



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

MEDICINA, Volume 48 Nomor 2 Mei 2017
e-ISSN:2540-8321 p-ISSN 2540-8313

Kadar Prolaktin Plasma Berkorelasi Positif dengan Derajat Keparahan Akne Vulgaris

Nieke Andina Wijaya, IGAA Praharsini, Made Swastika Adiguna
ABSTRAK

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit yang ditandai dengan komedo, papul, pustul, nodul dan kista pada wajah, dada, punggung dan lengan atas. Patogenesisnya adalah multifaktorial. Prolaktin dan reseptornya didapatkan pada kelenjar pilosebacea dan dapat menstimulasi pembentukan sebum sehingga diduga berperan dalam patogenesis akne vulgaris. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne vulgaris. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* analitik observasional, yang melibatkan 48 subjek akne vulgaris dan 30 subjek bukan akne vulgaris yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Didapatkan bahwa kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris (median 26,3; IQR 9,3) lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,001$) dibandingkan subjek bukan akne vulgaris (median 15,9; IQR 6,9). Didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar prolaktin pada akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat ($p < 0,001$). Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi positif sedang ($r = 0,525$; $p < 0,001$) antara kadar prolaktin dengan derajat keparahan akne vulgaris. Simpulan pada penelitian ini adalah terdapat korelasi positif antara kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne vulgaris. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai prolaktin sebagai faktor risiko terjadinya akne vulgaris.

Kata kunci: *akne vulgaris, derajat keparahan akne, prolaktin*

ABSTRACT

Acne vulgaris is a common skin disorder that characterized by comedones, papules, pustules, nodules and cysts with predilection on face, chest, upper back and arms. Its etiology is known to be multifactorial. Prolactin and its receptors are found at pilosebaceous glands and it can stimulate sebum production so it is thought to play a role in the pathogenesis of acne vulgaris. This study aims to determine the correlation between plasma prolactin levels with acne vulgaris severity. This was an observational analytic cross-sectional study that involve 48 acne vulgaris subjects and 30 subjects without acne vulgaris that met inclusion and exclusion criteria. This study showed that plasma prolactin levels on acne vulgaris subjects (median 26.3; IQR 9.3) were significantly higher ($p < 0,001$) than those without acne vulgaris subjects (median 15.9; IQR 6.9). Plasma prolactin levels were significantly different between mild, moderate and severe acne vulgaris ($p < 0.001$). This study showed moderate positive correlation ($r = 0.525$; $p < 0.001$) between plasma prolactin levels and the severity of acne vulgaris. The conclusion of this study is there was positive correlation between plasma prolactin levels and acne vulgaris severity. It still need further investigation regarding prolactin as a risk factor for acne vulgaris.

Keywords: *acne vulgaris, acne severity, prolactin.*

Alamat korespondensi: Jl.
Ciung Wanara 2 no 7,
Perum. Sekar Residence no.
6, Renon, Denpasar, Bali
Telepon: 081339105470.
Email:
wijaya.nieke@gmail.com

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit yang diakibatkan peradangan folikel pilosebacea yang ditandai dengan komedo, papul, pustul, nodul dan kista pada wajah, dada, punggung dan lengan atas. Penyakit ini merupakan kondisi yang sering ditemukan dan bersifat kronis dan berulang.^{1,2} Penyebab akne vulgaris masih belum dipahami sepenuhnya, namun diketahui bahwa patogenesisnya adalah multifaktorial.^{2,3} Empat faktor yang telah diidentifikasi berkontribusi dalam patogenesis akne yaitu hiperproliferasi epidermis folikuler, produksi sebum yang berlebih, bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan inflamasi. Akne vulgaris terjadi akibat perubahan pada unit pilosebacea, ketidakseimbangan antara produksi dan kapasitas sekresi sebum sehingga menyebabkan penyumbatan pada folikel rambut.^{4,5}

Terdapat hipotesis bahwa prolaktin dapat memodulasi kelenjar sebacea. Prolaktin merupakan suatu hormon yang terutama dihasilkan oleh hipofisis anterior, namun dapat juga dihasilkan pada lokasi di luar hipofisis seperti kulit. Prolaktin dan reseptor prolaktin didapatkan pada kelenjar pilosebacea dan prolaktin diduga dapat menstimulasi pembentukan sebum.^{6,7} Selain itu, peningkatan prolaktin dapat menyebabkan peningkatan sekresi androgen melalui *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*.⁸ Kulit merupakan jaringan target tipikal untuk androgen yang menstimulasi banyak proses metabolisme dalam endotelium kelenjar sebacea. Peningkatan androgen akan meningkatkan proses komedogenik melalui hiperproliferasi dan diferensiasi

sebosit serta menyebabkan peningkatan produksi sebum.⁹

Tidak ada penelitian yang menghubungkan prolaktin dengan patogenesis akne vulgaris secara jelas. Sejumlah penelitian menunjukkan terdapat peningkatan kadar prolaktin pada pasien akne vulgaris dibandingkan dengan kadar prolaktin normal.^{10,11} Pada penelitian oleh Zhang, dkk. tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada kadar prolaktin antara pasien dan kontrol serta tidak ditemukan korelasi antara kadar prolaktin dengan derajat keparahan akne vulgaris.¹² Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar prolaktin dalam plasma darah dengan derajat keparahan akne pada penderita akne vulgaris yang berkunjung ke Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional* di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Denpasar yang dilaksanakan mulai bulan April hingga Juni 2017. Populasi terjangkau adalah semua pasien akne vulgaris yang berkunjung ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Denpasar selama periode waktu tersebut.

Kriteria inklusi kasus terdiri atas (a) Pasien akne vulgaris baru atau lama yang memenuhi kriteria diagnosis penyakit akne vulgaris secara klinis, yang berkunjung ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Denpasar selama periode penelitian; (b) berusia 15 – 45 tahun; (c) bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani lembar *informed consent*. Kriteria eksklusi terdiri atas (a) subjek yang penyakit akne vulgarisnya telah terkontrol; (b) memiliki penyakit atau

kondisi yang berkaitan dengan ketidakseimbangan hormonal seperti menstruasi, kehamilan atau menyusui; (c) menderita diabetes melitus; (d) riwayat mengkonsumsi obat anti inflamasi, obat androgen, kontrasepsi sistemik, dopamin agonis, obat antipsikotik atau antidepresan atau obat anti hipertensi minimal 4 minggu sebelum dilakukan penelitian. Subyek yang memenuhi kriteria penelitian diberikan penjelasan mengenai protokol penelitian serta diminta untuk menandatangani *informed consent* dan apabila menolak diikutsertakan dalam penelitian tetap mendapatkan pelayanan yang sama.

Pengambilan sampel menggunakan cara *consecutive sampling* dan didapatkan 78 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yang terdiri atas 48 orang penderita akne vulgaris dan 30 orang bukan penderita akne vulgaris. Dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar prolaktin plasma menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) di unit pelayanan teknis Laboratorium Analitik Universitas Udayana Denpasar.

Surat keterangan laik etik (*ethical clearance*) penelitian dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas

Udayana/RSUP Sanglah telah didapatkan sebelum penelitian dilaksanakan.

Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) *for Windows* v.20.0 dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Analisis data yang dilakukan meliputi (1) analisis statistik deskriptif untuk karakteristik umum subjek; (2) uji normalitas data dengan metode *Komolgorov Smirnov*; (3) uji komparasi perbedaan kadar prolaktin plasma antara subjek akne vulgaris dan bukan akne vulgaris dengan uji *Mann-Whitney* serta perbedaan kadar prolaktin plasma pada akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat dengan uji *Kruskal-Wallis*; (4) uji korelasi kadar prolaktin dengan derajat keparahan akne vulgaris dengan uji *Spearman's Rho*; (5) analisis regresi linier untuk menilai pengaruh variabel bebas (prolaktin) terhadap derajat keparahan akne vulgaris.

HASIL

Penelitian ini mendapatkan 48 orang penderita akne vulgaris dan 30 orang bukan penderita akne vulgaris yang memenuhi

kriteria inklusi dan eksklusi. subjek disajikan pada **Tabel 1**. Data karakteristik

Tabel 1. Gambaran karakteristik subjek penelitian pada kelompok akne vulgaris dan bukan akne vulgaris

Variabel	Kelompok	
	Akne vulgaris (n=48)	Bukan akne vulgaris (n=30)
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	11
Perempuan	31	19
Usia (tahun), median (IQR)	21 (9)	22,5 (9)
15 – 25	34	22
26 – 35	12	6
36 – 45	2	2

Derajat keparahan akne		
Ringan	12	-
Sedang	21	-
Berat	15	-

IQR: *interquartile range*

Kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris dan bukan akne vulgaris

Berdasarkan uji normalitas data kadar prolaktin plasma diatas didapatkan salah satu data (kelompok bukan akne

vulgaris) tidak berdistribusi normal ($p < 0,001$) sehingga untuk mengetahui perbedaan kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris dan subjek bukan akne vulgaris dilakukan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbandingan kadar prolaktin plasma antara subjek akne vulgaris dengan bukan akne vulgaris

Variabel	Kelompok		Nilai <i>p</i>
	Akne vulgaris (n=48)	Bukan akne vulgaris (n=30)	
Kadar prolaktin median (IQR)	26,3 (9,3)	15,9 (6,9)	<0,001

IQR: *Interquartile range* ; Signifikansi nilai $p < 0,05$

Kadar prolaktin plasma antara akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat

Untuk mengetahui perbedaan kadar prolaktin plasma pada

akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat digunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil analisis disajikan pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Perbandingan kadar prolaktin pada akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat

Variabel	Derajat keparahan akne vulgaris			Nilai <i>p</i>
	Ringan (n=12)	Sedang (n=21)	Berat (n=15)	
Kadar prolaktin median (IQR)	23,4 (10,8)	29,9 (10,7)	35,9 (14,0)	<0,001

Signifikansi nilai $p < 0,05$

Korelasi kadar prolaktin dengan derajat keparahan akne vulgaris

Untuk mengetahui korelasi antara kadar prolaktin plasma

dengan derajat keparahan akne vulgaris pada penelitian ini dilakukan uji *Spearman's Rho*. Hasil analisis disajikan pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Korelasi antara kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne vulgaris

Variabel	r	Nilai p
Kadar prolaktin – Derajat akne	0,525	<0,001

r : koefisien korelasi ; Signifikansi nilai $p < 0,05$

DISKUSI

Distribusi akne vulgaris berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan 31 orang (64,6%) berjenis kelamin perempuan dan 17 orang (35,4%) berjenis kelamin laki-laki dengan perbandingan 1,8:1. Beberapa penelitian lain yang dilakukan di Indonesia juga mendapatkan bahwa kejadian akne vulgaris pada perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki.^{13,14}

Kejadian akne vulgaris didapatkan paling banyak pada kelompok umur 15-25 tahun, yaitu sebanyak 34 orang (70,8%), dengan nilai tengah 21 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Mizwar dkk. (2013) dimana kelompok usia akne vulgaris terbanyak adalah 15-24 tahun yaitu sebesar 62,8%.¹⁴ Studi oleh Zohra dkk. (2017) mendapatkan usia rata-rata adalah 22 tahun.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan frekuensi akne vulgaris terbanyak adalah akne derajat sedang yaitu 21 orang (43,8%). Hal ini sesuai dengan studi oleh Zohra dkk. (2017) dimana frekuensi terbanyak adalah akne vulgaris derajat sedang (41,6%).¹⁵ Studi oleh Adityan dan Thappa (2009) menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini dimana didapatkan mayoritas penderita adalah derajat ringan (60,2%).¹⁶ Hasil yang berbeda ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya faktor iklim serta kecenderungan untuk mencari pengobatan.

Pada penelitian ini didapatkan median kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris adalah 26,3 ng/mL dengan IQR (*interquartile range*) 9,3; sedangkan pada subjek bukan akne vulgaris didapatkan median 15,9 ng/mL dengan IQR 6,9.

Didapatkan nilai p sebesar $<0,001$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok dimana pada subjek akne vulgaris didapatkan kadar yang lebih tinggi. Hasil penelitian ini didukung oleh beberapa penelitian sebelumnya yang mendapatkan kadar prolaktin pada subjek akne vulgaris lebih tinggi dibandingkan dengan bukan akne vulgaris. Disebutkan bahwa hal ini merupakan *prolactin-dependent* dimana peningkatan prolaktin akan meningkatkan kadar androgen adrenal seperti dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) dan dehidroepiandrosteron (DHEA), yang berkaitan dengan patogenesis akne.^{10,17} Studi oleh Chukwu dkk. (2017) yang membandingkan kadar prolaktin plasma pada subjek akne dan non akne mendapatkan bahwa kadar prolaktin plasma pada subjek akne (laki-laki $12,26 \pm 1,5$ dan perempuan $22,04 \pm 4,59$) lebih tinggi dibandingkan subjek non akne (laki-laki $8,8 \pm 1,03$ dan perempuan $12,92 \pm 1,62$).¹⁰ Pada penelitian ini kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris berbeda menurut derajat keparahannya. Kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris derajat ringan memiliki median 23,4 dengan IQR 10,8, derajat sedang memiliki median 29,9 dengan IQR 10,7, dan derajat berat memiliki median 35,9 dengan IQR 14,0. Didapatkan nilai $p < 0,001$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan statistik yang signifikan antara kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris derajat ringan, sedang dan berat. Semakin tinggi derajat akne vulgaris, semakin tinggi

pula kadar prolaktin plasma. Sampai saat ini masih belum banyak didapatkan penelitian mengenai perbandingan kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne vulgaris. Satu studi oleh Timpatanapong dan Rojanasakul (1997) mendapatkan hasil yang serupa yaitu didapatkan peningkatan rerata kadar prolaktin pada akne vulgaris derajat ringan ($16,62 \pm 8,7$) dan derajat sedang ($23,0 \pm 8,7$).¹¹

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne vulgaris ($r = +0,525$; $p < 0,001$). Koefisien korelasi $r = 0,525$, menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna sedang antara kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne vulgaris.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa prolaktin memiliki peranan dalam patogenesis akne vulgaris. Semakin tinggi kadar prolaktin, semakin tinggi pula derajat keparahan akne vulgaris. Hal ini dapat dijelaskan melalui berbagai mekanisme kerja prolaktin pada fungsi biologi dan patologi kulit.⁶ Prolaktin dan reseptor prolaktin didapatkan pada kelenjar pilosebacea dan prolaktin dapat menstimulasi pembentukan sebum sehingga dapat terlibat dalam patogenesis akne. Peningkatan proliferasi sebum akan meningkatkan aktivitas kelenjar sebacea dan menyebabkan kondisi seborrea. Prolaktin juga memiliki efek hiperkeratinisasi folikel yang menimbulkan proses komedogenik.^{6,7} Peningkatan prolaktin diketahui dapat mempengaruhi aktivitas 5α -reduktase sehingga dapat meningkatkan sekresi androgen melalui HPG axis yang pada akhirnya dapat meningkatkan proses komedogenik serta meningkatkan produksi sebum.^{9,10} Akne vulgaris merupakan penyakit multifaktorial dan kompleks. Salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis akne adalah hiperproliferasi epidermis yang akan menyebabkan akumulasi keratin pada lumen folikel pilosebacea sehingga membentuk sumbatan sebum

dalam lumen dan membentuk mikrokomedo. Faktor lain yang berperan dalam patogenesis akne adalah peningkatan produksi sebum yang dapat meningkatkan kolonisasi *P.acnes*, memicu inflamasi dan bersifat komedogenik.^{1,3}

Pada beberapa studi didapatkan bahwa zinc dan vitamin B6 dapat menekan produksi prolaktin, sehingga dapat dipertimbangkan aplikasi klinis zinc pada kondisi hiperprolaktinemia. Piridoksin (vitamin B6) dikatakan dapat menekan peningkatan prolaktin dan dikatakan bahwa pemberian vitamin B6 oral efektif dalam meningkatkan perbaikan kulit pada pasien akne vulgaris persisten.^{18,19} Obat-obat anti androgen dapat digunakan sebagai terapi pada akne vulgaris yang tidak berespon terhadap terapi lini pertama atau yang diduga mengalami hiperandrogenisme, namun obat-obatan ini jika digunakan dalam jangka waktu lama dapat mempengaruhi fertilitas baik pada laki-laki maupun perempuan.⁸ Oleh karena itu dengan adanya bukti bahwa peningkatan kadar prolaktin dapat berpengaruh pada derajat keparahan akne, dapat dipertimbangkan untuk memberikan suplementasi zinc atau vitamin B6 pada penderita akne vulgaris untuk membantu menurunkan kadar prolaktin terutama pada akne yang persisten dan tidak berespon terhadap pengobatan konvensional. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* yang memiliki kelemahan dalam menentukan hubungan sebab akibat, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan rancangan *case-control* untuk mengetahui adanya hubungan tersebut.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan ini, maka dapat diambil simpulan bahwa (1) kadar prolaktin plasma pada subjek akne vulgaris lebih tinggi dibandingkan dengan subjek bukan akne vulgaris; (2) kadar prolaktin plasma pada pasien akne vulgaris derajat sedang dan berat lebih tinggi dibanding derajat ringan; (3)

didapatkan korelasi positif sedang antara kadar prolaktin plasma dengan derajat keparahan akne pada penderita akne vulgaris. Berdasarkan hal-hal yang didapat dari penelitian, maka penelitian ini dapat dijadikan dasar bagi penelitian selanjutnya untuk lebih memahami tentang peranan prolaktin dalam patogenesis akne vulgaris. Dapat pula dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar prolaktin dengan produksi sebum.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. IGAA. Praharsini, Sp.KK, FINS DV, FAADV; Prof. dr. Made Swastika Adiguna, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; Dr. dr. AAGP

Wiraguna, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, Prof. Dr. dr. Made Wardhana, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; serta Dr. dr. Luh Made Mas Rusyati, Sp.KK(K), FINS DV yang telah banyak memberikan bimbingan, dorongan, semangat dan saran dalam penelitian ini.

Sponsor

Seluruh biaya penelitian dan biaya lainnya yang dibutuhkan dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

Konflik kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wolff, K., Johnson, R.A. Disorders of Sebaceous and Apocrine Glands. Dalam: Wolff, K., Johnson, R.A., editors. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. Ed 6. New York: McGraw-Hill; 2009. p.2-8.
2. Tan, J.K.L., Bhate, K. A Global Perspective on the Epidemiology of Acne. *British Journal of Dermatology*. 2015; 172: 3-12.
3. Zaenglein, A.L., Graber, E.M., Thiboutot, D.M. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. Dalam: Wolff, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrist, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed 8. New York: McGraw Hill; 2012. p.1674-1707.
4. Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., Dreno, B., Kang, S., Leyden, J.J., et al. New Insight into the Management of Acne: An Update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: S1-50.
5. Baumann, L., Keri, J. 2009. Acne (Type I Sensitive Skin). Dalam: Baumann, L. *Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill. 2009; p.121-7.
6. Foitzik, K., Langan, E.A., Paus, R. Prolactin and the Skin: A Dermatological Perspective on an Ancient Pleiotropic Peptide Hormone. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 1071-87.
7. Langan, E.A., Foitzik-Lau, K., Goffin, V., Ramot, Y., Paus, R. Prolactin: An Emerging Force along the Cutaneous-Endocrine Axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21: 569-77.
8. Elsaie, M.L. Hormonal Treatment of Acne Vulgaris: An Update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2016; 9: 241-8.
9. Rahman, M.M., Khondker, L., Hazra, S.C., Khan, M.S.I. Association of Serum Testosterone with Acne Vulgaris in Women – A Case Control Study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologist*. 2012; 22: 105-11.

10. Chukwu, E.O., Ifeoma, O.J., Chia, T., Stephen, U.C., Onyedikachi, U.G. Comparative Study of Prolactin Levels in Acne and Non-Acne Individuals Among Students of College of Health Sciences, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi, Nigeria. *International Journal of Clinical Dermatology*. 2017; 1(2): 20-6.
11. Timpatanapong, P., Rojanasakul, A. Hormonal Profiles and Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Women with Acne. *The Journal of Dermatology*. 1997; 24: 223-9.
12. Zhang, Y., Zhang, M., Qiu, D., et al. A Study on Serum Sex Hormones and Insulin-like Growth Faktor-1 Levels in Female Patients with Acne. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*. 1999; 4: 1-4.
13. Safitri, Y.E., Sukanto, H., Ervianti, E. Profil Kualitas Hidup Penderita Akne Vulgaris di RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Studi menggunakan Cardiff Acne Disability Index (CADI). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2010; 22(1): 25-33.
14. Mizwar, M., Kapantow, M.G., Suling, P.L. Profil Akne Vulgaris di RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou Manado Periode 2009-2011. Penelitian Retrospektif. 2013.
15. Zohra, F.T., Sultana, T., Islam, S., Nasreen, T. Evaluation of Severity in Patients of Acne Vulgaris by Global Acne Grading System in Bangladesh. *Clinical Pathology & Research Journal*. 2017; 1(1): 1-5.
16. Adityan, B., Thappa, D.M. Profile of Acne Vulgaris – A Hospital-based Study From South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 272-8.
17. Darley, C.R., Kirby, J.D., Besser, G.M., Munro, D.D., Edwards, C.R.W., Rees, L.H. Circulating Testosterone, Sex Hormone Binding Globulin and Prolactin in Women with Late Onset or Persistent Acne Vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 1982; 106: 517-22.
18. Brandao-Neto, J., Madureira, G., Mendonca, B.B., Bloise, W., Castro, A.V. Endocrine Interaction Between Zinc and Prolactin: An Interpretative Review. *Biol Trace Elem Res*. 1995; 49(2-3): 139-49.
19. Mohamed, N.A., El-Toweissy, M.Y., Abdel-Wahab, W.M. Role of Melatonin and/or Vitamin B Complex against Hormonal Changes in Epinephrine-Stressed Rats. *JJBS*. 2012; 3(4): 295-300.