

REVIEW ANALISIS EFEKTIVITAS TERAPI ANTIBIOTIK AKNE VULGARIS DERAJAT BERAT

Analysis Review Of The Effectiveness Of Antibiotic Therapy In Severe Acne Vulgaris

Muhammad Iqbal Susanto Akramullah¹, Ratih Pramuningtyas¹

¹Fakultas Kedokteran Universtas Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi: Muhammad Iqbal Susanto Akramullah. Email: J500170010@student.ums.ac.id

ABSTRAK

Akne Vulgaris (AV) adalah penyakit peradangan kronis pada folikel polisebasea, dengan lesi polimorfik berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan kista ditempat predileksi. Pada akne vulgaris prevalensi terbanyak pada remaja usia 15-18 tahun. Pada akne vulgaris derajat berat diperlukanya antibiotik untuk membantu proses pengurangan lesi pada penyakit ini. **Penelitian** ini bertujuan untuk mengetahui tingkat efektivitas antibiotik pada akne vulgaris derajat berat. **Desain penelitian** menggunakan metode literature review dan sampel penelitian didapatkan dari pencarian secara daring menggunakan database google scholar, pubmed, dan sciene direct. **Hasil penelitian** terdapat 367 jurnal yang ditemukan lalu diekslusi sesuai kriteria retriksi, didapatkan 6 jurnal yang akan direview, terdapat jurnal antibiotik doksisisiklin oral dan minosiklin topikal busa selanjutnya antibiotik azitromisin oral dan klindamisin krim kombinasi BPO dan antibiotik dapson . Pada semua penelitian yang direview terdapat perbaikan klinis yang baik pada akne vulgaris derajat berat dengan pemberian antibiotik. **Simpulan** antibiotik yang diberikan pada kasus akne vulgaris derajat berat memberikan perbaikan klinis berupa berkurangnya atau menghilangnya tanda klinis pada akne vulgaris seperti papul, pustul, nodul, dan kista.

Kata Kunci: Akne Vulgaris, Tetrasiklin, Makrolid, Sulfonamid

ABSTRACT

Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disease of the polysebaceous follicle, with polymorphic lesions in the form of blackheads, papules, pustules, nodes, and cysts at the site of predilection. Acne vulgaris is the most prevalent in adolescents aged 15-18 years. In severe degrees of acne vulgaris antibiotics are needed to help the process of reducing lesions in this disease. **Study** aims to determine the level of effectiveness of antibiotics in severe degrees of acne vulgaris. **Research design** used the literature review method and the research samples were obtained from online searches using the google scholar database, pubmed, and sciene direct. **Results** of the study were 367 journals were found and then excluded according to the restriction criteria, 6 journals were found to be reviewed, there were journals of oral doxycycline antibiotics and foam topical minocycline, then oral azithromycin antibiotics and clindamycin combination cream BPO and dapsone antibiotics. In all the studies reviewed there was a good clinical improvement in severe acne vulgaris with antibiotics. **Conclusion** antibiotics given in cases of severe acne vulgaris provide clinical improvement in the form of reduced or eliminated clinical signs of acne vulgaris such as papules, pustules, nodes, and cysts.

Keywords: Acne Vulgaris, Tetracycline, Macrolide, Sulfonamide

PENDAHULUAN

Akne Vulgaris (AV) adalah penyakit peradangan kronis pada folikel polisebasea, ditandai dengan adanya lesi

polimorfik berupa komedo, papul, pustul, nodul, dan kista di tempat predileksi. Pada usia remaja puncak terbesar pada remaja usia 15-18 tahun, namun dapat juga terjadi

pada usia prepubertal (neonatus, bayi, anak) atau pasca pubertas (dewasa). Faktor-faktor yang menyebabkan kekambuhan pada AV diantaranya siklus menstruasi, stres emosional, kebiasaan memanipulasi AV dengan menekan-nekan lesi AV dan lain-lain. Tidak kurang dari 15- 30 % pasien AV membutuhkan terapi medis sehubungan dengan tingkat keparahan dan keadaan klinis yang dialaminya, dan sekitar 20 % remaja dengan AV dilaporkan mengalami jaringan parut pasca AV (Wasitaatmadja, 2018).

Menurut *American academy of Dermatology* AV memiliki gradasi berdasarkan ringan-beratnya akne, ringan (komedo <20, pustule <15, dan kista 0) sedang (komedo 20-100, pustule 15-50, dan kista <5) Berat (komedo >100, pustule >5, dan Kista >5). Penyebab Akne vulgaris sangat banyak (multifaktorial), antara lain genetik, ras, makanan, iklim, jenis kulit, kebersihan, penggunaan kosmetik, stress, infeksi dan pekerjaan (Fulton, 2020).

Khasiat antibiotik oral pada jerawat cenderung multifaktorial. Antibiotik dapat menargetkan pada beberapa patogen dan peradangan yang mendasari perkembangan

jerawat. Tetrasiklin, makrolida, dan klindamisin menghambat sintesis protein bakteri, sedangkan trimetoprim/sulfametoksazol mengganggu metabolisme folat bakteri. Selain itu, tetrasiklin dan, pada tingkat yang lebih rendah, makrolida, menghambat kemotaksis neutrofil, produksi sitokin, dan fungsi makrofag (bienenfeld, 2017).

Pada akne vulgaris derajat berat diperlukanya antibiotik untuk membantu proses pengurangan lesi pada penyakit ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat efektivitas antibiotik pada akne vulgaris derajat berat. Di Indonesia sendiri untuk penelitian efektivitas antibiotik untuk akne vulgaris derajat berat masih rendah maka dari itu peneliti melakukan penelitian ini agar mendapat informasi yang lebih luas terhadap antibiotik yang digunakan pada akne vulgaris derajat berat.

METODE

Metode penelitian ini menggunakan metode *literature review* dan sampel penelitian didapatkan dari pencarian secara daring menggunakan database Google

Scholar, Pubmed, dan Sciene Direct. Penelitian ini menggunakan surat *Etichal Clearance* (EC) yang dikeluarkan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan No. 3116/C.1/KEPK-FKUMS/XI/2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan berdasarkan hasil penelusuran jurnal di Google Scholar, Pub Med, dan Scient Direct dengan kata kunci *Acne vulgaris* dan *Antibiotic*, peneliti

menemukan 103 jurnal yang ada di PubMed, 53 jurnal yang ada di Google Scholar, dan 211 jurnal di Scient Direct dan didapatkan 367 jurnal yang didapat sesuai kata kunci pencarian tersebut. Terdapat 168 jurnal tidak tersedia *full text*, didapatkan 199 jurnal lalu dilakukan skrining duplikasi jurnal, terdapat 8 jurnal yang terduplikasi, 191 jurnal *full text* yang tidak sesuai kriteria restriksi di eksklusi sehingga didapatkan 6 jurnal yang akan dilakukan *review*.

Tabel 1. Hasil Penelitian

Nama Pengarang	Tahun	Negara	Judul	Metode	Hasil
Andrew F Alexis, Fran Cook-Boldem, dan Tina Lin	2017	AMERICA	<i>Treatment of moderate to severe acne vulgaris in a hispanic population: A Post-hoc analysis of the efficacy and tolerabilty of clindamycin 1.2%/Benzoyl Peroxide 3,75% gel.</i>	Analisis kuantitatif	Terjadinya pengurangan pada lesi inflamasi dan non-inflamasi (63,6% dan 54,3%) dengan penggunaan clindamisin/BP dibanding vehikulum kontrol
Lutfi Al-Kathiri dan Tasneem Al-Najjar	2018	OMAN	<i>Severe nodulisticystic acne not responding to isotretinoin therapy successfully treated with oral dapsone</i>	Studi Kasus	Terjadi perbaikan yang signifikan setelah enam bulan penggunaan dapsone

Jung Eun Kim, A Young Park, Sung Yul Lee, Young Lip Park, Kyu Uang Whang, dan Hyun-Jun Kim	2018	KOREA SELATAN	<i>Comparison of the efficacy of azithromycin versus doxycycline in acne vulgaris</i>	RCT, Meta analisis	Dari 905 pasien didapatkan data bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara dua grup mengenai jumlah lesi yang tersisa (P=0.27), pada penurunan lesi akne vulgaris terlihat doksisisiklin lebih sedikit efektif walau azitromisin juga efektif pada penurunan lesi akne vulgaris tetapi adanya efek samping yang berat ditemukan pada grup doksisisiklin
Linda Stein Gold, Sunil Dhawan, Jonathan Weiss, Zoe Diana Draelos, Herman Ellman, Iain A. Stuart.	2018	AMERICA	<i>A novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: result of 2 randomized, double blind, phase 3 studies</i>	RCT, double blind, vehikulum kontrol	Dibandingkan dengan vehikulum biasa, FMX101(minosiklin) 4% menunjukkan penurunan lesi inflamasi yang jauh lebih besar pada kedua penelitian (P <.05) dan tingkat keberhasilan pengobatan yang lebih tinggi pada penelitian 05 menurut Investigator's Global Assessment (P <.05). Analisis gabungan dari 2 studi menunjukkan signifikansi statistik untuk kedua titik akhir (semua P <0,05).
Maryam Shie Morteza, Zeynab Hayati, Nastaran Namazi, Fahimeh	2019	IRAN	<i>Efficacy and safety of oral silymarin in comparasion with oral doxycycline and their</i>	RCT single blinded	Hasil Skor Akne Severty Index(ASI) ditunjukan kombinasi terapi lebih unggul dari silymarin setelah 2 bulan (p=0,0016)

Abdollahimajid			<i>combination therapy in the treatment of acne vulgaris</i>		tetapi tidak berbeda dengan doksisisiklin (p=.9) doksisisiklin lebih efektif dari silymarin (p=.02). tetapi dua pasien mengeluhkan masalah pencernaan saat menggunakan doksisisiklin
Tooraj Joseph Raof, Deirdre Hooper, Angela Moore, Martin Zaiac, Tory Sullivan, Leon Kricik, Edward Lain, Jasmina Jankicevic, dan Ian Stuart	2020	AMERICA	<i>Efficacy and safety of a novel topical minocyclin foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A phase 3 study</i>	RCT, double blind, vehikulum kontrol	Kelompok FMX101(minosiklin) 4% menunjukkan pengurangan yang signifikan pada lesi inflamasi (P<.0001) dari pada vehikulum kontrol pada minggu ke 12. FMX101 4% aman dan bisa ditoleransi

Peneliti mendapatkan jurnal bentuk eksperimental, studi kasus, meta analysis, dan analisis kuantitatif. Terdapat enam jurnal yang didapatkan oleh peneliti, yang mana pada jurnal penelitian tersebut terdapat tiga jurnal penelitian melakukan intervensi oral dan tiga jurnal penelitian menggunakan intervensi topikal sebagai intervensinya.

Pada penelitian dua jurnal terhadap Doksisisiklin didapatkan hasil dapat mengurangi lesi pada akne vulgaris derajat berat, mekanisme kerja Doksisisiklin menghambat sintesis protein dengan

berikatan ke sub-unit ribosom 30S dan diduga juga ke 50s (MIMS, 2017). Proses ini akan menghambat pertumbuhan bakteri dan pada hasil yang ditunjukkan menggunakan indikator *Global Acne Grading System*(GAGS). Pada bulan pertama hingga bulan kedua pemakaian didapatkan penurunan lesi pada akne dikarenakan pada obat ini dapat menurunkan sitokin inflamasi dengan baik dibanding dengan Silymarin sebagai pembanding kontrolnya. Pada golongan antibiotik yang sama yaitu Minosiklin mekanisme kerja serupa dengan

Doksisiklin, dapat menurunkan lesi pada pasien akne vulgaris. Tujuan pada jurnal penelitian ini menggunakan minosiklin topikal agar mengurangi efek samping sistemik pada pasien jika menggunakan terapi golongan antibiotik tetrasiklin oral.

Golongan Makrolid yang digunakan pada akne vulgaris derajat berat antara lain Klindamisin dan Azitromisin. Krim Klindamisin bersamaan dengan *benzoyl peroxide* ampuh menurunkan lesi pada akne vulgaris derajat berat, sediaan Klindamisin ini mampu bekerja dengan cara mencegah sintesis protein pada bakteri, sintesis ini dihambat melalui ikatan terhadap subunit ribosom 50s dan 23s (Murphy, 2020) dan pada BPO bekerja dengan cara mempengaruhi pelepasan oksigen disekitarnya yang mana menyebabkan efek bakterisidal pada *P.acne* dan juga meningkatkan pembentukan kembali sel-sel epitel kulit sehingga terjadi pengelupasan kulit yang membantu menghilangkan lesi akne (Yang, 2020). Pada jurnal Jung 2018 menuliskan doksisiklin lebih efektif dibandingkan azitromisin pada beberapa hasil penelitian yang ditelitinya.

Golongan Sulfonamid, Dapson, dapat digunakan sebagai terapi antibiotik yang dapat memperbaiki klinis pada akne vulgaris derajat berat. Dapson bekerja dengan cara mengurangi peradangan (inflamasi) dan menghentikan pertumbuhan bakteri, mekanisme kerja dapson berkaitan dengan penghambatan sintesis asam folat sehingga menyebabkan penghambatan replikasi DNA bakteri (Molinelli, 2019). Pada penelitian ini pasien telah menggunakan terapi sistemik hormon dan sistemik isotretinoin Dapson sebagai terapi pada lesi akne nya akan tetapi tidak dapat menurunkan lesi akne pada pasien ini. Dapson diminum melalui peroral selama enam bulan dan didapatkan perbaikan klinis pada pasien tersebut, akan tetapi jika terdapat akne yang muncul kembali maka digunakan BPO sebagai terapi tambahan. Dapson digunakan jika tidak dapat mempengaruhi perbaikan klinis pada pengobatan sebelumnya untuk mengurangi lesi pada akne vulgaris derajat berat akan tetapi dapson juga digunakan jangka panjang agar didapatkan hasil yang maksimal dan

harus dilakukan pemantauan pada pasien secara komprehensif.

Antibiotik memberikan perbaikan klinis pada pasien akne vulgaris derajat berat. Lama pemakaian antara dua bulan sampai tiga bulan akan memberikan perbaikan klinis yang bagus. Pada penggunaan antibiotik golongan tetrasiklin dapat digunakan sebagai terapi awal pada akne vulgaris derajat berat. Jika terdapat efek samping ataupun toleransi terhadap antibiotik golongan tetrasiklin dapat digunakan antibiotik golongan makrolid dan jika antibiotik pilihan pertama dan kedua masih belum terdapat perbaikan klinis, maka dapat digunakan golongan sulfonamid sebagai terapinya.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan data yang diperoleh dan analisa yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat keefektifitasan terapi antibiotik pada akne vulgaris derajat berat.

Adapun tingkat keefektifitasan antibiotik pada akne vulgaris derajat berat pada lini pertama antibiotik golongan

tetrasiklin selanjutnya pada lini kedua golongan makrolid dan jika tidak ada perbaikan pada kedua antibiotik tersebut bisa digunakan antibiotik golongan sulfonamid.

Saran dari peneliti diharapkan penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya yang lebih spesifik pada golongan antibiotik tertentu. Serta penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan terapi akne vulgaris derajat berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Achar A, Rathi .2011. A Clinico-Epidemiological Study of 213 Cases.
2. Afriyanti, R. N. (2015) 'Akne Vulgaris Pada Remaja', *Medical Faculty of Lampung University*, 4(6), pp. 102–109.
3. Alexis, A. F., Bolden, C. and Lin, T. (2017) 'Vulgaris in a Hispanic Population: A', *J Clin Aesthet Dermatol*, 10(6), pp. 36–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605206/>. (Diakses 1 Desember 2020)
4. Al-Kathiri, L. and Al-Najjar, T. (2018) 'Severe nodulocystic acne not responding to isotretinoin therapy successfully treated with oral dapsone', *Oman Medical Journal*, 33(5), pp. 433–436. doi: 10.5001/omj.2018.79.
5. Andrea, L.Z., Emmy M. G., & Diane M. T. 2012. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions in Dermatology in General Medicine, 8th edition vol 1. New York: McGraw-Hill Companies: 1264-1279.
6. Bienfeld, A., Nagler, A. R. and Orlow, S.J. 2017. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-based review.

- American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing, 18(4), pp. 469-490. Doi: 10.1007/s40257-017-0267-z.
7. Blaney DJ, Cook CH. Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo. *Arch Dermatol*. 1976;112(7):971-3.
 8. Iinaest. McCarty M, Rosso JQD. Chronic Administration of Oral TrimethoprimSulfamethoxazole for Acne Vulgaris. *Jclin Aest Dermatology* 2011; 4(81):58-66.
 9. Divisi Dermatologi Kosmetik, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FKU I/RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Panduan Pelayanan Medis RSCM. 2005-2012
 10. Dubertret L, Alirezai M, Rostain G, Lahfa M, Forsea D, Niculae BD, *et al.* The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *Eur J Dermatol*. 2013;13(1):44-8
 11. Fabbrocini G, Annunziata MC, D 'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, *et al.* Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Demlatol Res Pract* 201 0;80: 1-13.
 12. Fulton, James. 2020. Acne Vulgaris. Medscape. Available from: [Http://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview](http://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview) (Diakses:Oktober 20,2020)
 13. Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin AesthetDermatol* 2014 Aug; 7(8): 30-4.
 14. Gold, L. S. *et al.* (2019) 'A novel topical minocycline foam for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: Results of 2 randomized, double-blind, phase 3 studies', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 80(1), pp. 168-177. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.020.
 15. Graber E . Treatment of acne vulgaris. Up To Date 2 0 1 4 [cited from url: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acne-vulgaris?source=see_link]
 16. Heng, A. H. S. and Chew, F. T. (2020) 'Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris', *Scientific Reports*, 10(1), pp. 1-29. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
 17. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014 Nov;71(5):847
 18. Ismail N H, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dennatol* 2012;12:13.
 19. Jaggi Rao. 2020. Acne Vulgaris Clinical Presentation. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1069804-clinical#b3> (Diakses: 20 November 2020).
 20. Katzung, B.G., Masters, S.B. dan Trevor, A.J., 2014, Farmakologi Dasar & Klinik, Vol.2, Edisi 12, Editor Bahasa Indonesia Ricky Soeharsono *et al.*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
 21. Kemenkes RI. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2011.
 22. Kim, J. E. *et al.* (2018) 'Comparison of the efficacy of azithromycin versus doxycycline in acne vulgaris: A meta-analysis of randomized controlled trials', *Annals of Dermatology*, 30(4), pp. 417-426. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.417.
 23. Kokandi AA. Acne flares among university female students: the role of perceived factors. *JCosmet Dermatol Sci App* 2013;3:26-9.
 24. MIMS. Doxycycline: concise info [Online]. Cited: 1 November 2020. Available from: <http://mims.com/indonesia/drug/info/doxycycline/?type=brief&mtype=generic>
 25. Molinelli, E. *et al.* (2019) 'Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone', *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor & Francis, 15(5), pp. 367-379. doi: 10.1080/17425255.2019.1600670.
 26. Movita, T. 2013. Acne Vulgaris. *CDK-203.40(3):269-272*

27. Murphy, B Patrick, Karlye G Bistas, Jacqueline K Le. 2020. Clindamycin. Statpearls
28. Oakley, A. (2014). Comedonal Acne. diperoleh dari <https://www.dermnetnz.org/topics/comedonal-acne/> (Diakses pada tanggal 20 November, 2020)
29. Ogé, L. K., Broussard, A. and Marshall, M. D. (2019) 'Acne vulgaris: Diagnosis and treatment', *American Family Physician*, 100(8), pp. 475–484.
30. Raof, T. J. *et al.* (2020) 'Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A phase 3 study', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc., 82(4), pp. 832–837. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.078.
31. Safitri, E.Y., Hari, S., Evy, E. 2010. Profil Kualitas Hidup Penderita Akne Vulgaris di RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Studi Menggunakan Cardiff Acne Disability Index (CADI) (The Quality of Life of Acne Vulgaris Patients at Dr. Soetomo Genetal Hospital Surabaya:A Study Using Cardiff Acne Disability Index(CADI). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin*. 22(1): 25-33.
32. Setiabudy, R. 2011. *Golongan Kuinolon dan Flurokuinolon. Farmakologi dan Terapi* Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
33. Shen Y, *et al.*, 2012. Prevalence of Acne Vulgaris in Chinese Adolescents and Adults: A Communit-based study of 17,345 Subjects in Six Cities, In: *Acta Derm Venereol*;92: 40-4.
34. Shie Morteza, M. *et al.* (2019) 'Efficacy and safety of oral silymarin in comparison with oral doxycycline and their combination therapy in the treatment of acne vulgaris', *Dermatologic Therapy*, 32(6), pp. 1–6. doi: 10.1111/dth.13095.
35. Tan, A. U., Scholesser, B.J. and Paller, A.S. 2018. *A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. International Journal of Women's Dermatology. Women's Dermatologic Society*, 4(2), pp. 56–71. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.006.
36. Wasitaatmadja, S.M. 2018. Akne Vulgaris Dalam Ilmu penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: Badan penerbit fakultas kedokteran Universitas Indonesia.
37. Whitney and Ditre, C. (2011) 'Management strategies for acne vulgaris', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, p. 41. doi: 10.2147/ccid.s10817.
38. Williams HC, Dellavalle RP, GamerS.Acne vulgaris. *Lancet*. 2012; 3 79: 36 1 -72
39. Yang, et al. 2020. Topical Benzoyl Peroxide for Acne. *Cochrance Database Syst Rev*, 3 (3), ISSN: 3217-5593.
40. Zaenglein AL dan Thiboutot OM. Acne vulgaris. Dalam: Bologna J L, Jorizzo JL, Schaffer JV, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-3. Toronto: Elsevier Ltd; 2012. h. 545-59.
41. Graber EM, Thiboutot OM. Acne vulgaris and acneifonn eruptions. Dalam: Goldsmith LA, Katz S I , Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, WolffK, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill Inc; 2012. h.897-91 7.