

Tinjauan Pustaka

TATALAKSANA ORAL NON-ANTIMIKROBA PADA PASIEN AKNE VULGARIS

Ayu Wulandari¹, Dwi Indria Anggraini²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek – Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Pendahuluan: Akne vulgaris (jerawat) merupakan kondisi kulit non-infeksi yang sangat umum terjadi dan sering datang dalam praktik dermatologis. Karena akne biasanya bersifat kronis dan dapat bertahan selama bertahun-tahun, terapi jangka panjang yang aman dan efektif sangat diperlukan. Mengingat semakin seringnya bakteri resisten antibiotik dan beratnya konsekuensi jika terjadi resisten, maka diperlukan penggunaan terapi non-antimikroba ketika merawat pasien dengan jerawat.

Metode: Artikel disusun menggunakan metode literature review, melibatkan 32 literatur bersumber dari jurnal nasional dan internasional serta buku.

Pembahasan: Munculnya dan potensi transfer resistensi antibiotik dalam mikroorganisme kulit menjadi perhatian saat ini dalam pengobatan terutama dalam konteks dermatologi di mana pengobatan jangka panjang dengan antibiotik. Hebatnya, terapi non-antibiotik dalam bentuk isotretinoin - retinoid non-antimikroba efektif dalam mengurangi atau memberantas anaerob *Propionibacterium acnes* yang secara kausal terlibat dalam patogenesis kompleks Akne vulgaris. Dalam ulasan literatur ini kami menyajikan data mengenai efek dari penggunaan yang tepat terapi non-antimikroba untuk jerawat. Ada berbagai pilihan pengobatan topikal dan oral yang dapat digunakan secara bertahap sesuai dengan tingkat keparahan dan respons terapeutik pasien. Perawatan non-antimikroba bisa sangat baik dalam mengendalikan jerawat, terutama ketika digunakan sebagai terapi pemeliharaan. Sementara antibiotik memiliki peran dalam pengobatan jerawat, mereka tidak boleh digunakan sebagai monoterapi, dan penggunaan antibiotik yang lama tidak dianjurkan.

Simpulan: Beberapa obat yang mekanismenya hormonal dapat menjadi obat oral non-antimikroba pada tatalaksana akne vulgaris.

Kata kunci: Akne, Antibiotik, Isotretinoin, *Propionibacterium acnes*

MANAGEMENT NON-ANTIMICROBIAL ORAL FOR ACNE VULGARIS PATIENT

ABSTRACT

Introduction: *Acne vulgaris (acne)* is a non-infectious skin condition that is very common and often comes in dermatological practice. Because acne is usually chronic and can last for years, safe and effective long-term therapy is needed. Given the increasingly frequent antibiotic-resistant bacteria and the severity of the consequences if there is resistance, it is necessary to use non-antimicrobial therapy when treating patients with acne.

Methods: The articles were compiled using the literature review method, involving 32 literatures sourced from national and international journals and books.



Discussion: The emergence and potential of transfer of antibiotic resistance in skin microorganisms is of current concern in treatment especially in the context of dermatology where long-term treatment with antibiotics. Remarkably, non-antibiotic therapy in the form of isotretinoin - non-antimicrobial retinoids is effective in reducing or eradicating anaerobic *Propionibacterium acnes* which is causally involved in the complex pathogenesis of acne vulgaris. In this literature review we present data regarding the effects of the proper use of non-antimicrobial therapy for acne. There are various topical and oral treatment options that can be used gradually according to the severity and therapeutic response of the patient. Non-antimicrobial treatments can be very good at controlling acne, especially when used as maintenance therapy. While antibiotics have a role in the treatment of acne, they should not be used as monotherapy, and the use of old antibiotics is not recommended.

Conclusion: Some drugs whose hormonal mechanism can be oral non-antimicrobial drugs in the treatment of acne vulgaris.

Keywords: Acne, Antibiotics, Isotretinoin, *Propionibacterium acnes*

1. PENDAHULUAN

Akne vulgaris (jerawat) terjadi pada kurang lebih 80% remaja dan dewasa muda berusia 11-30 tahun. Mayoritas kasus penyakit ini terjadi sebelum memasuki dekade ketiga, meninggalkan sisa atau bekas pada wajah mereka. Ciri utama utama akne termasuk hiperproliferasi dan penyumbatan folikel, pembentukan sebum yang luas, aktivitas *Propionibacterium acnes*, dan peradangan. Standarisasi terapi pada akne tidak mungkin dilakukan dengan jumlah data penelitian yang sangat besar.^[1]

Standar pengobatan akne saat ini masih menggunakan antibiotik. Antibiotik digunakan karena perjalanan penyakit akne vulgaris ini dikarenakan infeksi bakteri, namun secara hormone juga berpengaruh terhadap patofisiologi akne. Penggunaan antibiotik yang sembarangan dan tidak rasional dapat mengakibatkan tubuh menjadi resisten terhadap antibiotik. Belakangan ini ada banyak terapi akne berdasarkan mekanisme patofisiologi terbentuknya akne vulgaris.^[2]

Terapi hormon diberikan tidak hanya untuk pasien dengan penanda biokimia hiperandrogenisme tetapi juga untuk kasus yang parah, serta untuk pasien yang menunjukkan resisten yang tidak terduga. Pemahaman yang baik tentang hormonal dalam tubuh manusia dapat memperlihatkan terapi akne yang optimal, lebih cepat, dan lebih tepat.^[3] Terapi non-hormonal lain juga dapat di aplikasikan pada pasien dengan akne.

Pada tulisan ini akan menjelaskan obat sistemik non-antibiotik yang dapat digunakan pada terapi akne.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini yaitu dengan literature review menggunakan literature searching. Pencarian pustaka menggunakan alat bantu cari berbasis website seperti, Google, Google Scholar, PubMed, MeSH, dan SCOPUS. Kriteria inklusi yang masuk dalam tinjauan ini yaitu pustaka yang berkisar tahun terbit 2014 hingga 2020. Dalam pencarian pustaka menggunakan kata kunci yang berhubungan terapi oral non-antibiotik pada akne, meliputi definisi, gejala klinis, patogenesis, diagnosis, terapi, antibiotik, hormonal, dll. Hasil *literature searching*, didapatkan 32 sumber pustaka yang berasal dari jurnal maupun buku.

3. PEMBAHASAN

Akne vulgaris merupakan penyakit unit folikuler. Mekanisme penyakit ini melibatkan produksi berlebih serum secara patologis, keratinisasi folikel abnormal, pembentukan biofilm dan koloni *P. acnes*, dan akhirnya pelepasan mediator proinflamasi ke kulit. Sementara itu terjadi pembentukan mikro komedo sebagai gejala awal akne, alasan mengapa dapat memicu reaksi seperti ini masih belum diketahui.^[4]

Individu yang rawan terkena akne memiliki kelenjar sebaceous berukuran lebih besar yang distimulasi pada saat

pubertas. *Dihydrotestosterone* (DHT) terbukti lebih selektif terhadap sebotis wajah tetapi tidak pada kaki. Hal ini menentukan kecenderungan lesi jerawat ke area tertentu pada tubuh.^[5] Beberapa jalur dan hormon di samping androgen mengatur aktivitas sebotis, misalnya, reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom, zat reseptor P, hormon yang merangsang melanosit, hormon seperti insulin dan faktor pertumbuhan, hormon pelepas kortikotropin (CRH), vitamin D, dan ektopeptidase.^[6] Sementara itu, produksi sebum terus berlanjut, kegagalan untuk melepaskan keratinosit intra-folikular menghasilkan penyumbatan *pilosebaceous* dengan sebum dan serpihan keratolitik sehingga menghasilkan komedo yang lebih besar. Pada gilirannya, selama proses ini masih berlangsung mengarah ke penyumbatan unit folikel dengan patogen *P.acnes* yang mengarah ke respon inflamasi yang berlebihan.^[7] Sejumlah zat dikeluarkan oleh *P.acnes* dan termasuk enzim lipase dan protease yang berhasil mengganggu dan menurunkan kekuatan dinding folikel dan memulai kaskade inflamasi dan pelepasan faktor kemotaksis.^[8]

Karena akne terikat erat dengan stimulasi androgen dan kelenjar sebaceous, maka manipulasi hormon merupakan salah satu tindakan dalam pengobatan akne. Sampai saat ini, semua obat sistemik yang mengobati akne secara hormon memiliki efek samping menjadi feminimisasi sehingga cara ini hanya berguna pada wanita. Sering diasumsikan bahwa hanya wanita yang hiperandrogenik yang akan mendapat manfaat dari terapi hormon tetapi ini tidak terjadi. Wanita dengan androgen normal dan menstruasi teratur juga akan merespons dengan terapi hormonal.^[2]

Spironolakton adalah anti-androgen yang paling efektif digunakan pada akne. Obat ini diperkenalkan sebagai diuretik pada tahun 1959, ditemukan feminisasi dan penggunaannya sebagai anti-androgen berevolusi tanpa mendapatkan persetujuan pemerintah untuk indikasi tersebut. Spironolakton memiliki sejarah panjang dalam penggunaannya yang aman menurut dokter kulit, tetapi data

yang terbatas dalam mendukung tingkat keamanannya. Roberts dkk mempelajari 395 wanita dalam studi retrospektif tahun 2007-2017 yang diberikan pajanan obat spironolakton sering buang air kecil sebagai efek samping yang paling sering dilaporkan, efektif sebagai terapi akne pada wanita.^[9]

Barker dkk melaporkan tingkat sekresi sebum selama 3 bulan terapi spironolakton untuk akne vulgaris berat. Mereka menemukan pengurangan ketergantungan pada sekresi sebum yang tidak tergantung pada tingkat androgen.^[10] Secara umum ada bukti positif dalam literatur bahwa spironolakton efektif dalam akne, tetapi itu semua dalam studi yang relatif kecil dan tidak memenuhi standar untuk. Layton dkk melakukan tinjauan sistematik literatur dan menemukan bahwa semua uji coba dianggap "memiliki bias yang tinggi" dan memiliki kualitas *evidence* yang baik, rendah atau sangat rendah bahwa obat tersebut belum terbukti menjadi terapi yang efektif dalam pengobatan akne.^[11] Untungnya, bukti anekdotal kolektif memberikan dukungan yang baik untuk kegunaan obat ini pada akne.

Spironolakton tampaknya menjadi obat yang aman untuk pengobatan akne. Meskipun itu merupakan diuretik hemat kalium, telah ditemukan bahwa wanita yang diterapi dengan diagnosis akne vulgaris tidak berisiko hiperkalemia.^[12] Karena aktivitas hormonalnya, risiko kanker payudara mungkin ada dengan penggunaan spironolakton. Namun, pada sebuah studi retrospektif baru-baru ini pada lebih dari dua juta wanita Denmark yang menerima obat ini tidak ada peningkatan kanker payudara atau kelainan ginekologis lain yang signifikan secara statistik.^[13]

Cyproterone acetate adalah pemblokir androgen yang tersedia di Eropa sebagai kombinasi kontrasepsi bersama dengan etinil estradiol dan telah terbukti bermanfaat dalam terapi akne.^[14] Kontrasepsi oral lainnya (OCP) juga berguna dalam mengobati akne. *Drospirinone* merupakan kerabat kimia dari spironolakton dan tersedia dalam beberapa persiapan OCP yang telah terbukti efektif dalam terapi akne.^[15]

Semua kontrasepsi kombinasi yang menghambat ovulasi bekerja menekan produksi androgen dan dapat digunakan dalam terapi akne. Kesimpulan yang kuat tentang manfaat relatif dari OCP dapat digunakan dalam terapi akne.^[16] Sebuah meta-analisis baru-baru ini membandingkan respon akne terhadap antibiotik atau terapi OCP ditemukan bahwa antibiotik lebih unggul pada 3 bulan pertama tetapi setara dengan OCP pada 6 bulan. Mengingat kekhawatiran yang cukup tinggi tentang penggunaan antibiotik yang berlebihan, mungkin OCP adalah pilihan yang lebih baik untuk terapi akne jangka panjang. Juga harus dipertimbangkan bahwa OCP membawa risiko sangat kecil pada penyakit tromboemboli. Sehingga OCP tidak bisa dikatakan sebagai terapi untuk akne walaupun tidak memiliki risiko tromboemboli. Tentu saja wanita yang menginginkan menjadi pengobatan akne dapat mengambil manfaat dari OCP tersebut.^[17]

Isotretinoin adalah retinoid yang berguna dalam terapi akne. Retinoid oral lainnya, misalnya, *Acetretin* dan *etretinate* memiliki efek minimal pada kelenjar sebaceous yang merupakan target utama pengobatan pada akne. Melnik dalam artikel tinjauan pustakanya telah menunjukkan bahwa efek isotretinoin bukan mencegah pengikatan pada reseptor asam retinoat nuklir, tetapi lebih pada ligan sitosolik yang menginduksi apoptosis pada sebosit.^[18] Selain itu, isotretinoin dapat menormalkan respon imun bawaan berlebihan melalui TLR-2 yang mengandung monosit dan meredam respon terhadap *P.acnes*.^[19]

Sebuah studi prospektif besar (638 pasien dengan akne sedang; 20 mg/hari selama 24 minggu) melaporkan "hasil yang baik" pada sekitar 94% pasien, penurunan kejadian efek samping, dan tingkat kekambuhan 5% pada 4 tahun. Studi pengamatan yang lebih kecil (dosis sekitar 20 mg/d) mendukung temuan ini; 2 penelitian melaporkan peningkatan hasil dengan dosis kumulatif total 120mg/kg. Obat ini efektif dalam semua dosis dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perbaikan akne yang terlihat di antara

kelompok. Tercatat bahwa 42% dari mereka yang diobati dengan dosis kurang dari 120mg/kg memerlukan pengobatan ulang. Pemberian dosis harus mempertimbangkan manfaat, meminimalkan efek samping dan respons klinis terhadap akne.^[20]

Baru-baru ini, sebuah penelitian *single-center* melaporkan penggunaan 1,6 mg/kg/hari untuk dosis kumulatif sekitar 290 mg/kg pada 80 pasien. Tidak ada efek samping yang menyebabkan penghentian pengobatan. Selama 3 tahun penelitian, 12,5% pasien terjadi kekambuhan dan membutuhkan perawatan ulang. Pada pasien yang lainnya pasien bebas akne pada akhir percobaan selama 3 bulan tersebut. Studi kedua melaporkan 180 pasien yang diobati dengan isotretinoin dalam berbagai dosis. Mereka dibagi menjadi dua kelompok untuk analisis, mereka yang menerima <220 mg/kg dan satu kelompok lain dengan dosis >220mg/kg. Tingkat kekambuhan pada 1 tahun adalah 47,4% pada kelompok dosis rendah dan 26,9% pada kelompok dosis tinggi.^[21]

Faktor-faktor yang menentukan kemungkinan kekambuhan setelah perawatan isotretinoin, dosis merupakan faktor dan penyerapan obat adalah variabel yang sama pentingnya dengan dosis obat yang diberikan. Ada formulasi isotretinoin yang lebih baru, isotretinoin lidose, yang meminimalkan efek makanan dan mendapat penyerapan substansial jika dikonsumsi dengan perut kosong.^[21] Faktor-faktor lain yang tampaknya menyebabkan kekambuhan pasca-isotretinoin termasuk usia dini timbulnya akne dan kebutuhan akan obat tersebut saat masih muda. Meskipun mekanisme ini terbukti, hal ini mencerminkan kecenderungan kelenjar sebaceous yang terlalu aktif atau hipersensitivitas berlebihan terhadap *P.acnes* yang memungkinkan akne muncul kembali. Demikian juga wanita virilisasi yang memiliki androgen tinggi tampaknya lebih mudah memulihkan aktivitas sebaceous pasca isotretinoin dan mungkin perlu perawatan berulang. Diperlukan lebih banyak studi di kedua bidang ini.^[22]

Masalah utama dengan mengkonsumsi isotretinoin dalam mencegah/ mengobati akne memiliki risiko bayi cacat lahir. Isotretinoin menyebabkan bayi cacat lahir pada 25% bayi yang terpapar selama trimester pertama.^[23] Embriopati isotretinoin termasuk malformasi telinga, cacat SSP, dan cacat kardiovaskular.^[24] Masalah yang sering dan jarang terjadi berkaitan dengan akne tercantum dalam Tabel 1.

Selama bertahun-tahun, laporan-laporan kasus yang tersebar dan studi retrospektif yang kecil telah menjelaskan hubungan antara terapi isotretinoin dan penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease*; IBD). Hingga saat ini belum ada penelitian besar yang membahas masalah ini. Dalam beberapa tahun terakhir penelitian yang sangat besar telah melaporkan kejadian IBD sebagai konsekuensi dari pengobatan isotretinoin.^[25] Mereka tidak menemukan hubungan antara obat tersebut dan IBD. Menariknya, banyak dukungan untuk hubungan sebab akibat antara obat ini dan IBD berasal dari sistem pelaporan kejadian efek samping obat FDA US yang mengidentifikasi 2.214 kasus dihasilkan dari penggunaan isotretinoin.^[22]

Tabel 1. Efek samping yang terkait dengan terapi isotretinoin^[22]

Sering
Kulit dan bibir kering
Hipertrigliseridemia
Mialgia
Jarang
Mata kering
Penglihatan malam berkurang
Akne Fulminans
Gangguan kejiwaan
Gangguan hati

Pemantauan laboratorium selama perawatan isotretinoin saat ini tidak memiliki standar yang jelas.^[26] Tes yang biasanya diperiksa adalah *aspartate transaminase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), pemeriksaan darah lengkap, profil Lipid, dan *human Chorionic Gonadotropin* (hCG). Banyak dokter memesan tes bulanan lainnya namun lebih jarang. Hansen dkk juga menemukan bahwa di antara pasien

mereka, kelainan signifikan jarang terjadi yang berasal dari tes awal dan 2 bulan selanjutnya.^[27] Webster dkk meninjau temuan laboratorium di 246 pasien berturut-turut yang diobati dengan isotretinoin. AST, ALT, *Gamma-glutamyl transferase* (GGT), *creatinine kinase* (CK), darah lengkap, dan lipid diukur. Tidak ada kelainan darah lengkap yang signifikan terjadi. Elevasi AST dan ALT ringan dan tidak disertai dengan elevasi GGT, menunjukkan bahwa elevasi ini bukan dari sumber hepatic. Sebagian besar peningkatan ALT dan AST disertai dengan peningkatan CK, menunjukkan sumber otot. Ketinggian CK cukup umum dan sebagian besar pada pria muda, misalnya, 4 x normal atau lebih besar. Biasanya, pasien-pasien ini terlibat dalam aktivitas fisik yang berat dan sebagian besar tidak menunjukkan gejala.^[28]

Akne fulminans adalah erupsi eksplosif yang secara klasik disertai dengan demam, artralgia, leukositosis, dan lesi akne ulseratif. Selama 30 tahun terakhir telah diamati bahwa isotretinoin dapat memicu pembentukam akne fulminan terbatas pada kulit.^[28] Ini biasanya terjadi pada awal terapi pasien dengan akne batang nodular. Dosis awal isotretinoin yang tinggi menjadi faktor risiko terjadinya akne fulminans. Respons yang tepat adalah menurunkan atau menghentikan isotretinoin dan memulai kortikosteroid oral hingga isotretinoin dapat digunakan kembali.^[22]

Pseudotumor cerebri adalah komplikasi terapi isotretinoin yang jarang. Etiologi dan hubungannya dengan obat tidak pasti. Serangkaian kasus baru-baru ini telah mendokumentasikan penggunaan isotretinoin yang aman pada tiga pasien akne yang sebelumnya memiliki episode psuedotumor cerebri.^[29]

Perubahan mineralisasi tulang telah dilaporkan sebagai hasil dari terapi isotretinoin dalam beberapa studi kecil. Sebuah penelitian baru-baru ini tentang keamanan dua formulasi isotretinoin mengamati *Bone Mineral Density* (BMD) pada 476 pasien sebelum dan sesudah 20 minggu. Hanya satu pasien yang mengalami sedikit penurunan sehingga

efek terkait obat tidak dapat dikesampingkan.^[30]

Isotretinoin telah memiliki laporan gangguan kejiwaan terkait dengan terapi. Sebagian besar adalah serangkaian kasus kecil atau laporan kasus pasien tunggal dan tidak mungkin untuk menentukan apakah benar-benar ada risiko. Pada tahun 2008, pasien yang dirawat di rumah sakit Quebec terdapat depresi dan memiliki risiko relatif 2,68 (CI 1,0-6,5) dari paparan isotretinoin. Dalam sebuah studi keselamatan 476 pasien yang menerima isotretinoin yang termasuk evaluasi psikologis setiap pasien, ada 56 efek samping kejiwaan yang muncul termasuk insomnia, kecemasan, depresi, perubahan suasana hati, gangguan tidur dan serangan panik.^[31] Huang dan Cheng pada tahun 2017 melakukan tinjauan sistemik dan meta-analisis literatur tentang isotretinoin dan depresi. Mereka menemukan tidak ada perbedaan dalam skor depresi pasien yang diobati dengan isotretinoin vs terapi alternatif. Prevalensi depresi setelah isotretinoin menurun secara signifikan dan rata-rata skor depresi menurun selama terapi. Dengan demikian, bahwa data ini menunjukkan bahwa isotretinoin tidak menyebabkan gangguan afektif pada sebagian besar pasien. Namun harus diingat bahwa ada kemungkinan kecil isotretinoin dapat memicu masalah kejiwaan.^[32]

4. SIMPULAN

Terapi hormon disediakan tidak hanya untuk pasien dengan penanda biokimia hiperandrogenisme tetapi juga untuk kasus yang parah dan resisten serta bagi pasien yang menunjukkan perjalanan penyakit tidak jelas dan frekuensi serangan jerawat yang tinggi tanpa hiperandrogenemia. Evaluasi hormon wajib dan disediakan untuk kasus-kasus yang resisten terhadap antibiotik dan bagi mereka yang gagal pada terapi konvensional. Pemahaman yang memadai tentang mekanisme hormonal dalam tubuh manusia dapat menunjukkan pengobatan jerawat yang optimal, lebih cepat, dan lebih tepat. Penggunaan isotretinoin oral juga sangat berguna dalam terapi akne vulgaris dan sedikit memiliki efek samping. Jadi,

tatalaksana pada akne vulgaris yang resisten antibiotik dan tidak menunjukkan hasil pada terapi standar dapat diberikan terapi sistemik non-antimikroba lainnya seperti terapi hormon dan non-hormon.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suh DH, Kwon HH. *What's new in the pathophysiology of acne?* Br J Dermatol. 2015 Jul;172(Suppl 1):13–9.
2. Elsaie ML. *Hormonal treatment of acne vulgaris: an update.* Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:241–8.
3. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. *Profiling and hormonal therapy for acne in women.* Indian J Dermatol. 2014 Mar;59(2):107–15.
4. Gollnick HPM, Dreno B. *Pathophysiology and management of acne.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jun;29(Suppl 4):1–2.
5. Husein-ElAhmed H. *Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients.* Dermatol Ther. 2015;28(3):166–72.
6. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. *Is hormonal treatment still an option in acne today?* Br J Dermatol. 2015 Jul;172(Suppl 1):37–46.
7. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel J-P, Leccia M-T, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):271–8.
8. Gollnick HPM. *From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jun;29(Suppl 5):1–7.
9. Roberts EE, Nowsheen S, Davis MDP, McEvoy MT, Newman CC, Sartori Valinotti JC, et al. *Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007-2017.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Feb;Feb(1):1–4.



10. Barker RA, Wilcox C, Layton AM. *Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: An Update of the Literature*. Am J Clin Dermatol. 2020 Mar;1(1):2–6.
11. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del JQ, Fedorowicz Z, Zuuren EJ Van. *Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review*. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):169–91.
12. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. *Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne*. JAMA Dermatology. 2015;151(9):941–4.
13. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. *Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients*. J drugs dermatology JDD. 2016 Jun;15(6):670–4.
14. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. *A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women*. Int J women's dermatology. 2017 Mar 30;3(1):44–52.
15. Barros B, Thiboutot D. *Hormonal Therapies For Acne*. Clin Dermatol. 2017;35(2):168–72.
16. Słopeń R, Milewska E, Rynio P, Męczekalski B. *Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age*. Prz menopauzalny = Menopause Rev. 2018 Mar;17(1):1–4.
17. Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. *Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris*. J Am Dermatology. 2014;71(3):450–9.
18. Melnik BC. *Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity*. Acta Derm Venereol. 2017;97:173–81.
19. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. *Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review*. J Clin Med. 2019;8(987):1–25.
20. Brar G, Grewal P, Korownyk C. *Is less more with isotretinoin and acne?* Can Fam Physician. 2016;62(May):409.
21. Leyden JJ, Rosso JQ Del, Mcguigan KA. *The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris*. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(2 Suppl):S3-21.
22. Webster G. *Systemic Nonantibiotic Therapy in Acne and Rosacea*. In: Biologic and Systemic Agents in Dermatology. New York: Springer International Publishing; 2018. p. 525–9.
23. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. *Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne*. J Drugs Dermatol. 2014 Jun;13(6):665–70.
24. Henry D, Dormuth C, Winqvist B, Carney G, Bugden S, Teare G, et al. *Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy*. CMAJ. 2016;188(10):723–30.
25. Webster GFM. *Isotretinoin: Mechanism of Action and Patient Selection*. Semin Cutan Med Surg. 2015 Sep;34(5):S86-8.
26. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-elera G, Kirby JS. *Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Dermatology. 2016;152(1):35–44.
27. Hansen TJ, Lucking SM, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. *Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne*. J Am Dermatology. 2016;75(2):323–8.
28. Webster GF, Webster TG, Grimes LR. *Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST*



- and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J.* 2017 May;23(5):13030/qt7rv7j80p.
29. Tintle SJ, Harper JC, Webster GF, Kim GK, Thiboutot DM. *Safe Use of Therapeutic-Dose Oral Isotretinoin in Patients With a History of Pseudotumor Cerebri.* *JAMA dermatology.* 2016 May;152(5):582–4.
30. Miziołek B, Bergler-czop B, Stańkowska A, Brzezińska-wcisło L. *The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures.* *Adv Dermatology Allergol.* 2019;36(1):18–24.
31. Suuberg A. *Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris.* *Curr Ther Res.* 2019;90:27–31.
32. Huang Y, Cheng Y. *Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis.* *J Am Dermatology.* 2017;76(6):1068–76.

