}

PEMBAHASAN

Terapi hormonal pada AV bertujuan untuk melawan efek androgen pada kelenjar sebaceous. Beberapa terapi hormonal yang dapat menjadi pilihan terbagi dalam dua kelompok: 1. Penghambat reseptor androgen atau anti androgen. 2. Penghambat produksi androgen oleh ovarium maupun kelenjar adrenal seperti kontrasepsi oral, atau glukokortikoid.^{1,7}

Terapi hormonal merupakan pilihan terapi akne bagi wanita yang tidak respons terhadap terapi konvensional atau terapi lini pertama. Terapi hormonal juga efektif digunakan pada wanita dengan hipergonadisme misalnya hirsutisme, alopesia androgenik, dan lain-lain. Keuntungan lain dari pemberian terapi hormonal adalah bagi wanita yang

ingin menggunakan kontrasepsi oral sebagai pengatur kehamilan. Efektivitas terapi hormonal didapat bila dikombinasikan dengan pengobatan antiAV.⁷

Termasuk dalam kelompok penghambat reseptor androgen antara lain spironolakton, siproteron asetat dan flutamid. Di Amerika Serikat spironolakton merupakan yang terbanyak digunakan.⁷

Spironolakton merupakan golongan aldosteron antagonis yang mempunyai fungsi diuretik dan anti androgen. Sebagai diuretik, spironolakton sering digunakan untuk terapi hipertensi, gagal jantung, asites, dan lain-lain. Sebagai antiandrogen, spironolakton dapat digunakan untuk terapi hirsutisme, alopesia dan akne. Mekanisme kerja spironolakton sebagai anti androgen adalah penghambat reseptor androgen dan menghambat 5α-reduktase. Dengan penghambatan reseptor androgen, maka dehidrotestosteron (DHT) tidak dapat berikatan dengan reseptor androgen yang ada di kelenjar sebaceous.¹⁰

Pemberian spironolakton dalam dosis 2 × 50–100 mg, akan menunjukkan penurunan produksi sebum dan perbaikan akne. Efek samping dari pemberian spironolakton meliputi hiperkalemia, menstruasi tidak teratur, nyeri payudara, sakit kepala, dan lemah. Juga mempunyai risiko feminization pada janin laki-laki apabila diberikan pada wanita hamil. Kombinasi spironolakton dengan kontrasepsi oral dapat mengurangi gejala menstruasi tidak teratur.^{1,7}

Siproteron asetat merupakan anti androgen yang bekerja dengan cara menghambat reseptor androgen. Siproteron asetat melakukan penghambatan enzim 21-hidroksilase dan 3β-hidroksisteroid dehidrogenase, sehingga terjadi penghambatan steroidogenesis. Siproteron asetat mempunyai efek progestational dan glukokortikoid yang dapat menurunkan produksi gonadotropin.^{10,11}

Efek samping dari Siproteron asetat antara lain hiperkalemia, gangguan mood, osteoporosis serta disfungsi ereksi. Hiperkalemia dapat terjadi karena level aldosteron yang rendah, sehingga perlu monitor serum elektrolit. Gangguan mood terjadi karena perubahan hormon androgen. Osteoporosis terjadi karena terjadi penekanan produksi estrogen karena efek dari antigonadotropik.¹⁰

Siproteron asetat biasanya dikombinasi dengan etinil estradiol atau progesteron pada kontrasepsi oral. Biasanya diberikan dengan dosis 2–100 mg perhari. Dengan dosis ini terdapat perbaikan 75–90% wanita dengan akne. Siproteron asetat paling sering digunakan dalam bentuk kontrasepsi oral yang dikombinasikan dengan etinil estradiol

dalam dosis yang berbeda-beda. Sejumlah studi klinis menunjukkan bahwa kontrasepsi oral cukup efektif untuk terapi akne pada wanita dan biasanya terlihat pada bulan ketiga dan keenam. Studi lain menunjukkan pemberian siproteron asetat topikal juga cukup efektif dalam terapi akne dengan keuntungan dapat mengurangi efek samping di hepar karena tidak melalui sirkulasi enterohepatik. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa pemberian kombinasi oral dan topikal Siproteron asetat memberikan hasil dalam 3 bulan.^{7,12,13}

Flutamid merupakan anti androgen non steroid. Mekanisme sebagai anti androgen melalui fungsinya sebagai antagonis reseptor androgen. Flutamid menghambat kerja androgen dengan kompetitif menghambat reseptor androgen di jaringan target. Flutamid merupakan selektif antiandrogen tanpa estrogenik, antiestrogenik, progestasional, antiprogestasional, antigonadotropik ataupun aktivitas adrenokortikal.¹⁰

Flutamid banyak digunakan untuk terapi kanker prostat, tetapi flutamid juga dilaporkan efektif untuk terapi akne, hirsutism dan alopesia androgenik. Flutamid digunakan pada dosis 2×250 mg sehari dikombinasi dengan kontrasepsi oral. Pada penggunaan flutamid harus diperhatikan fungsi liver, karena dapat menyebabkan terjadinya hepatitis akut. Efek samping flutamid antara lain *hot flush*, diare, mual, menurunnya nafsu makan, ginekomasti, impotensi dan kemungkinan gangguan kesuburan. Juga tidak boleh diberikan pada wanita hamil.^{1,7,14}

Pilihan lain pada terapi hormonal adalah dengan menghambat produksi androgen baik oleh kelenjar adrenal maupun ovarium. Golongan penghambat produksi androgen adrenal adalah glukokortikoid. Golongan penghambat produksi androgen ovarium adalah agonis gonadotropin *releasing* hormon, kontrasepsi oral dan Progestin.⁷

Hormon glukokortikoid sering juga disebut sebagai kortisol, diproduksi oleh korteks kelenjar adrenal yang diatur oleh kelenjar pituitari. Hormon glukokortikoid mempunyai fungsi pengaturan glukosa dan penekanan sistem imun. Kortikosteroid (glukokortikoid) merupakan sintetik derivat steroid natural. Golongan sistemik steroid antara lain prednison, prednisolon, metilprednisolon, deksametason, triamsinolon, dan lain-lain. Pemberian glukokortikoid dapat menyebabkan penekanan produksi kortisol dikarenakan berkurangnya produksi dari kelenjar adrenal akibat penekanan hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) aksis.¹⁵

Golongan penghambat produksi androgen adrenal menghambat produksi androgen yang diproduksi oleh kelenjar adrenal, biasanya digunakan glukokortikoid dosis rendah. Glukokortikoid dosis rendah yang digunakan adalah prednison 2,5–5 mg di waktu malam. Deksametason juga dapat digunakan, tapi memiliki efek penekanan adrenal yang lebih besar. Untuk memantau efek samping yang mungkin terjadi, perlu dilakukan pemantauan kadar DHEAS.¹

Efek samping dari penggunaan glukokortikoid dalam jangka lama antara lain atrofi adrenal, sindrom cushing, dislipidemia, hipertensi, gangguan mood, perdarahan gastrointestinal, hipertrikosis, telangiectasis, osteoporosis dan masih banyak efek samping lainnya. Perlu diperhatikan juga dalam penggunaan glukokortikoid dalam waktu lama adalah terjadinya sindroma *withdrawal*. Hal ini terjadi karena penekanan kelenjar adrenal akibat pemberian glukokortikoid memerlukan waktu untuk kembali ke fungsi semula setelah penghentian pemberian glukokortikoid. Mengingat efek samping yang cukup besar dari glukokortikoid, maka biasanya obat ini hanya digunakan dalam waktu singkat. Penggunaan jangka lama dapat menimbulkan akne steroid.^{1,15}

Pada awalnya kontrasepsi oral mengandung estrogen lebih dari 100 μ g, Konsentrasi estrogen pada kontrasepsi oral menurun dari tahun ke tahun dari 150 menjadi 35 μ g, dan yang terbaru 20 μ g, hal ini bertujuan untuk mengurangi efek samping yang berhubungan dengan estrogen. Saat ini yang banyak digunakan adalah kontrasepsi oral kombinasi dengan harapan dapat menekan efek samping dan meningkatkan efektifitas. Kontrasepsi oral kombinasi terbanyak terdiri atas estrogen (etinil estradiol) dan progestin.^{7,16}

Etinil estradiol dapat menurunkan produksi hormon ovarium, termasuk juga androgen serta derivatnya. Hal ini terjadi melalui jalur *feedback* negatif yang melibatkan produksi dan pelepasan hormon gonadotropin pituitari. Akibatnya akan berkurang testosteron yang berikatan dengan reseptor androgen. Untuk tujuan mengurangi efek samping estrogen pada kontrasepsi oral, sediaan dengan estrogen dosis rendah (20 μ g) telah dikembangkan dan dipelajari untuk terapi akne. Kontrasepsi oral yang mengandung estrogen dosis rendah (20 μ g) dikombinasikan dengan levonorgestrel juga telah terbukti efektif pada akne.¹⁶

Progestin yang terkandung dalam kontrasepsi oral termasuk estranes dan gonanes yang merupakan derivat dari 19-nortestosteron, siproteron asetat dan

progestin terbaru, drospirinon. Golongan estrane (norethindrone, noretindron asetat, etinodiol diasetat) dan gonane (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimate) dapat meningkatkan efek androgenik dan merangsang munculnya akne, hirsutism dan alopesia androgenik. Progestin ini juga dapat menyebabkan perubahan dalam metabolisme lipid dan dapat meningkatkan glukosa serum. Tetapi progestin generasi ketiga, termasuk norgestimate, desogestrel dan gestoden lebih selektif terhadap reseptor progesteron daripada reseptor androgen, sehingga kontrasepsi oral mempunyai keuntungan untuk terapi akne.⁶

Sangat mungkin beberapa wanita lebih sensitif terhadap efek androgenik progestin, tetapi seringkali efek progestin ini tertutup oleh efek estrogen. Siproteron asetat dan drospirinon merupakan progestin baru yang merupakan yang lebih spesifik terhadap reseptor androgen. Progestin jenis baru ini akan menghambat produksi DHT dengan penghambatan terhadap enzim 5α -reduktase. Drospirinon derivat dari 17β -spironolakton mempunyai efek anti androgenik dan antimineralokortikoid. Kombinasi antara etinil estradiol dan progestin pada kontrasepsi oral dapat menurunkan testosteron bebas. Pil kombinasi tersebut juga berguna pada perbaikan kondisi akne dan juga dapat mengatasi efek retensi cairan oleh estrogen.^{6,16,17}

Beberapa kontrasepsi oral menunjukkan hasil yang baik untuk terapi akne, antara lain kombinasi antara levonorgestrel 100 μ g/etinil estradiol 20 μ g (Alesse®), norethindrone acetate 1000 μ g/etinil estradiol 20–35 μ g (Estrostep®), norgestimate 180–250 μ g/etinil estradiol 35 μ g (ortho-tryclen®) dan Siproteron asetat 2 mg/etinil estradiol 35 μ g (Dianne®). Kontrasepsi oral yang telah mendapat izin dari FDA sebagai terapi akne adalah norethindrone acetate 1000 μ g/etinil estradiol 20–35 μ g dan norgestimate 180–250 μ g/etinil estradiol 35 μ g, sedangkan di Inggris yang telah diijinkan untuk terapi akne adalah Siproteron asetat 2 mg/etinil estradiol 35 μ g. Di Indonesia yang tersedia kombinasi kontrasepsi oral adalah levonorgestrel 50–125 μ g/etinil estradiol 30–40 μ g (microgynon®, Planak®, Triquilar®), Siproteron asetat 2 mg/etinil estradiol 35 μ g (Dianne 35®), drospirinone 3 μ g/etinil estradiol 30 μ g (Yasmin®, Yaz®) dan ada beberapa kontrasepsi oral kombinasi lainnya. Kontrasepsi oral digunakan sehari satu kali dan biasanya akne akan mengalami perbaikan dalam 3 bulan dengan penggunaan kontrasepsi oral.^{17,18}

Efek samping kontrasepsi oral adalah mual, muntah, abnormal menstruasi, kenaikan berat badan dan nyeri payudara. Efek samping serius yang mungkin terjadi meskipun jarang adalah tromboplebitis, emboli paru, hipertensi, trombosis dan infark miokard. Efek samping gangguan menstruasi dapat dikurangi dengan menggunakan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen-progestin.^{1,19}

Produksi androgen di ovarium dapat dihambat oleh *Gonadotropin Releasing Hormone Agonis* seperti buserelin, nafarelin atau leuprolid. Gonadotropin releasing agonis menghambat ovulasi dengan memengaruhi siklus pelepasan FSH dan LH dari pituitari. Efek lainnya adalah penekanan steroidogenesis ovarium pada wanita. Obat ini cukup efektif diberikan pada terapi akne dan hirsutism. Obat ini juga menekan produksi estrogen oleh ovarium, maka fungsi ovarium akan terhambat, sehingga pasien akan mengalami gejala hipoestrogenisme seperti menopause yaitu sakit kepala dan osteoporosis. Sediaan yang ada untuk golongan agonis gonadotropin releasing hormon adalah dalam bentuk nasal spray, injeksi dan tempel, hal ini membuat agonis GnRH jarang digunakan pada terapi akne selain karena efek sampingnya yang cukup besar.^{1,7,20}

Dari telaah kepustakaan tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa terapi hormonal dapat diberikan pada wanita yang tidak berespons dengan terapi konvensional atau pada wanita dengan kelainan endokrin hiperandrogenisme. Terapi hormonal bermanfaat sangat baik pada penatalaksanaan akne apabila dikombinasikan dengan regimen yang lain, misalnya retinoid topikal atau antibiotik oral maupun topikal tergantung pada derajat akne.

KEPUSTAKAAN

1. Zaenglein AL. Acne vulgaris and acneiform eruption. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 690–703.
2. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous gland. JID 2004; 123: 1–12.
3. Delewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocrine Rev 2000; 21(4): 363–92.
4. Knaggs H. Cell biology of the pilosebaceous unit. In: Webster GE, Rawlings AV, editors. Acne and Its Therapy. New York: Informa; 2007. p. 9–36.
5. Zouboulis CC, Chen WC, Thontton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. Horm Metab Res 2007 Feb; 39(2): 85–95.

6. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the Skin. *Endocrine Rev* 2000; 21(5): 457–87.
7. Thiboutot D. Hormonal influences in acne. In: Webster GE, Rawlings AV, editors. *Acne and Its Therapy*. New York: Informa; 2007. p. 83–95.
8. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. correlation between serum levels of insulin like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adults women. *Arch Dermatol* 2005 Mar; 141(3): 333–8.
9. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrin* 1999; 140: 4089–94.
10. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Kojima E, Watanabe A, Suga H, et al. Anti androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in asians. *Aesth Plast Surg* 2006; 30: 689–94.
11. Chen WC, Thiboutot D, Zouboulis C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002: 119–5.
12. Graber DM, Sator MO, Joura EA, Kokoschka EM, Heinze G, Huber JC. Topical ciproteron asetat treatment in women with acne a placebo controlled trial. *Arch Dermatol* 1998; 134: 459–63.
13. Iraj F, Momeni A, Naji SM, Siadat AH. The efficacy of topical ciproteron asetat alcohol lotion versus placebo in the treatment mild to moderate acne vulgaris: a double blind study. *Dermatology Online Journal* 2008; 12(3): 26.
14. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrin & Metabolism* 2000; 85(1): 89–94.
15. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids- new mechanism for old drug. *N Eng J Med* 2005; 353(16): 1711–23.
16. Harper JC. Hormonal therapy for acne using oral contraceptive pills. *Semin Cutan Med Surg* 2005 Jun; 24(2): 103–6.
17. Bachmann G, Kopacz S. Drospirinone/ethinyl estradiol 3 mg/20 µg 24/4 day regimen: hormonal contraceptive choice-use of a fourth-generation progestin. *Patient Preference and Adherence* 2009; 3: 259–64.
18. Seaman HE, Vries C, Farmer RDT. Differences in the use of combined oral contraceptives amongst women with and without acne. *Human Repro* 2003; 18(3): 515–21.
19. Petiti DB. Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349: 15.
20. Chu Z, Andrade J, Shupnik MA, Moenter SM. Differential regulation of gonadotropin releasing hormone neuron activity and membrane properties by acutely applied estradiol: dependence on dose and estrogen receptor subtype. *J Neuroscience* 2009; 29(17): 5616–27.