



BRIEF AND EVIDENCE REVIEW KOMBINASI TRETINOIN, KLINDAMISIN, DAN DEXAMETHASONE TOPIKAL UNTUK TERAPI ACNE VULGARIS

Sukmawati Tansil Tan, Yohanes Firmansyah

¹Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta

Dr. dr. Sukmawati Tansil, Sp.KK, FINSADV, FAADV

Email: drsukmawatitansilspkk@gmail.com

²Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta

dr. Yohanes Firmansyah, MH, MM, AIFO-K, FMRC

Email: yohanesfirmansyah28@gmail.com

Corresponding Author:

dr. Yohanes Firmansyah, MH, MM, AIFO-K

General Practitioner, Faculty of Medicine, Tarumanagara University, Jakarta, Indonesia

Jl. Letjen S. Parman No. 1. Jakarta Barat 11440, Indonesia

Email : yohanesfirmansyah28@gmail.com

HP: +62-812-9793-4375

Received 18 Januari 2022; **Accepted** 19 Januari 2022; **Online Published** 28 Januari, 2022

Abstrak

Jerawat merupakan salah satu permasalahan yang seringkali menyerang usia muda dengan akibat berupa gangguan penampilan dan kepercayaan diri dalam hubungan social. Pengobatan jerawat sendiri menjadi sangat sulit dikarenakan berbagai factor yang berperan secara Bersama-sama dan sulit untuk dikendalikan. Paradigma baru akan patofisiologi atau perjalanan penyakit jerawat sudah mulai dikaji dan diteliti guna menemukan jenis obat, baik tunggal maupun kombinasi guna memberikan hasil luaran terbaik, serta meminimalisir kemungkinan terjadinya rekurensi. Berbagai obat yang telah beredar sekarang adalah berupa tretinoin, antibiotic, steroid, dan lainnya. Dari berbagai jenis obat yang beredar dan menjadi pilihan utama pengobatan acne vulgaris, terdapat jenis kombinasi yang dirasakan cukup optimal dalam pengobatan acne vulgaris sesuai dengan paradigma patofisiologi baru akan acne vulgaris. Penelitian ini membahas mengenai penjabaran bukti klinis akan penggunaan tretinoin, klindamisin, dan dexamethasone sebagai terapi topical pilihan utama yang secara Bersama-sama (Kombinasi) digunakan untuk pengobatan acne vulgaris. Dari hasil penelusuran literature diketahui bahwa penggunaan tretinoin baik tunggal maupun kombinasi memiliki hasil yang cukup baik dalam pengobatan acne vulgaris, tetapi penggunaan kombinasi dengan antibiotic seperti klindamisin akan menambahkan efektivitas pengobatan acne vulgaris. Disisi lain, kombinasi ini dapat mengurangi kemungkinan terjadinya resistensi antibiotic. Pedoman Praktik Klinis di Indonesia untuk pengobatan akne vulgaris derajat berat, masih berpegangan pada penggunaan steroid intralesi. Diketahui bahwa penggunaan steroid intralesi akan berdampak terhadap berbagai efek samping. Penggunaan deksamethasone secara topical dirasakan cukup bijaksana dikarenakan efek sistematik yang hamper nol, efek local yang sangat baik, dan efektivitas yang baik. Akhir penelusuran literatur, diketahui bahwa, krim kombinasi Tretinoin, Klindamisin, dan Dexamethasone Topikal untuk Terapi Acne Vulgaris dirasakan cukup efektif baik dari segi klinis, bukti ilmiah, dan patofisiologi modern

Kata Kunci: tretinoin; dexamethasone; klindamisin; acne vulgaris; pengobatan

Abstract

Acne is one of the problems that often attacks young people with the result of impaired appearance and self-confidence in social relationships. Acne treatment itself becomes very difficult due to various factors that play a role together and are difficult to control. The new paradigm of pathophysiology or the course of acne has begun to be studied and researched in order to find types of drugs, either singly or in combination to provide the best outcome, and minimize the possibility of recurrence. Various drugs that have been circulating now are in the form of tretinoin, antibiotics, steroids, etc. Of the various types of drugs that are circulating and become the main choice for acne vulgaris treatment, there is a combination type that is considered quite optimal in the treatment of acne vulgaris in accordance with the new pathophysiological paradigm of acne vulgaris. This study discusses the elaboration of clinical evidence for the use of tretinoin, clindamycin, and dexamethasone as the main choice of topical therapy which together (combination) are used for the treatment of acne vulgaris. From the results of the literature search, it is known that the use of tretinoin, either alone or in combination, has good results in the treatment of acne vulgaris, but the use of combination with antibiotics such as clindamycin will increase the effectiveness of acne vulgaris treatment. On the other hand, this combination can reduce the possibility of antibiotic resistance. Clinical Practice Guidelines in Indonesia for the treatment of severe acne vulgaris, still adhere to the use of intralesional steroids. It is known that the use of intralesional steroids will have an impact on various side effects. Topical use of dexamethasone is considered quite wise because of its almost zero systematic effect, excellent local effect, and good effectiveness. At the end of the literature search, it is known that the combination cream of Tretinoin, Clindamycin, and Topical Dexamethasone for the Treatment of Acne Vulgaris is considered quite effective in terms of clinical, scientific evidence, and modern pathophysiology.

Keywords: tretinoin; dexamethasone; clindamycin; acne vulgaris; treatment

1. PENDAHULUAN

Akne vulgaris adalah penyakit inflamasi kronis dari unit pilosebaceous yang mampu merespon ancaman infeksi sebagai organ imunokompeten. Secara umum diperkirakan bahwa hiperkornifikasi, penyumbatan pembukaan folikel oleh keratinosit yang terkelupas dan puing-puing lainnya, pembentukan komedo, kelebihan produksi sebum, proliferasi abnormal dari *Propionibacterium acnes*, dan infiltrasi leukosit berperan dalam respon inflamasi lokal.¹⁻⁵

Folikel sebaceous sensitif terhadap setiap perubahan yang menandakan awal dari episode inflamasi. Meskipun tidak sepenuhnya dipahami, tanda pertama dari jerawat subklinis dianggap sebagai "lesi" mikrokomedo di mana jumlah sel keratin yang abnormal diproduksi. Keratinosit adalah bagian dari garis pertahanan pertama kulit dan, bersama dengan sebosit, menghasilkan kemokin dan sitokin proinflamasi yang memperingatkan inang akan adanya bahaya dan menarik limfosit dan sel T-helper ke area yang terinfeksi secara mikroba. Peristiwa awal ini muncul menjadi permulaan proses komunikasi/sinyal intraseluler, serta menentukan langkah-langkah imunologis protektif apa yang

harus diambil selanjutnya. Jika itu adalah kejadian inflamasi jerawat yang khas, respon imun bawaan (nonspesifik) dan didapat (diperantarai antibodi) akan terjadi.⁶

Pertumbuhan berlebih berikutnya dari *P. acnes* di dalam folikel yang tersumbat menghasilkan pelepasan bahan asing ekstraseluler oleh organisme ini. Pemicu proinflamasi ini termasuk lipase, yang melepaskan asam lemak bebas sitotoksik dari sebum, serta protease, hyaluronidase, dan neuraminidase—semuanya dapat merusak dinding folikel, menyebabkan kebocoran ke dermis di sekitarnya, dan memicu peradangan. *P. acnes* juga mampu menghasilkan agen proinflamasi lain yang tidak diinginkan, seperti protein yang sangat imunogenik, porfirin yang bereaksi dengan oksigen molekuler untuk menghasilkan spesies oksigen beracun dan radikal bebas, dan squalene peroksida yang sangat komedogenik.⁷⁻¹⁵

Selama tahap awal jerawat prainflamasi dan inflamasi, *P. acnes* melepaskan faktor kemotaktif berat molekul rendah yang kuat dan lipase kemotaktif kedalam lapisan dermis dan folikel. Proses ini mampu menarik berbagai sel darah putih ke tempat infeksi, seperti neutrofil, limfosit, dan monosit. *P. acnes* juga merangsang produksi

polipeptida kecil, sitokin proinflamasi selama awal infeksi, termasuk interleukin (IL) IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-12, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), dan interferon-gamma (IFN- γ). Molekul pembawa pesan yang aktif secara biologis ini berasal dari sel darah putih, keratinosit, dan sebosit di dalam dan di sekitar folikel yang rusak, saat inang melakukan *cross-talk* dengan pertahanan kulit dan sel imun untuk melawan dan menangkali infeksi.¹⁶⁻¹⁹

Seiring dengan tantangan inflamasi di atas, respon imun bawaan dan didapat lainnya dipanggil ke dalam *host*, yang menambah kaskade peristiwa proinflamasi dalam folikel. Limfosit T imunoaktif (sel T), sel CD+ 4, dan sel CD14+ menginfiltrasi lesi yang meradang. Monosit yang teraktivasi berubah menjadi makrofag dan mulai mengelilingi dan menelan benda asing yang terkait dengan ancaman infeksi. Intraseluler, fagositosis neutrofil/makrofag melepaskan enzim lisosom degradatif dan bahan kimia beracun, seperti spesies oksigen reaktif, yang semuanya membantu memecah dan menghilangkan *P. acnes* dan produk ekstraselulernya yang berbahaya. Ketika diproduksi secara kronis dan berlebihan, bahan-bahan yang sama ini juga dapat merusak folikel, menemukan jalan mereka ke dalam dermis di sekitarnya, dan menjadi inflamasi pada pejamu.^{20,21,30,22-29}

Faktor proinflamasi lain yang dianggap terlibat dengan jerawat patogen adalah leukotrien B4 (LTB4) dan faktor kemotaktik neutrofil turunan C5, yang semuanya dapat merekrut dan mengaktifkan neutrofil, monosit, dan eosinofil yang menghasilkan lebih banyak peradangan. Sejumlah agen inflamasi lain dan peristiwa yang mungkin menambah keparahan dari faktor proinflamasi: *Toll-Like Receptor* (TLR), protein aktivator faktor transkripsi 1 (AP-1), adhesi sel vaskular, degranulasi makrofag, faktor pertumbuhan, ekspresi transglutaminase dan lipoksigenase, modulasi sitokin aktivitas metaloproteinase di dermis, sintesis prostaglandin, dan kemungkinan pelepasan IL-5.³¹⁻³⁸

Seperti yang telah dijelaskan diatas, bahwa pathogenesis jerawat sendiri sangat kompleks dan

sulit sekali dikendalikan. Penelitian review ini dilakukan di Indonesia serta membahas regimen pengobatan apa yang dilakukan di Indonesia untuk mengatasi jerawat serta memberikan bukti secara medis bagaimana efektivitas dari Tretinoin, Klindamisin, dan Dexamethasone Topikal untuk Terapi Acne Vulgaris bilamana dibandingkan dengan obat-obat lain yang satu golongan.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian literature review, yang menganalisis dan menguraikan berbagai sumber terkait Tretinoid, Klindamisin, dan Dexamethasone secara topikal guna pengobatan Akne Vulgaris. Penelitian ini tidak membatasi literature dalam bentuk beberapa tahun kebelakang, tetapi dengan asumsi seluruh penelitian diambil dalam 50 tahun terakhir. Adapun sumber yang dipakai adalah sumber Pustaka murni dari berbagai jurnal medis di NCBI, Google Scholar, Pubmed, Cochran Library, dan lainnya³⁹⁻⁴¹

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne

3.1.1 Peran Retinoid Dalam Pengobatan Acne Vulgaris

Secara umum diketahui bahwa beberapa jalur molekuler terlibat dalam terjadinya jerawat, dengan empat mekanisme patofisiologi utama, berupa:^{42,43}

- Deskuamasi abnormal di dalam folikel sebacea yang menyebabkan obstruksi kanalis pilosebacea.
- Produksi sebum berlebih yang didorong oleh hormon androgen.
- Proliferasi dalam folikel oleh *Propionibacterium acnes*, yang menghasilkan rangsangan proinflamasi.
- Perubahan aktivitas sistem kekebalan dan peradangan.

Meskipun ada interaksi di antara faktor-faktor patogen, deskuamasi abnormal dan hiperplasia

sebasea merupakan factor yang paling penting karena secara bersama-sama akan menginduksi terjadinya mikrokomedo—prekursor semua lesi jerawat.^{21,44-47}

Retinoid topikal (adapalene 0,1% dan 0,3%; tazarotene 0,1%; tretinoin 0,01%, 0,025%, 0,038%, 0,04%, 0,05%, 0,08%, dan 0,1% di AS; isotretinoin 0,05% dan 0,1% di wilayah lain di dunia) memiliki peran sentral dalam terapi jerawat karena telah terbukti mengurangi lesi yang terlihat dan juga menghambat perkembangan mikrokomedo dan lesi baru. Retinoid bertindak untuk menormalkan deskuamasi dengan mengurangi proliferasi keratinosit dan mempromosikan diferensiasi.^{34,44,48} Retinoid topikal juga memblokir beberapa jalur inflamasi penting yang diaktifkan pada jerawat: *Toll like Reseptor*, migrasi leukosit, dan jalur AP-1. Dalam kasus adapalene, aksi molekuler ini telah terbukti bergantung pada dosis penggunaan. Namun, jelas bahwa isotretinoin, tretinoin, dan tazarotene juga menekan ekspresi *Toll like Reseptor*. Memblokir jalur ini akan mengurangi pelepasan sitokin inflamasi dan oksida nitrat dan menghambat peradangan seluler.⁴⁹⁻⁵¹

3.1.2 Efek Retinoid Bergantung Dosis pada Acne Vulgaris

Kemajuan retinoid topikal meningkat dengan meningkatnya konsentrasi. Tretinoin pertama kali terbukti memiliki efek tergantung dosis pada model hewan.⁵² Dalam dua studi ultra-struktural terpisah, 12 minggu terapi tretinoin (0,1% dan 0,025%) mengurangi mikrokomedo masing-masing sebesar 80% dan 35%.⁴⁸ Studi pendaftaran gel adapalene 0,3% secara konsisten menunjukkan kemajuan terkait dosis yang unggul dengan adapalene 0,3% vs. 0,1% di semua ukuran kemajuan, dengan tolerabilitas yang baik pada kedua dosis. Analisis studi fase III gel adapalene 0,3% menunjukkan bahwa kemajuan terbesar dicapai pada pasien yang memiliki jumlah lesi lebih tinggi pada awal percobaan.^{53,54}

Baru-baru ini, kombinasi tetap adapalene 0,3%-benzoil peroksida (BPO) 2,5% (0,3 A/BPO; Epiduo Forte, Galderma Laboratories) telah menunjukkan kemajuan pada populasi pasien

dengan jerawat yang jauh lebih parah daripada yang biasanya diobati dengan monoterapi topikal. Konsentrasi yang lebih tinggi 0,3 A/BPO dikaitkan dengan tingkat keberhasilan klinis yang lebih tinggi dan kemanjuran pada semua jenis lesi jerawat.⁵⁵

3.1.3 Efek Retinoid Pada Lesi Acne Sekunder

Selain mempengaruhi lesi jerawat primer, retinoid topikal juga telah terbukti bekerja pada lesi sekunder termasuk jaringan parut dan pigmentasi karena mekanisme kerja obat tersebut pada lapisan dermis. Jaringan parut jerawat terjadi sebagai akibat dari remodeling dermal dan ketidakseimbangan antara degradasi matriks dan sintesis matriks yang diatur oleh matriks metaloproteinase (MMPs).⁵⁶ Sebuah studi percontohan label terbuka adapalene 0,3% pada subyek dengan jaringan parut akibat jerawat menunjukkan peningkatan satu atau dua tingkat pada skala penilaian bekas luka pada minggu ke 24, bersama dengan tekstur kulit yang lebih baik secara keseluruhan. Lebih lanjut, adapalene 0,3% dikaitkan dengan peningkatan regulasi gen prokolagen dan peningkatan pewarnaan prokolagen-1 ditambah pewarnaan kolagen-3.⁵⁷

Dalam masalah pigmentasi, retinoid topikal meringankan lesi hiperpigmentasi dengan menghambat transfer melanosom ke keratinosit dan mengurangi pigmentasi epidermal dengan mempercepat pergantian epidermis.⁵⁸ Grimes dkk. melaporkan krim tazarotene 0,1% efektif untuk hiperpigmentasi pasca inflamasi terkait jerawat, secara signifikan mengurangi intensitas dan area pigmentasi selama 18 minggu dibandingkan dengan obat control ($P < 0,05$).⁵⁹ Dalam sebuah penelitian yang membandingkan krim tazarotene 0,1% versus gel adapalene 0,3%, Tanghetti et al. melaporkan bahwa 16 minggu tazarotene secara signifikan menurunkan hiperpigmentasi pasca inflamasi pada pasien jerawat; adapalene mengurangi hiperpigmentasi pasca inflamasi tetapi tidak mencapai perbedaan yang signifikan dari awal. Selain itu, 25% (10/40) dari subjek yang diobati dengan tazarotene memiliki resolusi hiperpigmentasi pasca inflamasi yang lengkap.⁶⁰ Griffiths dkk. menemukan bahwa krim tretinoin

0,1% meningkatkan pigmentasi pada pasien melasma, dengan efek yang secara signifikan lebih unggul daripada obat kontrol ($P = 0,0006$).⁶¹ Dalam sebuah penelitian label terbuka pasien jerawat di Afrika Selatan dengan jenis kulit gelap, gel adapalene 0,1% mengurangi jumlah makula berpigmen dan kepadatan hiperpigmentasi ke tingkat "sebanding dengan yang diamati untuk tretinoin topikal".⁶² Dalam studi 40 minggu, Bulengo-Ransby et al. menemukan bahwa lesi hiperpigmentasi pasca inflamasi pada subjek yang diobati dengan tretinoin secara signifikan lebih ringan daripada subjek yang diobati dengan obat kontrol ($P < 0,001$).⁶³

3.1.4 Efikasi Retinoid Pada Acne Inflamasi

Ada persepsi umum bahwa retinoid harus diresepkan pada kasus jerawat komedonal. Uji coba terkontrol secara acak telah memberikan bukti kuat bahwa retinoid topikal sebagai monoterapi secara signifikan mengurangi lesi inflamasi, dengan efek yang sebanding dengan lesi noninflamasi. Efek menguntungkan dari retinoid topikal pada lesi inflamasi terlihat jelas sebelum dan sesudah foto digital pasien yang menjalani monoterapi retinoid topikal. Untuk mengevaluasi efek retinoid topikal pada lesi inflamasi, Leyden et al. meninjau foto digital resolusi tinggi dari 577 pasien yang diobati dengan retinoid topikal dalam studi pendaftaran. Lima peneliti (*blinding*) menilai keparahan jerawat sebelum dan setelah 12-15 minggu monoterapi dengan retinoid topikal (adapalene, tazarotene, atau tretinoin). Perbaikan klinis yang signifikan pada jerawat inflamasi ditemukan untuk semua retinoid; selain itu, tingkat perbaikan meningkat seiring dengan memburuknya tingkat keparahan jerawat. Dalam tinjauan sistematis baru-baru ini, Jacobs et al. melaporkan bahwa BPO dan adapalene keduanya memiliki onset kerja yang cepat (didefinisikan sebagai waktu pengurangan 25% dalam jumlah lesi inflamasi rata-rata) dibandingkan dengan retinoid lain (tretinoin, isotretinoin topikal).^{57,64-68}

3.1.5 Tolerability

Terapi retinoid topikal dapat disertai dengan iritasi kulit, termasuk pengelupasan, eritema, iritasi, atau kulit kering, yang biasanya diamati dalam beberapa minggu pertama pengobatan dan kemudian mereda. Secara klinis, iritasi yang diinduksi retinoid bersifat superfisial, tingkat keparahannya ringan hingga sedang, dan terbatas pada epidermis. Selama proses normalisasi deskuamasi, susunan korneosit dapat terganggu dengan hilangnya kohesi. Setelah beberapa minggu pengobatan, korneosit diatur ulang, deskuamasi menjadi normal, dan iritasi teratasi. Dalam uji klinis retinoid, puncak iritasi kulit biasanya terjadi dalam 1-2 minggu pertama dan mereda setelahnya. Efek retinoid pada jalur antiinflamasi dan mikrokomedo kemudian menjadi menonjol.⁶⁹⁻⁷⁶

Retinoid memiliki afinitas pengikatan reseptor yang berbeda dengan reseptor hormon inti target (reseptor asam retinoat atau reseptor retinoid X) dan protein pengikat asam retinoat seluler II (CRABP II), dan varian ini diyakini menyebabkan perbedaan dalam tolerabilitas.^{44,76} Sebuah tinjauan sistematis dari 34 studi klinis (perbandingan wajah terpisah dan desain paralel) menunjukkan bahwa frekuensi iritasi yang signifikan secara klinis rendah dengan ketiga retinoid topikal yang tersedia (adapalene, tazarotene, tretinoin). Di antara penelitian dengan hasil yang signifikan secara statistik, gel adapalene 0,1% adalah retinoid yang paling dapat ditoleransi diikuti oleh gel adapalene 0,3%. Krim Tazarotene 0,1% dan tretinoin 0,025% memiliki tolerabilitas yang sebanding. Sebagai catatan, penulis ulasan melaporkan bahwa kulit sensitif (riwayat iritasi dengan produk wajah) adalah prediktor iritasi yang paling dapat diandalkan—menggantikan efek retinoid, konsentrasi, atau formulasi spesifik.⁷⁵ Leyden dkk. mengevaluasi tolerabilitas wajah retinoid topikal pada 253 sukarelawan sehat dalam studi acak, split-face, peneliti-buta yang terjadi di satu pusat studi dengan peneliti yang sama. Analisis menilai pengaruh empat variabel pada tolerabilitas retinoid: konsentrasi, formulasi vehiculum, sensitivitas kulit, dan retinoid spesifik. Hasil menunjukkan bahwa vehiculum (gel vs

krim) berdampak pada tolerabilitas, tetapi apakah gel atau krim paling baik ditoleransi bervariasi oleh retinoid individu. Umumnya, tolerabilitas lebih baik dengan kulit normal vs sensitif dan dengan konsentrasi retinoid lebih rendah vs lebih tinggi. Pada kulit normal dan sensitif, krim yang paling baik ditoleransi adalah tazarotene dan gel yang paling baik ditoleransi adalah adapalene. Hasil dari penelitian ini sesuai dengan tinjauan sistematis bahwa sensitivitas kulit wajah memiliki pengaruh paling tidak pada tolerabilitas seperti pilihan retinoid individu dan lebih dari formulasi atau konsentrasi.⁷⁷

Tinjauan sistematis juga menilai iritasi dengan produk kombinasi dosis tetap versus monoterapi retinoid dan menyimpulkan bahwa tolerabilitas kombinasi sebanding dengan monoterapi. Tiga dari studi termasuk untuk evaluasi memungkinkan penggunaan pelembab, dan Culp et al. mengatakan bahwa pelembab "mungkin memiliki peran yang lebih besar dalam tolerabilitas retinoid daripada faktor intrinsik seperti konsentrasi dan kendaraan". Mereka menekankan bahwa beberapa pasien menghentikan uji klinis karena iritasi dan menekankan pentingnya strategi untuk meminimalkan iritasi.⁷⁵

Dalam pengalaman klinis kami, ada sejumlah strategi yang dapat membantu meminimalkan potensi iritasi dan pasien dengan kulit sensitif. Beberapa di antaranya, seperti pendidikan pasien, mungkin memerlukan waktu edukasi tetapi juga dapat menghargai praktik melalui peningkatan kepuasan pasien dengan hasil terapeutik. Penting untuk mendorong pasien dalam mengoptimalkan rejimen perawatan kulit mereka, dan pasien dapat memperoleh manfaat serta menerima rekomendasi untuk produk pembersih dan pelembab lembut yang sesuai. Perawatan kulit yang baik dapat mempersiapkan stratum korneum untuk terapi topikal dalam beberapa cara: mengurangi iritasi kulit dan meningkatkan hidrasi serta menjaga keseimbangan pH yang benar. Umumnya, sabun antibakteri tidak dianjurkan untuk jerawat; agen-agen ini tidak berdampak pada *P. acnes* dalam folikel dan dapat menyebabkan perkembangan folikulitis gram negatif melalui tekanan selektif pada bakteri gram positif. Deterjen sintetik (syndet) bar dan pembersih bebas lipid adalah

pilihan yang lebih baik, membersihkan kulit tanpa dampak negatif pada fungsi penghalang epidermis. Masalah kebersihan mungkin merupakan area yang sangat penting untuk ditangani dengan pasien, karena sebagian besar orang (termasuk mahasiswa kedokteran) secara keliru mengaitkan jerawat dengan kebersihan kulit yang buruk atau menjadi kotor. Memprediksi pasien mana yang akan rentan terhadap iritasi retinoid merupakan tantangan klinis. Sebuah studi 2014 yang dirancang untuk mengevaluasi prediktor iritasi dengan krim tretinoin ($n = 324$) melaporkan 61% subjek memiliki efek samping lokal. Peningkatan risiko efek samping dikaitkan dengan penggunaan obat topikal lainnya (OR 1,88, 95% CI 1,15-3,08).⁷⁷⁻⁸³

3.1.6 Necessity Of Treatment Directed Toward *P. Acnes*

Meskipun *P. acnes* dianggap memiliki peran dalam patogenesis jerawat, peran itu masih belum jelas terbukti. Jerawat bukanlah penyakit menular tradisional, dan pendekatan yang ditujukan hanya untuk membunuh *P. acnes* biasanya tidak akan menghilangkan jerawat itu sendiri.⁴² Saat ini, benzoil peroksida (BPO) adalah pilihan antimikroba topikal yang direkomendasikan karena membatasi potensi resistensi mikroba—faktor kunci di era pengelolaan antimikroba saat ini.^{84,85} BPO topikal dan antibiotik bekerja dengan mengurangi konsentrasi *P. acnes* dan menekan peradangan; namun, BPO memiliki aktivitas oksidatif kuat yang mencapai pengurangan 90% pada *P. acnes* dalam 7 hari, dan hingga saat ini tidak ada resistensi bakteri terhadap BPO. Selain itu, BPO memiliki beberapa sifat komedolitik, yang terjadi akibat reduksi asam lemak bebas.⁸⁶⁻⁸⁸ Antibiotik topikal tidak direkomendasikan sebagai monoterapi, tetapi dapat digunakan dalam kombinasi dengan BPO. Terapi kombinasi dengan retinoid topikal dan antimikroba menargetkan tiga area utama patofisiologi akne: deskuamasi abnormal, proliferasi *P. acnes*, dan inflamasi.^{86,89}

3.2 Why Topical Clindamycine Are Mainstay of Therapy for Acne

3.2.1 Topical Antibiotik Treatments In Acne

Antimikroba topikal yang tersedia saat ini termasuk klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, dapson, benzoil peroksida dan asam azelaic. Semua agen ini terkait dengan efek samping lokal (AE) dari eritema, deskuamasi, kekeringan, dan rasa terbakar, sedangkan benzoil peroksida memiliki masalah tambahan pemutihan rambut, pakaian dan seprai.⁹⁰

Uji coba terkontrol secara acak telah memberikan bukti yang diperlukan untuk merasionalisasi penggunaan berbagai perawatan topikal pada akne vulgaris. Aliansi Global merekomendasikan retinoid topikal sebagai pengobatan lini pertama untuk semua bentuk jerawat, dengan penambahan antimikroba topikal ketika terdapat lesi inflamasi (papula/pustula). Pada jerawat komedonal ringan (whiteheads/blackheads), retinoid topikal adalah obat pilihan utama. Pada jerawat komedonal sedang dan inflamasi ringan sampai sedang, pengobatan yang paling efektif adalah kombinasi benzoil peroksida atau retinoid topikal ditambah antimikroba topikal. Evaluasi yang benar dari respon terhadap pengobatan memerlukan percobaan yang berlangsung 6 – 8 minggu atau 8 – 12 minggu. Secara umum, kombinasi retinoid topikal ditambah antimikroba topikal (benzoil peroksida, klindamisin, eritromisin atau asam azelaic) lebih disukai daripada benzoil peroksida ditambah antimikroba topikal (klindamisin, eritromisin, asam azelaat). Agen sistemik (tetrasiklin oral, isotretinoin, kontrasepsi hormonal dan sebagainya) direkomendasikan pada jerawat inflamasi sedang hingga berat.^{86,90,91}

Monoterapi antimikroba topikal tidak dianjurkan karena onset efeknya yang relatif lambat dan potensi munculnya resistensi bakteri. Penggunaan dapson topikal tidak dianjurkan kecuali kadar glukosa-6-fosfat-dehidrogenase (G6PD) telah dinilai, sesuai dengan label obat. Produk klindamisin topikal yang tersedia di AS termasuk busa topikal, gel, larutan dan formulasi lotion dalam konsentrasi 1% serta dua produk kombinasi: klindamisin fosfat 1,2%/tretinoin gel 0,025% dan benzoil peroksida 5%/klindamisin 1%

gel/lotion. Formulasi gel kombinasi tretinoin 0,025%/klindamisin 1% sedang diselidiki. Produk-produk ini umumnya harus diberi dosis dua kali sehari kecuali busa topikal, kombinasi benzoil peroksida/klindamisin, dan kombinasi klindamisin/tretinoin, yang semuanya harus diberikan sekali sehari. Ulasan ini membahas klindamisin hanya dalam konteks pengobatan akne vulgaris.^{91,92}

3.2.2 Farmakologi Klindamisin Topikal

Efek menguntungkan dari klindamisin pada jerawat dianggap karena efek non-antimikroba dan antimikroba. Contoh yang pertama termasuk penghambatan produksi faktor kemotaksis polimorfonuklear, lipase dan faktor kemotaksis neutrofil (biotipe 1, 2, 3, 5 tetapi tidak 4) oleh *P. acnes*. Efek ini pada mediator inflamasi lebih menonjol pada sensitif dibandingkan dengan strain bakteri resisten dan dapat terjadi pada konsentrasi obat subinhibitor.^{16,28,91,93,94}

Klindamisin fosfat dan bentuk basa bebas obat telah dibandingkan dalam hal aktivitas antibakteri in vitro. Untuk *P. acnes*, *Staphylococcus aureus* *S. epidermidis*, dan *Proteus vulgaris*, rasio konsentrasi hambat minimum (MIC) (garam/basa fosfat) berkisar antara 3,3 hingga 44,4. Aktivitas bakterisida in vitro juga terpengaruh secara merugikan bila obat dalam bentuk garam dibandingkan dengan basa bebas. Dengan garam fosfat, dalam kasus apa pun penurunan 3 kali lipat dalam unit pembentuk koloni/ml (yaitu, efek bakterisida) terjadi dalam 1 jam. Dengan basa bebas, penurunan log 3 kali lipat terjadi dengan *S. epidermidis* pada konsentrasi $1 \times \text{MIC}$ dan untuk *P. acnes* pada konsentrasi $4 \times \text{MIC}$. Berdasarkan data ini, klindamisin fosfat topikal dapat diaktifkan dengan menghilangkan bagian fosfat. Mikroorganisme memiliki kemampuan terbatas untuk defosforilasi. Namun, alkalin dan asam fosfatase pada kulit dan di dalam homogenat kulit dapat mendefosforilasi klindamisin fosfat. “Aktivasi” substansial dapat terjadi pada rentang pH yang luas (4 – 8). Perubahan yang tidak signifikan secara klinis pada mikroflora kolon terjadi setelah 8 minggu terapi topikal dengan klindamisin fosfat pada pasien dengan jerawat.

Dalam salah satu studi ini, resistensi klindamisin muncul di 60% strain flora kulit (staphylococci, enterococci). Perlu dicatat bahwa kerentanan propionibacteria terhadap klindamisin tampaknya telah turun selama periode waktu 25 tahun ini. Tingkat resistensi yang tinggi sekarang terlihat di banyak daerah dengan tingkat pemanfaatan yang tinggi dari klindamisin topikal dan/atau eritromisin memberikan kepercayaan pada rekomendasi yang ada untuk tidak menggunakan monoterapi antimikroba dalam pengobatan jerawat. Penggunaan kombinasi dengan agen lain dengan sifat antimikroba, seperti isotretinoin (adapalen), benzoil peroksida dan asam azelaic, akan mengurangi potensi munculnya isolat yang resisten terhadap klindamisin serta memanfaatkan mekanisme aksi anti-jerawat gratis.⁹⁵

Mekanisme utama resistensi propionibakteri kulit terhadap makrolida dan lincosamides (yang terakhir termasuk lincomycin dan clindamycin) melibatkan perubahan situs target (yaitu, mengubah urutan nukleotida di wilayah peptidiltransferase dari 23S rRNA). Tiga mutasi titik yang berbeda terjadi pada gen dalam loop peptidiltransferase, masing-masing dikaitkan dengan fenotipe resistensi silang spesifik terhadap antimikroba makrolida-lincosamidestreptogramin. Transposon corynebacterial Tn 5432, membawa gen resistensi erm(x), telah ditemukan pada strain propionibacteria yang sangat resisten terhadap antimikroba MLS. Gen erm (erythromycin ribosome methylase) memberikan tingkat resistensi yang jauh lebih tinggi daripada mutasi titik. Plasmid/transposon resistensi klindamisin dapat dipertukarkan antara stafilokokus, streptokokus, corynebacteria dan clostridia, tetapi sejauh mana propionibacteria dapat berpartisipasi dalam transfer genetik antar spesies tidak sepenuhnya diketahui.^{91,96,97}

Resistensi klindamisin bersifat konstitutif (intrinsik) atau dapat diinduksi setelah terpapar obat. Fenomena terakhir menjelaskan perkembangan resistensi yang cepat selama terapi. Ada/tidaknya resistensi yang dapat diinduksi pada strain yang resisten terhadap eritromisin dan rentan terhadap klindamisin dapat dengan mudah diidentifikasi menggunakan uji-D (standar untuk kinerja pengujian diumumkan oleh Institut

Standar Laboratorium Klinis pada April 2004). Ini penting karena resistensi konstitutif dan inducible diketahui terjadi pada propionibacteria. Selain itu, resistensi yang tidak biasa terhadap klindamisin saja dengan mekanisme yang tidak diketahui telah dicatat pada 4% dari propionibacteria.^{98,99}

Untuk menentukan apakah efikasi klindamisin topikal dan/atau eritromisin telah menurun dari waktu ke waktu (sepertinya karena resistensi bakteri), tinjauan sistematis uji klinis yang dilakukan antara tahun 1974 dan 2003 dilakukan. Menurut tinjauan ini, 90% dari uji coba terkontrol secara acak yang memenuhi syarat memiliki data jumlah lesi dan dapat dikumpulkan. Membandingkan percobaan awal (yaitu, 1974 - 1985) dan baru-baru ini (yaitu, 1986 - 2003), penurunan yang signifikan dalam efek eritromisin topikal dari waktu ke waktu dicatat untuk jumlah lesi inflamasi dan noninflamasi. Mengumpulkan data percobaan 12 minggu, persentase penurunan rata-rata tahunan dalam kemanjuran adalah 2,14% ($p = 0,001$) dan 2,03% ($p = 0,001$), masing-masing. Saat mengumpulkan semua percobaan, hanya kemanjuran melawan lesi inflamasi yang berkurang secara signifikan (dengan rata-rata 1,35% per tahun; $p = 0,003$). Untuk klindamisin topikal, kemanjuran tetap stabil selama periode waktu yang sama, semua regresi tidak signifikan.^{91,100}

Beberapa data tersedia mengenai perbandingan efikasi antimikroba in vivo dari klindamisin dan agen lain terhadap propionibakteri kulit. Dalam satu percobaan, menggunakan 20 sukarelawan sehat tanpa jerawat tetapi dengan fluoresensi porfirin folikel di bawah lampu Wood (menyiratkan jumlah *P. acnes* awal yang tinggi), 6% benzoil peroksida dan 1% lotion klindamisin dibandingkan. Produk diterapkan dua kali sehari selama 14 hari. Penurunan jumlah *P. acnes* dari awal yang signifikan pada 3, 7 dan 14 hari untuk benzoil peroksida dan pada 7 dan 14 hari untuk klindamisin (semua $p < 0,05$). Perbedaan antarkelompok dalam besarnya pengurangan disukai benzoil peroksida di semua titik waktu (semua $p < 0,001$). Pengurangan fluoresensi lebih cepat dengan benzoil peroksida dibandingkan klindamisin, secara signifikan mendukung benzoil peroksida pada hari ke 7 ($p = 0,035$) dan 14 ($p =$

0,031). Dalam sepasang percobaan yang dirancang serupa, benzoil peroksida 5%/klindamisin 1% gel (A), klindamisin 1% gel (B), klindamisin 1% lotion (C) dan klindamisin 1% larutan (D) dibandingkan. Pada percobaan pertama, semua 4 perlakuan dibandingkan (n = 20 di setiap kelompok). Persentase pengurangan jumlah P. acnes dari awal adalah 99,7/30/56/62% (untuk A/B/C/D) setelah 1 minggu pengobatan dua kali sehari (A versus B, C, D; semua p <0,001). Pengurangan minggu ke-2 yang sesuai adalah 99,9/89/88/94% (A versus B, C, D; semua p <0,001). Dalam percobaan kedua, dilakukan pada 62 pasien dengan jerawat ringan sampai sedang yang dirawat dua kali sehari selama 12 minggu, pengurangan persentase minggu ke-4 dari awal untuk perawatan A dan B masing-masing adalah 99,0 dan 85,3% (p <0,001). dan minggu 12 pengurangan adalah 99,5 dan 92,1%, masing-masing (p <0,01). Pengobatan A juga tampak lebih unggul daripada B dalam menekan munculnya galur yang resisten terhadap klindamisin.^{91,101,102}

Sejumlah kecil penelitian telah mengevaluasi aktivitas in vitro klindamisin terhadap stafilokokus koagulase-negatif (SSP) yang diisolasi dari pasien dengan jerawat. Sebanyak 18 strain S. epidermidis diisolasi dari 30 pasien dengan akne. Klindamisin MIC 38,9 adalah 0,2 mg/l dan MIC 50 dan MIC 90 keduanya melebihi 100 mg/l. Dari 11 strain S. epidermidis yang resisten terhadap klindamisin, 8 (73%) sebelumnya telah terpapar terapi klindamisin topikal.¹⁰³ Dalam studi lain, pola resistensi antimikroba SSP dievaluasi setelah 12 minggu terapi dengan benzoil peroksida/eritromisin topikal, benzoil peroksida dan eritromisin, masing-masing dua kali sehari, pada total 60 sukarelawan sehat. Pada mereka yang diobati dengan eritromisin topikal saja, resistensi klindamisin tercatat pada 11 dari 32 isolat S. epidermidis (34%) pra-terapi dan 21 dari 25 isolat (84%) pasca-terapi. Untuk S. hominis dan S. haemolyticus, tidak ada isolat resisten klindamisin yang dicatat sebelum terapi (n = 3 isolat). Setelah terapi, 1 dari 2 isolat masing-masing S. hominis dan S. haemolyticus resisten terhadap klindamisin. Secara keseluruhan,

resistensi klindamisin terjadi pada 11 dari 48 (23%) isolat SSP sebelum terapi dan 23 dari 29 (79%) isolat SSP pasca terapi. Oleh karena itu, terapi makrolida sebelumnya dapat menginduksi tidak hanya resistensi makrolida tetapi juga resistensi klindamisin.¹⁰⁴

3.2.3 Farmakokinetik Dari Klindamisin Topikal

Sebelum ketersediaan formulasi klindamisin topikal yang disetujui FDA, produk tersedia dalam bentuk kapsul untuk sediaan parenteral. Sejumlah besar vehikulum digunakan. Hasil studi banding awal menggunakan kulit Macaca nemestrina (monyet) mengungkapkan bahaya peracikan tanpa persiapan tanpa adanya data bioavailabilitas manusia. Dari 14 vehikulum yang diuji menggunakan konsentrasi 1,2 – 2,4%, 4 vehikulum tidak dapat melarutkan klindamisin bahkan pada konsentrasi 1% (aseton; 90% isopropanol, 5% propilen glikol, 5% air; 95% etanol, 5% air; dan cetaphil). Untuk 8 vehikulum, tingkat penyerapan melalui kulit monyet cukup mirip, tetapi untuk 6 sisanya, perbedaannya besar. Dari vehikulum terburuk hingga terbaik dalam hal persentase penyerapan selama 24 jam, perbedaannya adalah 18 kali lipat besarnya (yaitu, rata-rata berkisar antara 0,7 hingga 12,9%). Menggunakan data kelarutan dan persentase penyerapan, penyerapan total (dalam g/cm² /24 jam) klindamisin bervariasi 100 kali lipat (yaitu, berkisar antara 0,13 – 13,92).^{91,105,106}

Selama penggunaan awal klindamisin, kedua garam obat digunakan (hidroklorida dari kapsul, fosfat dari produk parenteral). Ketika produk yang tersedia secara komersial sedang dirancang/dievaluasi, masalah garam mana yang akan digunakan membutuhkan jawaban. Ketika garam hidroklorida digunakan, klindamisin jarang dapat diukur dalam plasma, tetapi dapat diukur dalam sebagian besar spesimen urin.⁹¹ Dalam percobaan perbandingan, bioavailabilitas sistemik larutan klindamisin lebih rendah dengan garam fosfat (2%) dibandingkan dengan garam hidroklorida (5 – 8%), baik pada sukarelawan sehat maupun pasien dengan jerawat. Temuan ini secara konsisten dicatat dengan monoterapi

klindamisin serta penggunaan bersamaan klindamisin ditambah agen lain (misalnya, tretinoin). Yang menarik, peningkatan bioavailabilitas sistemik dengan garam hidroklorida berkorelasi dengan peningkatan risiko iritasi kulit.^{91,107,108}

Ketersediaan hayati klindamisin untuk komedo serupa dengan sediaan topikal 1% dari garam hidroklorida dan fosfat (berarti 0,82 dan 0,6 g/mg, masing-masing). Akumulasi ke kondisi mapan dalam komedo tampaknya terjadi selama 2 – 4 minggu terapi topikal klindamisin fosfat 1%.^{91,107,108}

Bioavailabilitas sistemik klindamisin tidak diubah oleh penggunaan tretinoin atau benzoil peroksida secara bersamaan atau tingkat intensitas jerawat itu sendiri.^{91,107,108} Pencampuran seng asetat ke dalam formulasi klindamisin topikal secara signifikan mengurangi bioavailabilitas sistemik klindamisin. Dalam studi crossover 5 hari lotion klindamisin 1% dan gel seng / klindamisin 1%, konsentrasi plasma puncak klindamisin rata-rata berkurang 41% pada hari 1 dan 34% pada hari 5, dan area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma berkurang 49% pada hari 1 dan 36% pada hari 5 dengan formulasi yang mengandung seng (semua $p < 0,05$). Temuan serupa dicatat dengan konsentrasi plasma dan data ekskresi urin. Klindamisin topikal tidak mengubah bioavailabilitas sistemik tretinoin bersamaan. Ketersediaan hayati dari formulasi busa 1% serupa atau kurang dari itu dari formulasi gel 1%.^{91,107,109,110}

3.2.4 Keampuhan Secara Klinis – Penggunaan Klindamisin Topikal Dalam Pengobatan Acne Vulgaris

Seperti yang diharapkan, klindamisin topikal secara statistik lebih unggul daripada plasebo dalam pengurangan jumlah lesi dan penilaian peneliti/pasien di semua 18 percobaan^{110,111,120-125,112-119}

Vehikulum dan bentuk garam (hidroklorida versus fosfat) tidak mempengaruhi kemanjuran^{114,116,120}. Dua percobaan menunjukkan hasil yang setara ketika klindamisin diterapkan sekali atau dua kali

sehari¹¹⁹. Jenis formulasi juga tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kemanjuran (misalnya, gel versus lotion¹²⁶, gel versus larutan^{117,118}, gel versus busa¹¹⁰ dan lotion versus larutan¹²⁷).

Klindamisin topikal tampaknya bekerja sebaik atau lebih unggul daripada tetrasiklin atau minosiklin oral¹²⁰, tetrasiklin topikal¹²⁸, benzoil peroksida topikal¹²⁹ dan eritromisin topikal dengan/tanpa seng^{127,130}.

Terapi kombinasi hampir, tanpa kecuali, secara statistik lebih unggul daripada konstituen monoterapi mereka dalam semua parameter efikasi (misalnya, klindamisin topikal lebih rendah daripada benzoil peroksida/klindamisin topikal¹²¹⁻¹²⁵, tretinoin/klindamisin¹²⁴, dan adapalen/klindamisin^{131,132}; benzoil peroksida topikal lebih rendah daripada benzoil peroksida/klindamisin topikal¹²³⁻¹²⁵; dan tretinoin topikal lebih rendah daripada tretinoin/klindamisin topikal¹²⁴). Selain itu, klindamisin topikal lebih rendah daripada benzoil peroksida/eritromisin topikal¹³³ sementara benzoil peroksida/klindamisin dan benzoil peroksida/eritromisin kira-kira sama efektifnya¹³⁴. Hanya dalam tiga penelitian yang terapi kombinasi dan monoterapi kira-kira sama efektifnya (klindamisin topikal versus benzoil peroksida/klindamisin¹³⁵ atau tretinoin/klindamisin¹³⁶ serta tazarotene versus klindamisin/tazarotene¹³⁷).

Pada tahun 1976, sebuah studi 60 pasien mengevaluasi kemanjuran komparatif dari bentuk garam basa dan fosfat dari obat dan Vehikulum hidroalkohol dan N-metil-2-pirolidon (NMP). Persentase pengurangan jumlah papula inflamasi pada minggu ke 2/8 untuk garam fosfat dalam pembawa NMP, garam fosfat dalam pembawa hidroalkohol, basa dalam pembawa NMP, dan basa dalam pembawa hidroalkohol adalah 44/80%, 32/55%, 41/75% dan 22/50%, masing-masing. Proporsi yang sesuai tidak ada pertumbuhan *P. acnes* pada komedo terbuka pada minggu ke 8 adalah 79, 46, 40 dan 42% . Dalam studi 45 pasien, klindamisin fosfat 1% topikal dalam NMP dan kendaraan hidroalkohol dibandingkan dengan rejimen 'konvensional',

termasuk tetrasiklin oral. Persentase pengurangan jumlah papula inflamasi pada minggu 2/8 adalah 44/80%, 32/55% dan 18/27%. Sayangnya, klindamisin topikal dan penerima antimikroba oral konvensional dirawat di klinik yang berbeda di kota yang sama.¹³⁸

Pada tahun 1985, 45 pasien dengan jerawat non-inflamasi ringan (umumnya wanita berusia 14 – 15 tahun) diobati dengan empat rejimen yang berbeda (A = asam vitamin A 0,025% setiap hari × 1 minggu diikuti dengan sekali sehari [n = 9]; B = benzoil peroksida 5%/2% belerang setiap hari × 1 minggu diikuti oleh sekali sehari [n = 8]; C = klindamisin 1% sekali sehari [n = 8]; dan D = asam vitamin A 0,025% 3 hari/ minggu bergantian dengan klindamisin 1% 4 hari/minggu [n = 20]). Proporsi meningkat (di mana peningkatan didefinisikan sebagai pengurangan jumlah komedo melebihi 50% setelah 3 bulan) adalah 64, 60, 48 dan 65%.¹³⁹

Pada tahun 1998, hasil dari tiga uji klinis komparatif data-on-file yang sebelumnya tidak dipublikasikan diterbitkan. Produk kombinasi gel klindamisin 1,2%/tretinoin 0,025% yang dioleskan sekali sehari dibandingkan dengan gel klindamisin 1% yang dioleskan dua kali sehari dan lotion klindamisin 1% yang dioleskan dua kali sehari. Tidak ada perbedaan intertreatment yang signifikan terjadi untuk persentase pengurangan jumlah lesi inflamasi. Dalam dua dari tiga penelitian, produk kombinasi secara signifikan lebih unggul daripada gel klindamisin (64 berbanding 51%; p = 0,04) dan losion klindamisin (69 berbanding 61%; p = 0,05) dalam persentase pengurangan jumlah lesi noninflamasi. Dalam dua dari tiga penelitian, keunggulan serupa dalam hal jumlah peningkatan kelas Cook terlihat untuk produk kombinasi di atas gel klindamisin (2,5 versus 1,6; p <0,001) dan lotion klindamisin (2,9 versus 2,1; p = 0,007). Scaling dan eritema lebih sering terjadi pada penerima produk kombinasi dibandingkan dengan monoterapi klindamisin karena adanya keratolitik, tretinoin.¹⁴⁰

3.2.5 Efek Samping Dari Klindamisin Topikal

Selain efek samping lokal yang biasa berupa eritema, deskuamasi, kekeringan dan rasa

terbakar, terapi klindamisin topikal juga telah dikaitkan dengan dua kasus kolitis pseudomembran atau *Clostridium difficile* yang dipublikasikan.^{141,142} Ada juga satu laporan kasus diare, dikonfirmasi oleh dechallenge dan rechallenge, yang tidak dimediasi oleh *C. difficile*.¹⁴³ Empat kasus dermatitis kontak yang dikonfirmasi dengan uji tempel juga telah dikaitkan dengan terapi klindamisin topikal.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Dalam salah satu kasus ini, terapi klindamisin oral mungkin juga berperan.¹⁴⁷ Tinnitus unilateral, diverifikasi oleh 2 kasus, telah dilaporkan pada laki-laki berusia 14 tahun.¹⁴⁸

Dua penelitian telah mengevaluasi iritasi kumulatif retinoid topikal bila digunakan dalam kombinasi dengan terapi antimikroba mono atau kombinasi. Pada penelitian pertama, retinoid yang digunakan adalah gel adapalen 0,1%, krim tazarotene 0,05% dan gel mikrosfer tretinoin 0,04% sedangkan antimikrobanya adalah 2 merek yang berbeda yaitu benzoil peroksida 5%/klindamisin 1% gel. Pada penelitian kedua, retinoidnya adalah gel adapalen 0,1%, krim tretinoin 0,025% dan gel mikrosfer tretinoin 0,1%, dan antimikrobanya adalah lotion klindamisin 1% dan benzoil peroksida/eritromisin. Dalam kedua studi, adapalene secara signifikan kurang mengiritasi dibandingkan retinoid pembanding di semua kombinasi antimikroba yang dinilai menggunakan parameter indeks iritan kumulatif rata-rata (kisaran nilai p <0,001 hingga <0,01). Terapi lotion klindamisin menghasilkan skor iritasi yang lebih rendah daripada gel benzoil peroksida 5%, gel eritromisin 2% atau gel benzoil peroksida 5%/eritromisin 2%, terlepas dari retinoid yang dievaluasi. Tidak ada kesimpulan formal yang dapat ditarik karena data ini tidak dikenai analisis statistik. Hasil ini menunjukkan bahwa retinoid topikal yang paling dapat ditoleransi adalah gel adapalen 0,1% dan, mungkin, bahwa klindamisin adalah antimikroba topikal yang paling dapat ditoleransi bila digunakan bersamaan dengan retinoid topikal.^{149,150}

Tidak ada bukti fetotoksitas klindamisin baik dari penggunaan sistemik atau topikal selama kehamilan. Klindamisin tidak memiliki efek yang signifikan pada efek imunomodulator tretinoin

(misalnya, pengurangan pelepasan IL-6 yang dirangsang oleh phorbol myristate acetate, pengurangan pelepasan IFN- γ , peningkatan pelepasan IL-5 oleh sel mononuklear darah perifer yang distimulasi superantigen). Tretinoin tidak memberikan efek pada aktivitas antimikroba klindamisin.^{151,152}

3.3 Why Topical Dexamethasone Are Mainstay of Therapy for Acne

3.3.1 Mekanisme Topikal Steroid Untuk Terapi Akne Dan Kelainan Kulit Lainnya

Topical corticosteroids play a major role in the treatment of many dermatologic conditions. They are FDA-approved and indicated for the use of inflammatory and pruritic presentations of dermatologic conditions. The well-known indications are for diseases such as psoriasis, limited areas of vitiligo, eczema, atopic dermatitis, phimosis, acute radiation dermatitis, lichen planus, lichen simplex chronicus, discoid lupus erythematosus, and lichen sclerosis.¹⁵³ They are effective for conditions involving hyperproliferation, immunological, and inflammatory properties.^{154,155}

The mechanism of action of topical corticosteroids is vast, consisting of anti-inflammatory, anti-mitotic, and immunosuppressive effects. The anti-inflammatory effect of topical corticosteroids consists of vasoconstriction, inhibition of the release of phospholipase A2, and a direct inhibitory effect on DNA and inflammatory transcription factors.^{156,157} Vasoconstriction of the blood vessels within the upper dermis decreases the number of inflammatory mediators being delivered to the region applied.¹⁵⁶ The anti-inflammatory effect also occurs from the synthesis of lipocortin which inhibits phospholipase A2, ultimately decreasing the production of prostaglandins and leukotrienes.¹⁵⁷ Topical corticosteroids also act directly at the DNA level to increase the expression of anti-inflammatory genes and indirectly inhibit inflammatory transcription factors, such as NF κ b, to decrease the expression of pro-inflammatory genes.¹⁵⁶

The anti-mitotic effect of topical corticosteroids play a great role in the treatment of psoriasis; it is proposed that this decrease in epidermal mitosis is secondary to an increase in lipocortin, an endogenous glucocorticoid-regulated protein. An anti-mitotic effect is also present in the dermis which inhibits cell proliferation and collagen synthesis.¹⁵⁸

The immunosuppressive effects of topical corticosteroids involve the inhibition of humoral factors involved in the inflammatory response as well as suppression of the maturation, differentiation, and proliferation of all immune cells.¹⁵⁸

3.3.2 Keamanan Dexamethasone Dari Segi Penggunaan Lokal Topikal

Keamanan dexamethasone dari segi topical memang jarang dibahas dari berbagai literature terkait. Tetapi penggunaan deksamethasone topical ini sudah cukup populer pada bidang oftalmologi, dimana dexamethasone menjadi obat pilihan utama dalam mengobati berbagai penyakit inflamasi dimata. Beberapa literature mengungkapkan bahwa, walaupun deksamethasone termasuk dalam golongan steroid, tetapi dalam hal potensinya sangat superior dibandingkan jenis steroid lain. Adapun superioritas yang dimaksud adalah deksamethasone bekerja hanya secara local tanpa mempengaruhi kadar level di dalam darah. Oleh karena itu penggunaannya sangat dianjurkan dibandingkan jenis steroid lainnya.

Penelitian dibidang oftalmologi sendiri menjelaskan Steroid topikal digunakan untuk mengobati peradangan konjungtiva, kornea dan segmen anterior. Dalam keadaan tertentu steroid juga dapat berguna dalam mengobati uveitic atau edema makula pasca operasi. Penetrasi ke dalam aqueous humor terjadi dengan difusi melintasi kornea.¹⁵⁹ Deksametason secara intrinsik kira-kira 25 sampai 30 kali lebih kuat daripada hidrokortison.¹⁶⁰ Namun, kemanjuran setiap sediaan tidak hanya bergantung pada potensi intrinsik obat, tetapi juga penetrasi dan daya tahannya. Preparat asetat lebih lipofilik dibandingkan dengan preparat fosfat, dan

karenanya memiliki penetrasi kornea yang lebih besar.¹⁶¹ Meskipun prednisolon asetat enam kali lebih kuat pada basis molar daripada deksametason atau betametason, karena prednisolon asetat topikal, prednisolon asetat 1% memberikan efek antiinflamasi yang lebih besar daripada deksametason atau betametason fosfat 0,1%. Larutan dengan pengawet juga memiliki penetrasi yang lebih besar daripada yang tidak, karena pengawet mengganggu hubungan yang erat antara sel-sel epitel kornea.¹⁶² Frekuensi aplikasi juga meningkatkan efek anti-inflamasi. Sebuah studi tentang peradangan kornea menunjukkan efek antiinflamasi yang lebih besar ketika prednisolon asetat topikal diterapkan setiap 15 menit (atau lima dosis dengan interval 1 menit setiap jam) dibandingkan setiap jam. Penting agar suspensi dikocok segera sebelum digunakan, jika tidak, dosis yang diberikan akan bervariasi.¹⁶³

Penelitian di bidang oftalmologi bahkan menyarankan penggunaan deksamethasone secara jangka Panjang dengan sediaan lepas lambat. OZURDEX adalah implan intravitreal biodegradable yang mengandung 0,7 mg deksametason dalam sistem pengiriman obat polimer berbentuk batang padat NOVADUR. Ini dirancang untuk melepaskan obat selama 3 hingga 6 bulan secara bifasik dengan dosis yang lebih tinggi dalam 6 minggu awal diikuti dengan dosis yang lebih rendah hingga 6 bulan. Steroid disuntikkan menggunakan aplikator intravitreal sekali pakai dengan teknik bertahap. Ini digunakan untuk mengobati DMO, edema makula karena cabang atau oklusi vena retina sentral (BRVO, CRVO) dan uveitis posterior non-infeksi.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

3.3.3 Rekomendasi Penggunaan Steroid Di Indonesia Untuk Acne Vulgaris

Panduan klinis pengobatan acne vulgaris di Indonesia diatur dalam Pedoman Praktik Klinis yang dikeluarkan oleh PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN INDONESIA (Perdoski). Dalam anjuran tersebut dijelaskan bahwa pengobatan akne vulgaris adalah sebagai berikut:¹⁶⁷

Derajat ringan

- Hanya obat topikal tanpa obat oral.
- Lini 1: asam retinoat 0,01-0,1%
- atau benzoil peroksida, atau kombinasi. Ibu hamil atau menyusui: benzoil peroksida
- Lini 2: asam azelaik 20%
- Lini 3: asam retinoat + benzoil peroksida atau asam retinoat + antibiotik topikal

Derajat sedang

Obat topikal dan oral.

Lini 1:

Topikal:

- asam retinoat + benzoil peroksida atau bila perlu antibiotik.

Lini 2/3:

- Topikal: asam azelaik, asam salisilat atau kortikosteroid intralesi, dapson gel

Derajat berat

Lini 1:

- Topikal: antibiotic, Ibu hamil/menyusui tetap benzoil peroksida
- Oral : azitromisin pulse dose (hari pertama 500 mg dilanjutkan hari ke 2-4 250 mg), Ibu hamil: eritromisin 500-1000 mg/hari

Lini 2:

- Topikal: asam azelaik, asam salisilat, kortikosteroid intralesi - Ibu hamil/menyusui tetap benzoil peroksida
- Oral Wanita: anti androgen; Laki-laki: isotretinoin oral (Isotret O) 0,5-1 mg/kgBB/hari; Ibu hamil: eritromisin 500-1000 mg/hari

Lini 3:

- Topikal: asam azelaik, asam salisilat, kortikosteroid intralesi. - Ibu hamil/menyusui tetap benzoil peroksida

Oral Wanita: isotretinoin oral; Ibu hamil/menyusui: eritromisin 500-1000 mg/hari; Pemberian asam azelaik dan Isotretinoin oral

harus mengikuti standar operasional prosedur (SOP) masing-masing.

Hal yang menarik dari anjuran yang dibuat oleh PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN INDONESIA (Perdoski) adalah adanya anjuran untuk pemberian campuran kombinasi topical berupa isotretinoin topical dan Antibiotik topical (Clindamicin). Bilamana diperhatikan lebih mendetail, terdapat anjuran mengenai penggunaan kortikosteroid intralesi untuk mendukung proses penyembuhan. Menurut hemat, lebih baik penggunaan steroid secara topical lebih aman dibandingkan intralesi, oleh karena itu penggunaan dexamethasone topical pada produk ini sangat lah rasional dan memperhatikan aspek keamanan serta kemudahan dibandingkan pemberian secara intralesi

Hal yang menarik dan telah dijelaskan seperti sebelumnya, alasan penggunaan dexamethasone topical adalah absorpsinya yang tidak sebagai golongan steroid lainnya di kulit. Oleh karena kadar absorpsi yang sangat kecil, maka efek samping yang ditimbulkan dari dexamethasone topical sangatlah kecil dan hanya terbatas dalam memperbaiki fungsi peradangan pada kulit saja, tanpa menimbulkan efek samping seperti jenis steroid yang lain dan tidak terjadi absorpsi ke sistemik.

Disisi lain, penggunaan kortikosteroid intralesi sesuai anjuran tersebut juga memiliki berbagai efek samping seperti efek samping lokal (atrofi kulit, perdarahan, nyeri akibat suntikan, ulserasi, infeksi sekunder, dan reaksi alergi) serta sistemik (supresi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, hambatan pertumbuhan, sinkop, kebutaan, dan gangguan endokrin) telah dilaporkan akibat injeksi intralesi, tetapi efek samping tersebut jarang terjadi (karena diberikan dalam dosis kecil) atau dapat diterima. Efek samping dari penggunaan kortikosteorid intralesi ini dipublikasi dalam Research Output dari Universitas Indonesia yang berjudul Kortikosteroid intralesi: Aspek farmakologik dan penggunaan klinis di bidang dermatologi oleh Rianya, Purwastyastuti, Sri Linuwih Susetyo Wardhani Menaldi, Larisa Paramitha.¹⁶⁸

3.4 Rasionalitas Penggunaan Krim Campuran Tretinoin, Klindamisin, dan Deksamethasone secara Topikal untuk Pengobatan Akne Vulgaris

3.4.1 Karakteristik Singkat Masing-Masing Obat

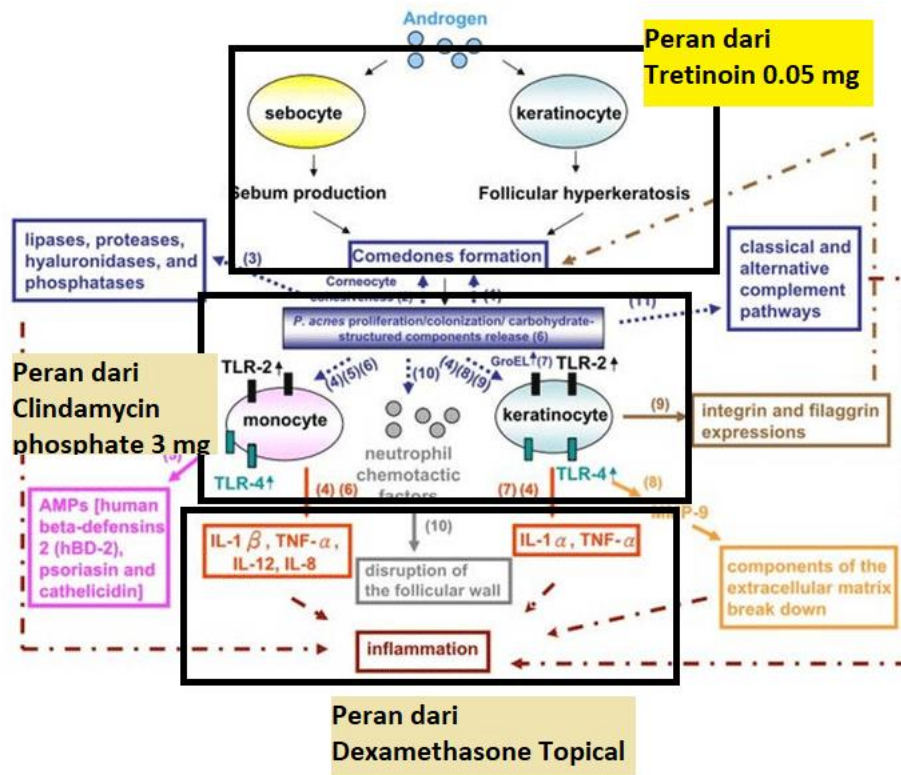
Klindamisin adalah salah satu antibiotik topikal golongan makrolid yang digunakan untuk pengobatan pada akne vulgaris. Klindamisin merupakan senyawa semi sintesis dari derivat antibiotik Linkomisin. Mekanisme kerja pada klindamisin adalah dengan membuat persentase asam lemak bebas menjadi turun, juga mempunyai efek antiinflamasi, dan dapat menurunkan jumlah koloni bakteri *P.acne*. Antiinflamasi pada klindamisin bekerja menghambat pertumbuhan, sintesis protein, produksi lipase, produksi asam lemak bebas folikular, dan molekul kemotaksis leukosit pada *P.acnes*.⁹¹

Kortikosteroid dapat berpindah melalui barrier stratum korneum dan membran sel agar dapat menuju sitoplasma keratinosit dan sel-sel lain yang ada pada epidermis dan dermis. Kortikosteroid berfungsi sebagai vasokonstriksi, immunosupresif, antiinflamasi, dan antiproliferasi. Peran antiinflamasi pada kortikosteroid dalam pengobatan akne vulgaris adalah dengan menghambat pelepasan *phospholipase A2*, merupakan enzim yang memiliki tanggung jawab sebagai pembentuk leukotriene, prostaglandin, dan derivat asam arakidonat yang lain. Menurut beberapa penelitian terkait, diketahui bahwa kortikosteroid yang paling sering digunakan serta aman penggunaannya adalah Dexamethasone. Dikarenakan potensinya untuk mengurangi inflamasi secara local yang cukup baik serta daya absorpsi pada kulit yang sangat rendah.¹⁵⁷

Tretinoin topikal merupakan turunan dari retinoid topikal yang memiliki sifat komedolitik dan menghambat pembentukan mikrokomedo. Retinoid bekerja pada proliferasi abnormal, diferensiasi keratinosit dan mempunyai efek antiinflamasi. Retinoid adalah turunan vitamin A, yang dapat mencegah pembentukan komedo

melalui penormalan deskuamasi epitel folikular.^{57,169}

3.4.2 Manajemen Terapi Berdasarkan Patofisiologi Akne



Acne terjadi oleh karena berbagai faktor, yaitu: Hiperkeratosis dan komedo, peningkatan produksi sebum, inflamasi dan peningkatan jumlah dan aktivitas *Propionibacterium acnes*. Hiperkeratosis dan komedo menyebabkan folikel rambut tersumbat, terutama yang mengandung kelenjar sebaceous besar (pada wajah, leher, dada dan punggung). Hal ini menyebabkan peningkatan unsur komedogenik dan inflamatorik yang menyebabkan lesi acne. Terbentuknya fraksi asam lemak bebas menyebabkan inflamasi folikel dalam sebum dan kekentalan sebum. *Propionibacterium acnes* adalah flora folikel yang berperan pada proses kemotaktik inflamasi dan pembentukan enzim lipolitik pengubah fraksi lipid sebum.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Acne muncul sebagai lesi noninflamatorik berupa komedo terbuka atau tertutup dan lesi inflamatorik berupa papul, pustul atau nodul. Acne yang berat dapat menimbulkan gejala sistemik yang dikenal sebagai acne fulminans dan

ada yang tidak menimbulkan gejala sistemik yang dikenal sebagai acne conglobata. Acne yang berat umumnya sembuh dengan jaringan parut. Acne juga dapat mempengaruhi psikologis dari pasien dalam derajat keparahan apapun.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Tatalaksana dari acne harus ditujukan pada faktor-faktor sesuai patogenesisnya. Berdasarkan konsensus terbaru, pengobatan acne didasarkan pada derajat keparahannya. Berbagai terapi yang digunakan yaitu retinoid (tretinoin topikal, adapalene, tazarotene, isotretinoin), antibiotik (tetrasiklin, minoksiklin, doksisisiklin, trimetoprim/sulfamethoxazole, Klindamisin, eritromisin, daptomisin), antagonis aldosteron selektif, kombinasi estrogen/progestin, dan berbagai produk acne yang lain. Terapi nonfarmakologi lain yang harus diperhatikan adalah diet. Pasien disarankan untuk menghindari diet dengan indeks glikemik rendah dan makanan berlemak. Prosedur yang biasa dilakukan pada acne adalah ekstraksi komedo, injeksi steroid

intralesi, dan peeling menggunakan asam glikolat atau asam salisilat. Terapi sinar dengan menggunakan sinar biru juga dapat digunakan untuk membunuh *Propionibacterium acnes* dengan cara merusak porfirin dalam sel bakteri. Terapi dengan bedah kulit diindikasikan pada jaringan parut yang terbentuk akibat acne.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Retinoid topikal secara umum bersifat komedolitik dan menghambat pembentukan mikrokomedo yang merupakan tahap awal akne vulgaris. Target kerja retinoid yaitu pada proliferasi abnormal dan diferensiasi keratinosit serta memiliki efek antiinflamasi. Retinoid merupakan turunan vitamin A, mencegah pembentukan komedo dengan menormalkan deskuamasi epitel folikular. Retinoid topikal yang utama adalah tretinoin, tazaroten, dan adapalene. Tretinoin paling banyak digunakan, komedolitik, dan antiinflamasi poten.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Antibiotik topikal secara luas digunakan sebagai salah satu pengobatan efektif akne vulgaris. Klindamisin adalah senyawa semi sintesis dari derivat antibiotik Linkomisin. Klindamisin memiliki mekanisme kerja yaitu menurunkan prosentase asam lemak bebas, efek antiinflamasi, dan menurunkan jumlah propionibakteria. Secara spesifik, antiinflamasi yang dimiliki klindamisin adalah menghambat pertumbuhan, sintesa protein, produksi lipase, produksi folikular asam lemak bebas, dan molekul kemotaksis leukosit pada *Propionibacterium acnes*.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Kortikosteroid berdifusi melalui barrier stratum korneum dan melalui membrane sel untuk mencapai sitoplasma keratinosit dan sel-sel lain yang terdapat epidermis dan dermis. Kortikosteroid memiliki efek antiinflamasi, immunosupresif, antiproliferasi, dan vasokonstriksi. Sebagai antiinflamasi, kortikosteroid berperan dalam terapi akne vulgaris dengan menghambat pelepasan phospholipase A2, suatu enzim yang bertanggung jawab dalam pembentukan prostaglandin, leukotriene, dan derivat asam arakidonat yang lain.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Pemberian steroid dalam campuran tersebut diatas bertujuan khususnya untuk mencegah terjadinya inflamasi dan peradang yang berujung

pada terbentuknya scar/jaringan parut (seperti skema pathogenesis terjadinya scar di atas) .¹⁷⁰⁻¹⁷²

Seperti diketahui bahwa terapi terhadap jaringan parut akibat dari Acne sampai saat ini masih sangat sulit dan menghabiskan biaya yang tidak sedikit, umumnya terapi bersifat invasif, memerlukan waktu penyembuhan yang cukup lama, karena diperlukan pembentukan jaringan epidermis kembali (sulit) juga perlu pembentukan jaringan kolagen di bawah kulit, semua proses seperti terapi laser, subsision scar, needling sampai saat ini masih belum memuaskan apabila bentuk scar ice pick dan box. Intinya semua terapi untuk scar sampai saat ini masih sangat sulit, memerlukan biaya yang cukup besar, waktu penyembuhan yang lama, mengganggu aktifitas pasien yang biasanya usia2 produktif dan hasil yang masih belum memuaskan. Sehingga yang paling tepat adalah untuk mencegah terjadinya scar dibanding dengan melakukan terapi sesudah terjadinya scar.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Steroid yang digunakan secara topikal pada kombinasi ini adalah jenis Deksametason, kami pernah membaca bahwa Deksametason adalah steroid yang absorbsinya sangat jelek oleh sebab itu selama ini steroid topikal yang digunakan saat ini untuk terapi topikal untuk berbagai jenis penyakit kulit yang membutuhkan steroid topikal jarang menggunakan deksametason (Rujukan : Gabriela Reginata, Sukmawati Tansil Tan, Listyani Gunawan berjudul ” Clindamycin 0.025% and Tretinoin 0.005% Cream for Infantile Acne Vulgaris”)¹⁷⁰

Karena Deksametason absorbsinya tidak baik di lapisan kulit, justru kekurangan absorpsi tersebut kami menggunakannya sebagai kelebihan untuk kombinasi dalam terapi acne, hal ini yang mungkin sebagai penyebab belum pernah ada yang menggunakan Deksametason untuk kombinasi terapi Acne sampai saat ini, namun justru kami menemukan bahwa akibat absorpsi ke dalam lapisan epidermis yang tidak baik, justru mempunyai kelebihan bahwa Deksametason ini ”hanya” akan bekerja di permukaan kulit dan hanya akan masuk ke dalam pori-pori yang terbuka akibat Acne meradang dimana kulitnya sudah menipis saat meradang

dan yang terbuka akibat pecahnya pustul terutama Acne konglobata tersebut, hal ini akan mencegah terjadinya banyak efek samping steroid yang sering ditakutkan oleh semua pihak, kadang kekurangan suatu di satu pihak justru kekurangan dari pihak tersebut bisa menjadi sebuah kelebihan yang tidak terduga oleh kita, seperti sering kita melakukan terapi suatu kelainan dengan memanfaatkan efek samping dari obat tersebut, contohnya minoxidil awalnya adalah obat vasodilatasi untuk penyakit jantung, berikutnya diketahui mempunyai efek samping menumbuhkan rambut, dan saat ini efek sampingnya yang digunakan untuk menumbuh rambut yang digunakan untuk terapi alopesia sampai saat ini.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Formulasi krim ini sangat diperlukan dari ketiga obat atau zat aktif diatas dikarenakan sudah terdapat perubahan paradigma baru terhadap konsep patofisiologi (penyebab acne) hingga manajemen pengobatan. Dari konsep terbaru diketahui bahwa terdapat beberapa factor yang terjadi bersamaan (interaksi antara berbagai variable) yang mencetuskan kejadian jerawat seperti Biofilm, bakteri, racun, dan kejadian dysbiosis dari microbiome. Seluruh proses ini akan mencetuskan berbagai metabolit yang tidak tunggal tetapi secara kolektif akan menyebabkan peradangan atau inflamasi sebagai dasar kejadian timbulnya acne. Oleh karena itu sungguh bijak bilamana terapi yang digunakan sekarang adalah terapi kombinasi, bukan terapi yang bersifat tunggal, karena etiopatogenesis terjadinya Acne adalah multipleks¹⁷⁰⁻¹⁷²

Formulasi krim malam digunakan untuk menjaga kelembaban, menunjang regenerasi dan fungsi kulit sehingga kulit akan tampak cerah. Krim malam juga meningkatkan produksi kolagen sehingga meningkatkan elastisitas dari kulit. Krim malam umumnya terdiri dari bahan-bahan yang tidak dapat terpajan oleh matahari dan menghasilkan sediaan yang lebih kental dan tebal.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Formulasi krim malam ini digunakan sebagai antiinflamasi, antimikroba dan komedolitik yang merupakan komponen utama dalam patogenesis acne yang dibuat dalam bentuk

krim malam sehingga memiliki efek tambahan dalam regenerasi kulit. Melalui invensi ini disamping menghilangkan acne, kulit wajah akan menjadi lebih cerah dan tetap terjaga fungsinya, khususnya sangat penting untuk mencegah Scar yang sangat sulit diterapi dan hasil yang tidak memuaskan sampai saat ini.¹⁷⁰⁻¹⁷²

3.4.3 Ekstrapolasi Efektivitas Campuran Obat Dari Berbagai Jenis Golongan Untuk Pengobatan Akne Vulgaris

Kombinasi Tretinoin, klindamisin, dan deksamethasone secara topical untuk pengobatan akne vulgaris belum memiliki data penelitian yang banyak. Hal ini disebabkan karena kombinasi ketiga jenis obat ini adalah sangat baru dan belum diproduksi secara masal. Oleh karena itu penentuan efektivitas dan keamanan regimen campuran menggunakan system ekstrapolasi, dimana:

- Ekstrapolasi dari Tretinoin berupa: Adapalene yang merupakan retinoid topikal generasi ketiga, tazarotene yang termasuk dalam retinoid topikal resep generasi ketiga
- Ekstrapolasi dari Clindamycine (Antibiotik golongan Makrolide) berupa: doksisisiklin (Antibiotik golongan Makrolide), nadifloxacin (Antibiotik golongan Fluorokuinolon), Lymecycline (Antibiotik golongan Makrolide), minocycline (Antibiotik golongan Makrolide), dan faropenem (Antibiotik golongan betalaktam)
- Ekstrapolasi dari Dexamethasone yang merupakan terapi anti inflamasi golongan steroid berupa: pada dosis tertentu Asam salisilat adalah obat yang digunakan untuk mengatasi masalah kulit yang disebabkan oleh penebalan dan pengerasan kulit (anti-inflamasi)

Data penelitian mengenai tretinoin dan sejenisnya seperti adapalene dan lainnya tercantum dalam table dibawah ini

Study	Study	Intervention	No.	Durat	Primary	Result	Jadad
-------	-------	--------------	-----	-------	---------	--------	-------

	Design		of Subject	ion	Outcome		Score
Eichenfiel d et al. ¹⁷³	Randomized, double blind	Adapalene 0,1% or vehicle daily	1075	12	% patients with 2-point reduction in IGA	Adapalene: 26,3% Vehicle: 17.3%; p<0,001	5
					Reduction in inflammatory count	Adapalene: 16 Vehicle: 12,5; p<0,001	
					Reduction in noninflammatory count	Adapalene: 23 Vehicle: 18; p<0,001	
					Reduction in TLC	Adapalene: 39 Vehicle: 29; p<0,001	
Thielitz et al. ¹⁷⁴	Randomized, single blind	Azelaic acid 15% for 9 mo, Azelaic acid 15% for 3 mo, followed by 6-mo observation, Adapalene 0,1% for 9 mo	55	36	Reduction in inflammatory lesion count, ISGA and LRAGS	No significant difference	3
Iftikhar et al. ¹⁷⁵	Randomized	Adapalene 0,1% vs BPO 4%	220	24	Percent clearance of lesions	No significant difference	3
Weiss et al. ¹⁷⁶	Open label, multicenter	Adapalene 0,1%	551	52	Reduction in TLC, Inflammatory and noninflammatory lesions	>75% reduction in all types of lesions	1
Kawashima et al. ¹⁷⁷	Randomized, investigator blinded	Adapalene 0,1% gel or vehicle	200	12	% Reduction in TLC	Adapalene: 63,2% Vehicle: 36,9% P <0,001	2
Langner et al. ¹⁷⁸	Randomized, investigator blinded	CLNP/BPO gel or adapalene 0,1% gel	130	12	Median % reduction in inflammatory lesions	CLNP/BPO: 82% Adapalene: 55% P < 0,001	3
Eichenfiel d et al. ¹⁷³	Randomized, double blind	Adapalene 0,1% or vehicle daily	1066	12	% patients with 2 point reduction in IGA	Adapalene: 24,1% Vehicle: 16,4%; p<0,001	5
					Reduction in	Adapalene: 13 Vehicle: 12;	

					inflammatory count	p<0,001	
					Reduction in noninflammatory count	Adapalene: 21 Vehicle: 15; p<0,001	
					Reduction in TLC	Adapalene: 34 Vehicle: 26; p<0,001	
Rao et al. ¹⁷⁹	Randomized, single blind	Microsphere adapalene 0,1% gel or conventional adapalene 0,1% gel	175	12	% Reduction in TLC, inflammatory and noninflammatory lesion count	No significant difference	3
Babaeinejad et al. ¹⁸⁰	Randomized, double blind	Adapalene 0,1% gel or BPO 2,5% gel	60	12	Reduction in TLC	Adapalene: 20 BPO: 15,8; p<0,001	5
					Reduction in noninflammatory count	Adapalene: 9,07 BPO: 7,27; p=0,02	
					Reduction in inflammatory count	No significant difference	
Ko et al. ¹⁸¹	Randomized, open label	CLNP/BPO 1%/5% gel or adapalene 0,1% gel	69	12	Reduction in TLC	CLNP/BPO 1%/5% gel: 44,2 Adapalene 0,1% gel: 34; p=0,0258	2
					% Reduction in inflammatory count	CLNP/BPO 1%/5% gel: 28,6 Adapalene 0,1% gel: 18,6; p=0,0165	
					% Reduction in noninflammatory count	No significant difference	
					Reduction in acne severity	No significant difference	
Stein et al. ¹⁸²	Randomized, double blind	A/BPO 0,3% or vehicle daily	286	12	% Patients with IGA of clear or almost clear	A/BPO: 26,1-34,9% Vehicle: 9,1-11,5%; p<0,05	5

						A/BPO: 26,1-34,9% Vehicle: 9,1-11,5%; p<0,05	
					% Reduction in inflammator y count	A/BPO: 24,2-27,1 Vehicle: 8,7-14; p<0,001	
					% Reduction in noninflamm atory count	A/BPO: 33,3-48,1 Vehicle: 14,7-19,6; p<0,001	
Alexis et al. ¹⁸³	Phase III, Randomized, double blind, parallel	A/BPO:0,3%/2,5%, A/BPO 0,1%/2,5%, or Vehicle: daily	503	12	% Patients with IGA of clear or almost clear	A/BPO: 32% Vehicle: 7%; p<0,001	5
					% Reduction in inflammator y count	A/BPO: 62,1-63,7% Vehicle: 28,7-45%; p<0,001	
					% Reduction in noninflamm atory count	A/BPO: 61,1-63,6% Vehicle: 32,9-34%; p<0,05	
Stein Gold et al. ⁵⁵	Randomized, double blind, parallel	A/BPO:0,3%/2,5%, A/BPO 0,1%/2,5%, or Vehicle: daily	503	12	% Patients with IGA of clear or almost clear	A/BPO: 33,7% Vehicle: 11%; p<0,001	5
					% Reduction in inflammator y count	A/BPO: 27 Vehicle: 14,4; p<0,001	
					% Reduction in noninflamm atory count	A/BPO: 40,2 Vehicle: 18,5; p<0,001	
Weiss et al. ¹⁸⁴	Randomized, double blind, parallel	A/BPO:0,3%/2,5%, A/BPO 0,1%/2,5%, or Vehicle: daily	252	12	% Patients with IGA of clear or almost clear	A/BPO: 31,9% Vehicle: 11,8%; p=0,029	5
					%	A/BPO: 35,2%	

					Reduction in inflammatory count	Vehicle: 15,5%; p<0,001	
					% Reduction in noninflammatory count	A/BPO: 45,6%; Vehicle: 17,3%; p<0,001	
Gold et al. ¹⁸⁵	Randomized, double blind, parallel	Doxycycline + either A/BPO 0,1%/2,5% or vehicle daily	459	12	% Reduction in TLC	A/BPO: 64%; Vehicle: 41%; p<0,001	4
Fleischer et al. ¹⁸⁶	Randomized, double blind	Dapsone gel + either A/BPO 0,1%/2,5% or vehicle daily	301	12	% Reduction in inflammatory count	No statistical difference between three treatment arms	5
Gold et al. ¹⁸⁷	Randomized, double blind, parallel	A/BPO 0,1%/2,5%, Adapalene 0,1%, BPO 2,5% or vehicle daily	1668	12	% Patients with IGA of clear or almost clear	A/BPO: 30,1%; Adapalene: 19,8%; BPO: 22,2%; Vehicle: 11,3%; p<0,05	3
					% Reduction in inflammatory count	A/BPO: 61,2%; Adapalene: 50%; BPO: 55,6%; Vehicle: 34,3%; p<0,05	
					% Reduction in noninflammatory count	A/BPO: 63,8%; Vehicle: 49,1%; BPO: 44,1%; Vehicle: 29,5%; p<0,05	
Tan et al. ¹⁸⁸	Randomized, investigator blinded	Doxycycline + A/BPO 0,1%/2,5% or oral isotretinoin	266	20	% Reduction in facial nodules	Doxycycline + A/BPO: 88,7%; Isotretinoin: 95,6%; p<0,01	3
					% Reduction in papules /pustules	Doxycycline + A/BPO: 79,6%; Isotretinoin: 95,2%; p<0,01	
					% Reduction in comedones	Doxycycline + A/BPO: 75,9%; Isotretinoin: 92,3%; p<0,01	
					% Reduction in TLC	Doxycycline + A/BPO: 78,2%; Isotretinoin: 92,9%; p<0,01	

					% Patients with 2 grade IGA improvement	Doxycycline + A/BPO: 73,7% Isotretinoin: 90,2%; p<0,01	
Tagigawa et al. ¹⁸⁹	Randomized, parallel	Adapalene 0,1% + nadifloxacin 1% or adapalene 0,1%	184	12	% Reduction in inflammatory lesions	Adapalene + nadifloxacin: 66% Adapalene: 51%; p=0,0056	3
Hayashi and Kawashima ¹⁹⁰	Randomized, open label, parallel	Adapalene 0,1%, faropenem switched to adapalene 0,1%, or adapalene 0,1% + faropenem	160	4	% Reduction in inflammatory count	Adapalene: 44,5% Switch therapy: 46,7% Combination: 63,6%; p<0,05	3
Tan et al. ¹⁹¹	Randomized, double blind	(Doxycycline + A/BPO 0,1%) + A/BPO 0,1%/2,5% or (doxycycline + vehicle) + vehicle	243	36	% Patients with IGA of clear or almost clear	(Doxycycline + A/BPO + A/BPO: 50% (Doxycycline + vehicle) + vehicle: 25%; p<0,05	4
Kobayasahi et al. ¹⁹²	Randomized	Adapalene 0,1% + nadifloxacin 1% or adapalene 0,1%	50	8	% Reduction in inflammatory count	Adapalene + nadifloxacin: 53% Adapalene: 30%; p=0,011	3
Dreno et al. ¹⁹³	Randomized, double blind	Lymecycline + A/BPO 0,1%/2,5% or lymecycline + vehicle	378	12	% Reduction in TLC	Lymecycline + A/BPO: 74,1% Lymecycline + vehicle: 56,8%; p<0,001	5
Zouboulis et al. ¹⁹⁴	Randomized, double blind	C/BPO 1%/5% with hydrating excipients or A/BPO 0,1%/2,5%	382	12	% Reduction in inflammatory count	No significant differences	2
Nicklas et al. ¹⁹⁵	Randomized, single blind	Photodynamic therapy vs doxycycline 100mg plus adapalene 0,1% gel	46	12	Reduction in acne lesions	No significant differences	3
Ghosh et al. ¹⁹⁶	Randomized, open label	Nadifloxacin/BPO 1%/2,5% or A/BPO 0,1%/2,5%	38	12	Reduction in TLC	A/BPO: 94,9% Nadifloxacin/BPO: 83,2%; P<0,05	3
Jawade et	Randomi	A/BPO	132	12	IGA	A/BPO: 37,2%,	3

al. ¹⁹⁷	zed, investigator blinded	0,1%/2,5%, adapalene 0,1% or BPO 2,5%			success of clear or almost clear	Adapalene: 23,3% BPO 19,4%; P<0,05	
					Reduction in TLC	A/BPO: 75,4%, Adapalene: 60,5% BPO: 59,2%; P=0,0002	
					Reduction in inflammatory lesions	A/BPO: 75,9%, Adapalene: 58,6% BPO: 53,4%; P=0,008	
					Reduction in noninflammatory lesions	A/BPO: 74,8%, Adapalene: 61,0% BPO: 57,6%; P=0,001	
Shwetha et al. ¹⁹⁸	Randomized	Clindamycin/adapalene 1%/0,1% vs Clindamycin/BPO 1%/2,5%	120	12	Reduction in TLC	Clindamycin/adapalene: 0,7 Clindamycin/BPO: 0,51; p<0,001	3
					Reduction in inflammatory lesions	Clindamycin/adapalene: 0,68 Clindamycin/BPO: 0,49; p<0,001	
					Reduction in noninflammatory lesions	Clindamycin/adapalene: 0,77 Clindamycin/BPO: 0,57; p<0,001	
Prasad et al. ¹⁹⁹	Randomized, open label	Nano-emulsion adapalene/CLNP 0,1%/1% or conventional formulation adapalene/CLNP 0,1%/1%	209	12	% Reduction in TLC	Nano-emulsion adapalene/CLNP : 79,7% conventional formulation adapalene/CLNP : 62,7%; P<0,001	3
					% Reduction in inflammatory count	Nano-emulsion adapalene/CLNP : 88,7% conventional formulation adapalene/CLNP : 71,7=4%; P<0,001	
					% Reduction	Nano-emulsion adapalene/CLNP	

					in noninflammatory count	: 74,9% conventional formulation adapalene/CLNP : 58,4%; P<0,001	
Poulin et al. ²⁰⁰	Randomized, double blind	Doxycycline + A/BPO 0,1%/2,5% or doxycycline + vehicle	243	24	% Reduction in inflammatory count	Doxycycline + A/BPO: 78,9% Vehicle: 45,8%; P<0,001	4
					% Reduction in noninflammatory count	Doxycycline + A/BPO: 78,0% Vehicle: 43,4%; P<0,001	
					% Patients with IGA of clear or almost clear	Doxycycline + A/BPO: 70,7% Vehicle: 34,2%; P<0,001	
Gollnick et al. ²⁰¹	Randomized, double blind	A/BPO 0,1%/2,5%, adapalene 0,1%, BPO 2,5%, or vehicle	1670	12	% Patients with 2-point reduction in IGA	A/BPO: 75%, Adapalene: 62,5% BPO:58,5% Vehicle: 52,6%; P<0,0001	4
					% Reduction in inflammatory count	A/BPO: 70,3%, Adapalene: 57,1% BPO:61,9% Vehicle: 45,5%; P<0,0001	
					% Reduction in noninflammatory count	A/BPO: 62,2%, Adapalene: 50,4% BPO:48,8% Vehicle: 36,7%; P<0,0001	
					% Reduction in TLC	A/BPO: 65,4%, Adapalene: 52,3% BPO: 48,2% Vehicle: 37,1%; P<0,0001	
Zakaria et al. ²⁰²	Open clinical trial	Tazarotene 0,1%	67	12	Complete remission	Tazarotene: 53,5%	0
Feldman et al. ²⁰³	Randomized, double blind,	Tazarotene 0,1% foam or vehicle daily	744	12	Patients with 2-point reduction in ISGA	Tazarotene: 32,2% Vehicle: 18,2%; P<0,001	5

	parallel, vehicle controlled						
					Patients with ISGA Of clear or almost clear	Tazarotene: 27,6% Vehicle: 13,3%; P<0,001	
					Reduction in inflammatory count	Tazarotene: 17,8 Vehicle: 14,7; P<0,001	
					Reduction in noninflammatory count	Tazarotene: 25,6 Vehicle: 18,2 P<0,001	
					Reduction in TLC	Tazarotene: 43,3 Vehicle: 32,9; P<0,001	
Tanghetti et al	Randomized, single-blind, parallel, vehicle controlled	Dapsone 5% + tazarotene 0.1% or tazarotene 0.1%	171	12	Reduction in inflammatory count	No significant difference	3
Dhawan and Gwazdauskas ²⁰⁴	Randomized, single-blind	Tazarotene 0.1% + either CLNP/BPO 1.2%/5% or CLNP/BPO 1.2%/2.5%	40	12	% Reduction in TLC, inflammatory count and noninflammatory count	No significant difference	3
Eichenfield et al. ²⁰⁵	Phase IV, open-label, multi-center	TGM 0.04% or TGM 0.1%	544	12	Mean mGAGS	TGM 0.1%: 4.7 TGM 0.04%: 4.2	Eichenfield et al. [39]
Trifu et al. ²⁰⁶	Randomized, double-blind	CB-03-01 1% cream or tretinoin 0.05% cream or placebo	77	8	% Reduction in TLC	No significant difference between tretinoin and CB-03-01 or placebo	Trifu et al. [40]
					% Reduction in inflammatory count	CB-03-01: 54% Tretinoin: 35%; <i>p</i> <0.05	

					Reduction in ASI	No significant difference between tretinoin and CB-03-01 or placebo	
					Change in IGA	No significant difference between tretinoin and CB-03-01 or placebo	
Draelos et al. ²⁰⁷	Randomized, double-blind	OTC BPO 5.5% with lipohydroxyl acid + tretinoin 0.025% Or clindamycin 1% + BPO 5% + tretinoin 0.025%	66	12	Lesion count and skin appearance	No significant difference between groups	3
Jarratt and Brundage ²⁰⁸	Randomized, double-blind	CT 1.2%/0.025%, clindamycin 1.2%, tretinoin 0.025%, or vehicle	1656	12	Reduction in TLC	CT: 38.7 Clindamycin: 34 Tretinoin: 36 Vehicle: 28.1; <i>p</i> <0.05	5
					Reduction in inflammatory count	CT: 15.5 Clindamycin: 14.5 Tretinoin: 13.9 Vehicle: 11.1; <i>p</i> <0.05	
					Reduction in noninflammatory count	CT: 23.2 Clindamycin: 19.5 Tretinoin: 22.1 Vehicle: 17.0; <i>p</i> <0.05	
					% Patients with 2-point reduction in ISGA	CT: 36.3% Clindamycin: 26.6% Tretinoin: 26.1% Vehicle: 20.2%; <i>p</i> <0.001	
Pariser et al. ²⁰⁹	Randomized, investigator-blind	TGM pump 0.04% + 5% BPO morning/morning or morning/evening	240	12	Reduction in TLC	No significant difference	2
Zeichner et	Randomi	CT	40	12	PGA of	No significant	1

al. ²¹⁰	zed, single-blind	0.1.2%/0.025% with BPO 6% or non-medicated cleanser			clear or almost clear	difference	
Babayeva et al. ²¹¹	Randomized, single-blind	Salicylic acid/CLNP 3%/1% or tretinoin/CLNP 0.05%/1%	46	12	% Reduction in TLC, inflammatory and noninflammatory count	No significant difference	2
Kircik ²¹²	Randomized, investigator-blind	C/BPO 1%/5% plus tretinoin 0.04% or CLNP/tretinoin 1.2%/0.025% plus BPO 5% wash	147	12	% Reduction in inflammatory lesion count	No significant difference	2
NilFroushzadeh et al. ²¹³	Randomized, single-blind	CT 1%/0.025%, clindamycin 1% + salicylic acid 2%, or clindamycin 1%	42	12	% Reduction in TLC	No difference between combination therapies Clindamycin + salicylic acid: 78% Clindamycin: 56%	2
					% Reduction in ASI	No difference between combination therapies Clindamycin + salicylic acid: 81.8% Clindamycin: 37.87%	
Jackson et al. ²¹⁴	Randomized, investigator-blind	CLNP/BPO 1%/5% gel or CLNP/tretinoin 1.2%/0.025% gel	54	16	Change in <i>P. acnes</i> colonies	CLNP/BPO: 1.84 CLNP/tretinoin: 0.78; <i>p</i> =0.0030	2
					Change in TLC, inflammatory, noninflammatory lesions, IGA and overall disease	No significant difference	

					severity		
Zaenglein et al. ²¹⁵	Phase IV, open-label, single-arm	Minocycline HCL + CT 1.2%/0.025%	97	12	% Patient with 1-grade IGA improvement	Minocycline + CT: 89%; <i>P</i> <0.011	1
					% Patient with 1-grade improvement in GAIS	Minocycline + CT: 96%; <i>P</i> <0.001	
					% Reduction in inflammatory count	Minocycline + CT: 62%; <i>P</i> <0.001	
					% Reduction in noninflammatory count	Minocycline + CT: 49%; <i>P</i> <0.001	
					% Reduction in TLC	Minocycline + CT: 57%; <i>P</i> <0.001	
Thiboutot et al. ²¹⁶	Phase IIIb, randomized, evaluator-blinded, parallel	Adapalene 0.3% or tazarotene 0.1% daily	172	12	Reduction in TLC	No significant difference	2
Gold et al. ²¹⁷	Phase IV, randomized, evaluator-blinded, parallel	Adapalene 0.1% daily for 12 wk or adapalene 0.1% for 6 wk + tazarotene 0.1% for 6 wk	201	12	Reduction in TLC	Adapalene was noninferior to tazarotene (LCL -11.25)	1
Pariser et al. ²¹⁸	Phase IV, randomized, evaluator-blinded, parallel	Adapalene 0.1% or tazarotene 0.1% daily	202	12	Reduction in TLC	Adapalene was noninferior to tazarotene (LCL -9.25)	2
Tanghetti et al. ⁶⁰	Randomized, investigator-blind	Adapalene 0.1% or tazarotene 0.1%	180	16	Reduction in noninflammatory count	No significant difference	2
Maiti et al.	Randomi	Tazarotene 0.1%	60	4	Reduction	Tazarotene +	3

219	zed, open-label	+ clindamycin 1% or adapalene 0.1% + clindamycin 1%			in TLC	clindamycin: 17.54 Adapalene + clindamycin: 11.03; $p=0.007$	
Tirado-Sanchez et al. 220	Randomized, double-blinded	Tretinoin 0.05%, adapalene 0.3%, adapalene 0.1%, or vehicle	171	12	% Reduction in TLC	Tretinoin 0.05%: 76.7% Adapalene 0.3%: 66.4% Adapalene 0.1%: 57.8% Vehicle: 21.8%; $p<0.001$	3
Kircik 221	Randomized, investigator-blind	TGM 0.04% pump vs tazarotene 0.05%	40	12	Reduction in inflammatory count, noninflammatory count, IGA, and TLC	No significant difference	1

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Patofisiologi terjadinya akne vulgaris telah bergeser dari pemahaman konvensional menjadi pemahaman modern, dimana yang awalnya akne vulgaris dianggap sebagai masalah kebersihan diri saja dan pengobatan dengan antibiotic sudah dapat mengendalikan bakteri penyebab akne vulgaris menjadi sebuah pemahaman bahwa akne vulgaris ternyata disebabkan oleh berbagai factor yang cukup banyak, rumit, serta saling berkesinambungan dalam terjadinya suatu penyakit. Pemahaman yang semakin maju ini mendorong dokter untuk terus berinovasi dalam melakukan pengobatan guna mendapatkan hasil luaran yang terbaik dan mencegah terjadinya rekurensi jerawat. Berbagai regimen pengobatan telah dikembangkan mulai dari terapi tunggal hingga kombinasi, yang terdiri dari obat golongan retinoid, antioksidan, antibiotic, dan steroid. Penelusuran literatur ini membahas mengenai pentingnya kombinasi krim anti jerawat guna mendapatkan hasil yang maksimal secara klinis. Dari hasil penelusuran literature diketahui bahwa penggunaan tretinoin baik tunggal maupun

kombinasi memiliki hasil yang cukup baik dalam pengobatan akne vulgaris, tetapi penggunaan kombinasi dengan antibiotic seperti klindamisin akan menambahkan efektivitas pengobatan akne vulgaris. Disisi lain, kombinasi ini dapat mengurangi kemungkinan terjadinya resistensi antibiotic. Pedoman Praktik Klinis di Indonesia untuk pengobatan akne vulgaris derajat berat, masih berpegangan pada penggunaan steroid intralesi. Diketahui bahwa penggunaan steroid intralesi akan berdampak terhadap berbagai efek samping, Penggunaan deksamethasone secara topical dirasakan cukup bijaksana dikarenakan efek sistematik yang hamper nol, efek local yang sangat baik, dan efektivitas yang baik. Akhir penelusuran literatur, diketahui bahwa, krim kombinasi Tretinoin, Klindamisin, dan Dexamethasone Topikal untuk Terapi Akne Vulgaris dirasakan cukup efektif baik dari segi klinis, bukti ilmiah, dan patofisiologi modern

Ucapan Terima Kasih (*Acknowledgement*)

Terimakasih kami haturkan kepada seluruh tim peneliti yang terdiri dari berbagai institusi seperti Universitas Tarumanagara dan Sukma Cliniq.

Informed Consent

Tidak dibutuhkan

Ethical Clearance

Tidak Dibutuhkan

Conflit of Interest

Seluruh penulis mendeklarasikan tidak adanya konflik kepentingan dalam pembentukan jurnal ini

REFERENSI

1. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* [Internet]. 2001 Mar 1;34(1):29–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s007950100002>
2. Cunliffe WJ. The Sebaceous Gland and Acne – 40 Years On. *Dermatology* [Internet]. 1998;196(1):9–15. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/17859>
3. Gollnick HPM, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and Pathogenesis Related Treatment of Acne. *J Dermatol* [Internet]. 1991 Sep;18(9):489–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.1991.tb03122.x>
4. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1995 May;32(5):S31–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962295904182>
5. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and Future of Systemic Acne Treatment. *Dermatology* [Internet]. 2003;206(1):37–53. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/67821>
6. Jappe U. Pathological Mechanisms of Acne with Special Emphasis on Propionibacterium acnes and Related Therapy. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2003 Jul 1;83(4):241–8. Available from: <https://medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.1080/00015550310016463>
7. Hoeffler U. Enzymatic and hemolytic properties of Propionibacterium acnes and related bacteria. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1977 Dec;6(6):555–8. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.6.6.555-558.1977>
8. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Ringoir S, Vogelaers D. Immunomodulating effects of antibiotics: Literature review. *Infection* [Internet]. 1996 Jul;24(4):275–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01743360>
9. INGHAM E, HOLLAND KT, GOWLAND G, CUNLIFFE WJ. Purification and Partial Characterization of an Acid Phosphatase (EC 3.1.3.2) Produced by Propionibacterium acnes. *Microbiology* [Internet]. 1980 May 1;118(1):59–65. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/00221287-118-1-59>
10. Puhvel SM, Reisner RM. The Production of Hyaluronidase (Hyaluronate Lyase) by Corynebacterium Acnes. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1972 Feb;58(2):66–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15480972>
11. Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Classic diseases revisited: Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J* [Internet]. 1999 Jun 1;75(884):328–31. Available from: <https://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pgmj.75.884.328>
12. Thomsen RJ. Topical clindamycin

- treatment of acne. Clinical, surface lipid composition, and quantitative surface microbiology response. *Arch Dermatol* [Internet]. 1980 Sep 1;116(9):1031–4. Available from: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/archderm.116.9.1031>
13. Holland KT, Aldana O, Bojar RA, Cunliffe WJ, Eady EA, Holland DB, et al. *Propionibacterium acnes* and Acne. *Dermatology* [Internet]. 1998;196(1):67–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/17870>
 14. Farrar MD, Ingham E, Holland KT. Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: molecular cloning, overexpression and purification of a *Propionibacterium acnes* GroEL and DnaK homologue. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2000 Oct;191(2):183–6. Available from: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09337.x>
 15. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol* [Internet]. 2004 Mar;150(3):421–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2004.05762.x>
 16. Webster GF, Leyden JJ, McGinley KJ, McArthur WP. Suppression of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor production in *Propionibacterium acnes* by subminimal inhibitory concentrations of tetracycline, ampicillin, minocycline, and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1982 May;21(5):770–2. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.21.5.770>
 17. Brown SK, Shalita AR. *Acne vulgaris*. *Lancet* [Internet]. 1998 Jun;351(9119):1871–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698010460>
 18. Firmansyah Y, Elizabeth J, Tan ST. Skin manifestation in COVID-19 infection: a thousand appearances (immune response perspective). *Int J Res Dermatology* [Internet]. 2020 Oct 22;6(6):776. Available from: <https://www.ijord.com/index.php/ijord/article/view/1104>
 19. Firmansyah Y, Tan ST, Elizabeth J, Lauren C. Literature review: manifestation of skin lesion on COVID-19. *Int J Res Dermatology* [Internet]. 2021 Feb 22;7(2):327. Available from: <https://www.ijord.com/index.php/ijord/article/view/1218>
 20. Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland KT. *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne; *P. acnes* has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 Feb;146(2):202–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2002.04602.x>
 21. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory Events Are Involved in Acne Lesion Initiation. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2003 Jul;121(1):20–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15303262>
 22. NORRIS JFB, CUNLIFFE WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* [Internet]. 1988 May;118(5):651–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02566.x>
 23. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting Edge: All- trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function. *J Immunol* [Internet]. 2005 Mar 1;174(5):2467–70. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.174.5.2467>
 24. Webster GF, Leyden JJ, Tsai C-C, Baehni P, McArthur WP. Polymorphonuclear Leukocyte Lysosomal Release in Response

- to Propionibacterium acne in Vitro and its Enhancement by Sera from Inflammatory Acne Patients. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1980 Jun;74(6):398–401. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15458087>
25. Webster GF, Kligman AM. A Method for the Assay of Inflammatory Mediators in Follicular Casts. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1979 Oct;73(4):266–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15456052>
 26. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effect of Antibiotics on the Generation of Reactive Oxygen Species. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1986 Apr;86(4):449–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X86904902>
 27. Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, Niwa Y. Suppressive Effects of Linoleic Acid on Neutrophil Oxygen Metabolism and Phagocytosis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1990 Sep;95(3):271–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X90901697>
 28. WEBSTER GF, MCGINLEY KJ, LEYDEN JJ. Inhibition of lipase production in Propionibacterium acnes by sub-minimal-inhibitory concentrations of tetracycline and erythromycin. *Br J Dermatol* [Internet]. 1981 Apr;104(4):453–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1981.tb15317.x>
 29. Akamatsu H, Kurokawa I, Nishijima S, Asada Y. Inhibition of Neutrophil Chemotactic Factor Production in Comedonal Bacteria by Subminimal Inhibitory Concentrations of Erythromycin. *Dermatology* [Internet]. 1992;185(1):41–3. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/247401>
 30. Camisa C, Eisenstat B, Ragaz A, Weissmann G. The effects of retinoids on neutrophil functions in vitro. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1982 Apr;6(4):620–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962282700519>
 31. Massey A, Mowbray JF, Noble WC. Complement activation by Corynebacterium acnes. *Br J Dermatol* [Internet]. 1978 May;98(5):583–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1978.tb01947.x>
 32. Webster GF, Leyden JJ, Norman ME, Nilsson UR. Complement activation in acne vulgaris: in vitro studies with Propionibacterium acnes and Propionibacterium granulosum. *Infect Immun* [Internet]. 1978 Nov;22(2):523–9. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.22.2.523-529.1978>
 33. Millikan LE. The Rationale for Using a Topical Retinoid for Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2003;4(2):75–80. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00128071-200304020-00001>
 34. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby C. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2001 Dec;15:5–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.0926-9959.2001.00006.x>
 35. Gille J, Paxton LL, Lawley TJ, Caughman SW, Swerlick RA. Retinoic acid inhibits the regulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 by cultured dermal microvascular endothelial cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1997 Feb 1;99(3):492–500. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/119184>
 36. Fumarulo R, Conese M, Riccardi S, Giordano D, Montemurro P, Colucci M, et al. Retinoids inhibit the respiratory burst and degranulation of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Agents Actions* [Internet]. 1991 Nov;34(3–4):339–

44. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/BF01988726>
37. Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997 Jun;36(6):S96–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962297700501>
38. Choi J-Y, Piao MS, Lee J-B, Oh JS, Kim I-G, Lee S-C. Propionibacterium acnes Stimulates Pro-Matrix Metalloproteinase-2 Expression through Tumor Necrosis Factor- α in Human Dermal Fibroblasts. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2008 Apr;128(4):846–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15338252>
39. Firmansyah Y, Haryanto I. Psycho-Socio-Juridic Review Of Lockdown And Work From Home Policies On Psychological Symptoms In Productive Groups And Strategic Solutions Of National Economy. *Ganaya J Ilmu Sos dan Hum* [Internet]. 2021 Sep 10;4(2):531–51. Available from: <http://jayapanguspress.penerbit.org/index.php/ganaya/article/view/1347>
40. Firmansyah Y, Haryanto I. Vaccines Are Not Evenly Distributed? Threats To Human Rights And Herd Immunity. *Ganaya J Ilmu Sos dan Hum* [Internet]. 2021 Sep 10;4(2):385–99. Available from: <https://jayapanguspress.penerbit.org/index.php/ganaya/article/view/1348>
41. Firmansyah Y, Haryanto I. Dua Sisi Gelap Covid-19 : Dilematis Antara Keterbukaan Data Identitas Penderita Covid-19 Dan Transparansi Data Publik Dalam Rangka Menekan Stigmatisasi. *Metta J Ilmu Multidisiplin* [Internet]. 2021 Aug 26;1(2):73–85. Available from: <https://jayapanguspress.penerbit.org/index.php/metta/article/view/1349>
42. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009 May;60(5):S1–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962209000826>
43. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2016 Sep;30(9):1480–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13675>
44. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne - an evidence-based overview. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2008 Dec;6(12):1023–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x>
45. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2015 Jun;29:3–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13190>
46. Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, Nemeth S, Hamilton T, Sachs D, et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2008 Apr;58(4):603–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962207025431>
47. Lee WJ, Jung HJ, Lim HJ, Jang YH, Lee S-J, Kim DW. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2013 May;27(5):643–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2011.04330.x>
48. Thielitz A, Helmdach M, Ropke E-M,

- Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* [Internet]. 2001 Jul;145(1):19–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2001.04276.x>
49. Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* [Internet]. 2007 Jun;16(6):500–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2007.00552.x>
 50. Thielitz A, Gollnick H. Topical Retinoids in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2008;9(6):369–81. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/0128071-200809060-00003>
 51. Yeh L, Bonati L, Silverberg N. Topical retinoids for acne. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2016 Jun;35(2):50–6. Available from: http://scmsjournal.com/article/buy_now/?id=338
 52. GRIFFITHS CEM, FINKEL LJ, TKANFAGLIA MG, HAMILTON TA, VOORHEES JJ. An in vivo experimental model for effects of topical retinoic acid in human skin. *Br J Dermatol* [Internet]. 1993 Oct;129(4):389–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03163.x>
 53. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, Flores J, Herndon JH, Kanof NB, et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: A multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 Feb;54(2):242–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962204038368>
 54. Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M, et al. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. *Cutis* [Internet]. 2005 Aug;76(2):145–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16209161>
 55. Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3 %/Benzoyl Peroxide 2.5 % Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2016 Jun 5;17(3):293–303. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-016-0178-4>
 56. Fabbrocini G, Annunziata MC, D’Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2010;2010:1–13. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/drpr/2010/893080/>
 57. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2017 Sep 5;7(3):293–304. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-017-0185-2>
 58. Pandya AG, Guevara IL. DISORDERS OF HYPERPIGMENTATION. *Dermatol Clin* [Internet]. 2000 Jan;18(1):91–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863505701509>
 59. Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis* [Internet]. 2006 Jan;77(1):45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475496>

60. Tanghetti E, Dhawan S, Green L, Del Rosso J, Draelos Z, Leyden J, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2010 May;9(5):549–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480800>
61. GRIFFITHS CEM, FINKEL LJ, DITRE CM, HAMILTON TA, ELLIS CN, VOORHEES JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 1993 Oct;129(4):415–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03169.x>
62. Jacyk WK, Mpofu P. Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients. *Cutis* [Internet]. 2001 Oct;68(4 Suppl):48–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11845948>
63. Bulengo-Ransby SM, Griffiths C, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN, et al. Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Therapy for Hyperpigmented Lesions Caused by Inflammation of the Skin in Black Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 May 20;328(20):1438–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199305203282002>
64. Leyden JJ, Shalita A, Thiboutot D, Washenik K, Webster G. Topical retinoids in inflammatory acne: A retrospective, investigator-blinded, vehicle-controlled, photographic assessment. *Clin Ther* [Internet]. 2005 Feb;27(2):216–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291805000287>
65. Shalita A, Weiss J., Chalker D., Ellis C., Greenspan A, Katz H., et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1996 Mar;34(3):482–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962296904430>
66. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Mar;170(3):557–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12706>
67. Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis* [Internet]. 2001 Jun;67(6 Suppl):4–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11499329>
68. Webster GF, Guenther L, Poulin YP, Solomon BA, Loven K, Lee J. A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 2002 Feb;69(2 Suppl):4–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095066>
69. Callender VD, Preston N, Osborn C, Johnson L, Gottschalk RW. A Meta-analysis to Investigate the Relation Between Fitzpatrick Skin Types and Tolerability of Adapalene-Benzoyl Peroxide Topical Gel in Subjects with Mild or Moderate Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2010 Aug;3(8):15–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877537>
70. Dunlap, Baker, Plott, Verschoore. Adapalene 0.1% gel has low skin irritation potential even when applied immediately after washing. *Br J Dermatol* [Internet].

- 1998 Sep 11;139(s52):23–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.1998.1390s2023.x>
71. Bécherel P-A, Mossalayi Md, Goff L, Francès C, Chosidow O, Debré P, et al. Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* [Internet]. 1994 Dec;344(8936):1570–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673694903778>
 72. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2006 Dec;1(4):327–48. Available from: <http://www.atypon-link.com/DMP/doi/abs/10.2147/ciia.2006.1.4.327>
 73. Fore-Pfliger J. The Epidermal Skin Barrier: Implications for the Wound Care Practitioner, Part I. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2004 Oct;17(8):417–25. Available from: <http://journals.lww.com/00129334-200410000-00011>
 74. Kim B. The mechanism of retinol-induced irritation and its application to anti-irritant development. *Toxicol Lett* [Internet]. 2003 Dec 15;146(1):65–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427403003400>
 75. Culp L, Moradi Tuchayi S, Alinia H, Feldman SR. Tolerability of Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2015 Nov 18;19(6):530–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475415591117>
 76. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* [Internet]. 2006 Sep;19(5):272–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2006.00084.x>
 77. Leyden J, Grove G, Zerweck C. Facial tolerability of topical retinoid therapy. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 3(6):641–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624747>
 78. Bershad S, Singer GK, Parente JE, Tan M-H, Sherer DW, Persaud AN, et al. Successful Treatment of Acne Vulgaris Using a New Method. *Arch Dermatol* [Internet]. 2002 Apr 1;138(4). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.138.4.481>
 79. Levin J. The Relationship of Proper Skin Cleansing to Pathophysiology, Clinical Benefits, and the Concomitant Use of Prescription Topical Therapies in Patients with Acne Vulgaris. *Dermatol Clin* [Internet]. 2016 Apr;34(2):133–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863515001400>
 80. Tan JKL, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 Mar;44(3):439–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962201006806>
 81. Green J, Sinclair RD. RESEARCH REPORT Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2001 May;42(2):98–101. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-0960.2001.00489.x>
 82. Pomerantz H, Weinstock MA. Predictors of local adverse effects caused by topical tretinoin cream 0.1% in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Sep 23;171(3):642–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12987>
 83. Thiboutot D, Dréno B, Layton A. Acne counseling to improve adherence. *Cutis* [Internet]. 2008 Jan;81(1):81–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18306854>

84. Thiboutot D, Dreno B, Gollnick H, Bettoli V, Kang S, Leyden JJ, et al. A call to limit antibiotic use in acne. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2013 Dec;12(12):1331–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24301232>
85. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Kang S, Leyden JJ, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatology* [Internet]. 2014 May;24(3):330–4. Available from: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/ejd.2014.2309>
86. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of Acne. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2003 Jul;49(1):S1–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962203015639>
87. HEGEMANN L, TOSO SM, KITAY K, WEBSTER CF. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol* [Internet]. 1994 May;130(5):569–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1994.tb13101.x>
88. BOJAR RA, CUNLIFFE WJ, HOLLAND KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 Jul 29;132(2):204–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1995.tb05014.x>
89. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 May;74(5):945–973.e33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215026146>
90. Haider A. Treatment of Acne Vulgaris. *JAMA* [Internet]. 2004 Aug 11;292(6):726. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.6.726>
91. Guay DR. Topical clindamycin in the management of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2007 Oct 11;8(15):2625–64. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.8.15.2625>
92. Guay D. Update on clindamycin in the management of bacterial, fungal and protozoal infections. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2007 Oct 10;8(14):2401–44. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.8.14.2401>
93. Akamatsu H, Nishijima S, Takahashi M, Ushijima T, Asada Y. Effects of Subminimal Inhibitory Concentrations of Erythromycin, Tetracycline, Clindamycin, and Minocycline on the Neutrophil Chemotactic Factor Production in *Propionibacterium acnes* Biotypes 1–5. *J Dermatol* [Internet]. 1991 May;18(5):247–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.1991.tb03077.x>
94. Leyden JJ, McGinley K, Mills OH, Kligman AM. Topical antibiotics and topical antimicrobial agents in acne therapy. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* [Internet]. 1980;Suppl 89:75–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6451130>
95. Amr S, Brown MB, Martin GP, Forbes B. Activation of clindamycin phosphate by human skin. *J Appl Microbiol*. 2001;90(4):550–4.
96. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller YW, et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1997 May;41(5):1162–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145>

97. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* [Internet]. 2006 Oct;12(5–6):207–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996406000540>
98. EADY EA, COVE JH, HOLLAND KT, CUNLIFFE WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* [Internet]. 1989 Jul;121(1):51–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1989.tb01399.x>
99. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* [Internet]. 2003 Mar;148(3):467–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2003.05067.x>
100. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* [Internet]. 2005 Aug;153(2):395–403. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2005.06614.x>
101. Gans E, Kligman A. Comparative efficacy of clindamycin and benzoyl peroxide for in vivo suppression of *Propionibacterium acnes*. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2002 Jan 12;13(3):107–10. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630260199451>
102. Leyden J, Levy S. The development of antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. *Cutis* [Internet]. 2001 Feb;67(2 Suppl):21–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236211>
103. Nishijima S, Akamatsu H, Akamatsu M, Kurokawa I, Asada Y. The Antibiotic Susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* Isolated from Acne. *J Dermatol* [Internet]. 1994 Mar;21(3):166–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.1994.tb01715.x>
104. HARKAWAY KS, MCGINLEY KJ, FOGLIA AN, LEE W-L, FRIED F, SHALITA AR, et al. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 Jun 28;126(6):586–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00104.x>
105. Franz TJ. On the bioavailability of topical formulations of clindamycin hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1983 Jul;9(1):66–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962283701088>
106. Krautheim A, Gollnick H. Transdermal Penetration of Topical Drugs Used in the Treatment of Acne. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2003;42(14):1287–304. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200342140-00005>
107. van Hoogdalem EJ, Baven TLM, Spiegel-Melsen I, Terpstra IJ. Transdermal absorption of clindamycin and tretinoin from topically applied anti-acne formulations in man. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. 1998 Dec;19(9):563–9. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1099-081X\(199812\)19:9%3C563::AID-BDD134%3E3.0.CO;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1099-081X(199812)19:9%3C563::AID-BDD134%3E3.0.CO;2-E)
108. Leyden JJ, McGinley K, Mills OH, Kligman AM. Topical antibiotics and topical antimicrobial agents in acne therapy. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* [Internet]. 1980;Suppl 89:75–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6451130>
109. Chassard D, Kanis R, Namour F, Evène E, Ntssikoussalabongui B, Schmitz V. A single centre, open-label, cross-over study of pharmacokinetics comparing topical

- zinc/clindamycin gel (Zindaclin®) and topical clindamycin lotion (Dalacin® T) in subjects with mild to moderate acne. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2006 Jan 12;17(3):154–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630600727115>
110. Shalita AR, Myers JA, Krochmal L, Yaroshinsky A, Clindamycin Foam Study Group. The safety and efficacy of clindamycin phosphate foam 1% versus clindamycin phosphate topical gel 1% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 4(1):48–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15696985>
 111. Siegle RJ, Fekety R, Sarbone PD, Finch RN, Deery HG, Voorhees JJ. Effects of topical clindamycin on intestinal microflora in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1986 Aug;15(2):180–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962286701539>
 112. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997 Oct;37(4):590–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962297701774>
 113. Thomsen RJ. Topical Clindamycin Treatment of Acne. *Arch Dermatol* [Internet]. 1980 Sep 1;116(9):1031. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1980.01640330069016>
 114. Guin JD. Treatment of Acne Vulgaris with Topical Clindamycin Phosphate: A Double-Blind Study. *Int J Dermatol* [Internet]. 1981 May;20(4):286–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4362.1981.tb04339.x>
 115. Kuhlman DS, Callen JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 1986 Sep;38(3):203–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2945704>
 116. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, Clendenning WE, Dobson RL, Jordan WP, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1981 Aug;117(8):482–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6455095>
 117. Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen-Wehner JL. A comparison of Cleocin T Solution, Cleocin T Gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 1988 Sep;42(3):245–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2971512>
 118. Alirezai M, Gerlach B, Horvath A, Forsea D, Briantais P, Guyomar M. Results of a randomised, multicentre study comparing a new water-based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris. *Eur J Dermatol* [Internet]. 15(4):274–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16048758>
 119. Rizer RL, Sklar JL, Whiting D, Bucko A, Shavin J, Jarratt M. Clindamycin phosphate 1% gel in acne vulgaris. *Adv Ther* [Internet]. 2001 Nov;18(6):244–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02850194>
 120. Gratton D, Raymond G, Guertin-Larochelle S, Maddin S, Leneck C, Warner J, et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1982 Jul;7(1):50–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>

- S0190962282800091
121. Tschen EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 2001 Feb;67(2):165–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236229>
 122. Ellis CN, Leyden J, Katz HI, Goldfarb MT, Hickman J, Jones TM, et al. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 2001 Feb;67(2 Suppl):13–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236210>
 123. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC. New therapy update--A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* [Internet]. 2003 Jul;72(1 Suppl):16–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887173>
 124. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 Jan;54(1):73–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962205013290>
 125. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the Efficacy and Safety of a Combination Topical Gel Formulation of Benzoyl Peroxide and Clindamycin with Benzoyl Peroxide, Clindamycin and Vehicle Gel in the Treatments of Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2001;2(1):33–9. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00128071-200102010-00006>
 126. Cunliffe WJ, Fernandez C, Bojar R, Kanis R, West F, The Zindaclin Clinical Study Group*, et al. An observer-blind, parallel-group, randomized, multicentre clinical and microbiological study of a topical clindamycin/zinc gel and a topical clindamycin lotion in patients with mild/moderate acne. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2005 Jan 12;16(4):213–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630500281957>
 127. Goltz RW, Coryell GM, Schnieders JR, Neidert GL. A comparison of Cleocin T 1 percent solution and Cleocin T 1 percent lotion in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 1985 Sep;36(3):265–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2932307>
 128. Resh W, Stoughton RB. Topically applied antibiotics in acne vulgaris: clinical response and suppression of *Corynebacterium acnes* in open comedones. *Arch Dermatol* [Internet]. 1976 Feb;112(2):182–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/134675>
 129. SWINYER LJ, BAKER MD, SWINYER TA, MILLS OH. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 1988 Nov;119(5):615–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1988.tb03472.x>
 130. Schachner L, Pestana A, Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1990 Jan;22(3):489–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096229070069T>
 131. Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and

- clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2003 Sep;49(3):S211–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962203011526>
132. Zhang J, Li L, Tu Y, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2004 Jan 12;15(6):372–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630410021702>
 133. PACKMAN AM, BROWN RH, DUNLAP FE, KRAUS SJ, WEBSTER GF. TREATMENT OF ACNE VULGARIS: COMBINATION OF 3% ERYTHROMYCIN AND 5% BENZOYL PEROXIDE IN A GEL COMPARED TO CLINDAMYCIN PHOSPHATE LOTION. *Int J Dermatol* [Internet]. 1996 Mar;35(3):209–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4362.1996.tb01644.x>
 134. den Ley JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The Efficacy and Safety of a Combination Benzoyl Peroxide/Clindamycin Topical Gel Compared with Benzoyl Peroxide Alone and a Benzoyl Peroxide/Erythromycin Combination Product. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2001 Jan 5;5(1):37–42. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/120347540100500109>
 135. TUCKER SB, TAUSEND R, COCHRAN R, FLANNIGAN SA. Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 1984 Apr;110(4):487–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1984.tb04664.x>
 136. Rietschel RL, Duncan SH. Clindamycin Phosphate Used in Combination with Tretinoin in the Treatment of Acne. *Int J Dermatol* [Internet]. 1983 Jan;22(1):41–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4362.1983.tb02113.x>
 137. Tanghetti E, Abramovits W, Solomon B, Loven K, Shalita A. Tazarotene versus tazarotene plus clindamycin/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized parallel-group trial. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2006 Mar;5(3):256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573259>
 138. Stoughton RB, Resh W. Topical clindamycin in the control of acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 1976 Mar;17(3):551–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/138549>
 139. Rajka G. On therapeutic approaches to some special types of acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* [Internet]. 1985;120:39–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2939676>
 140. Cambazard F. Clinical efficacy of Velac, a new tretinoin and clindamycin phosphate gel in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1998 Sep;11 Suppl 1:S20-7; discussion S28-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891905>
 141. Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol* [Internet]. 1981 Mar;117(3):154–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6452096>
 142. Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* [Internet]. 1986 May;122(5):583–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2939805>

143. Schiedermaier DL, Loo FD. Topical clindamycin-associated diarrhea. Case report and review of the literature. *Wis Med J* [Internet]. 1987 Mar;86(3):29–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2951927>
144. Coskey RJ. Contact Dermatitis Due to Clindamycin. *Arch Dermatol* [Internet]. 1978 Mar 1;114(3):446. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1978.01640150082025>
145. de Groot AC. Contact allergy to clindamycin. *Contact Dermatitis* [Internet]. 1982 Dec;8(6):428–428. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0536.1982.tb04278.x>
146. Yokoyama R, Mizuno E, Takeuchi M, Abe M, Ueda H. Contact dermatitis due to clindamycin. *Contact Dermatitis* [Internet]. 1991 Aug;25(2):125–125. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0536.1991.tb01801.x>
147. Conde-Saizar L, Guimaraens D, Romero L V. Contact dermatitis from clindamycin. *Contact Dermatitis* [Internet]. 1983 Jun;9(3):225–225. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0536.1983.tb04365.x>
148. Scissors B, Shwayder T. Topical clindamycin reproducibly causing tinnitus in a 14-year-old boy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 May;54(5):S243–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962205045573>
149. Dosik JS, Gilbert RD, Arsonnaud S. Cumulative Irritancy Comparison of Topical Retinoid and Antimicrobial Combination Therapies. *Skinmed* [Internet]. 2006 Sep;5(5):219–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-9740.2006.04278.x>
150. Brand B, Gilbert R, Baker MD, Poncet M, Greenspan A, Georgeian K, et al. Cumulative irritancy comparison of adapalene gel 0.1% versus other retinoid products when applied in combination with topical antimicrobial agents. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2003 Sep;49(3):S227–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962203011514>
151. Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1988 Sep;19(3):431–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962288701954>
152. Wauben-Penris PJ, Cerneus DP, van den Hoven WE, Leuven PJ, den Brok JH, Hall DW. Immunomodulatory effects of tretinoin in combination with clindamycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1998 Sep;11 Suppl 1:S2-7; discussion S28-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891902>
153. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician* [Internet]. 2009 Jan 15;79(2):135–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19178066>
154. Giannotti B. Current Treatment Guidelines for Topical Corticosteroids. *Drugs* [Internet]. 1988;36(Supplement 5):9–14. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-198800365-00004>
155. Tan ST, Firmansyah Y. NEW PARADIGM OF DRUG COMBINATION FORMULATION FOR PSOARIASIS. *J Med Hutama*. 2021;2(4):1011–20.
156. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin-mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm* [Internet]. 1998;7(3):183–93. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/1998/364295/abs/>
157. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2014;59(5):456. Available from: <http://www.e->

- ijd.org/text.asp?2014/59/5/456/139872
158. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2012;2012:1–16. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2012/561018/>
 159. Doane MG, Jensen AD, Dohlman CH. Penetration Routes of Topically Applied Eye Medications. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1978 Mar;85(3):383–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414777359>
 160. Meyer D. Astute and safe use of topical ocular corticosteroids in general practice : practical guidelines. *Contin Med Educ*. 2013;31(11):396–398–398.
 161. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2006 Jun;17(3):228–34. Available from: <https://journals.lww.com/00055735-200606000-00004>
 162. Cunningham ET, Wender JD. Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Aug;45(4):352–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008418210801334>
 163. Leibowitz HM, Kupferman A. Optimal Frequency of Topical Prednisolone Administration. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1979 Nov 1;97(11):2154–6. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=633206>
 164. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Apr;119(4):789–801. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642011012425>
 165. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* [Internet]. 2003 Apr;110(4):681–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642002019693>
 166. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD, Miller DM. Comparative Effectiveness of the Dexamethasone Intravitreal Implant in Vitrectomized and Non-vitrectomized Eyes With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* [Internet]. 2013 Jan;44(1):28–33. Available from: <http://journals.healio.com/doi/10.3928/2325-8160-20121221-09>
 167. PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN INDONESIA (Perdoski). PANDUAN PRAKTIK KLINIS BAGI DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN DI INDONESIA. Vol. 1, PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KULIT DAN KELAMIN INDONESIA (Perdoski). 2017.
 168. Rianyta P, SLSW M, L. P. Kortikosteroid intralesi: Aspek farmakologik dan penggunaan klinis di bidang dermatologi. *Media Derm Venereol Indones*. 2019;
 169. Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: A review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(11):22–9.
 170. Reginata G, Tan ST, Gunawan L. Clindamycin 0.025% and Tretinoin 0.005% Cream for Infantile Acne Vulgaris. 2019;46(4):283–5.
 171. Tan ST, Firmansyah Y. NEW DRUG FORMULATIONS FOR ACNE VULGARIS –PATHOGENESIS BASED TREATMENT OF ACNE VULGARIS. *J Med Hutama* [Internet]. 2021;2(4):1021–6. Available from: <http://www.tjyybjb.ac.cn/CN/article/downloadArticleFile.do?attachType=PDF&id=9987>
 172. Elizabeth J, Tan ST, S MA, Firmansyah Y,

- Sylvana Y, Novendy N. PENURUNAN DERAJAT AKNE VULGARIS SETELAH PENGGUNAAN KOMBINASI KRIM ANTI AKNE DI JAKARTA BARAT. 2021;5(1):19–26.
173. Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J, Kempers S, Manna V, Hwa J, et al. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2010 Jun;9(6):639–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645525>
 174. Thielitz A, Lux A, Wiede A, Kropf S, Papakonstantinou E, Gollnick H. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2015 Apr;29(4):789–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12823>
 175. Iftikhar U, Aman S, Nadeem M, Kazmi AH. A comparison of efficacy and safety of topical 0.1% adapalene and 4% benzoyl peroxide in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2009;19(3):141–5.
 176. Weiss JS, Thiboutot DM, Hwa J, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy study of adapalene 0.3% gel. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2008 Jun;7(6 Suppl):s24-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575223>
 177. Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2008 Mar;49(3):241–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923181107003453>
 178. Langner A, Chu A, Goulden V, Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007 Nov 28;158(1):122–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.08308.x>
 179. Rao GRR, Ghosh S, Dhurat R, Sharma A, Dongre P, Baliga VP. Efficacy, safety, and tolerability of microsphere adapalene vs. conventional adapalene for acne vulgaris. *Int J Dermatol* [Internet]. 2009 Dec;48(12):1360–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2009.04068.x>
 180. Babaeinejad SH, Fouladi RF. The efficacy, safety, and tolerability of adapalene versus benzoyl peroxide in the treatment of mild acne vulgaris: a randomized trial. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2013 Jul 1;12(7):790–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884492>
 181. Ko H-C, Song M, Seo S-H, Oh C-K, Kwon K-S, Kim M-B. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2009 Mar;23(3):245–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2008.02920.x>
 182. Stein Gold L, Werschler WP, Mohawk J. Adapalene/Benzoyl Peroxide Gel 0.3%/2.5%: Effective Acne Therapy Regardless of Age or Gender. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2017 Jun 1;16(6):582–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686776>
 183. Alexis AF, Cook-Bolden FE, York JP. Adapalene/Benzoyl Peroxide Gel 0.3%/2.5%: A Safe and Effective Acne Therapy in All Skin Phototypes. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2017 Jun 1;16(6):574–

81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686775>
184. Weiss J, Stein Gold L, Leoni M, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Customized Single-agent Therapy Management of Severe Inflammatory Acne: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Controlled Study of a New Treatment--Adapalene 0.3%-Benzoyl Peroxide 2.5% Gel. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2015 Dec;14(12):1427–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659936>
185. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, Tan J, Jorizzo J, Kerrouche N, et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis* [Internet]. 2010 Feb;85(2):94–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349684>
186. Fleischer AB, Shalita A, Eichenfield LF, Abramovits W, Lucky A, Garrett S, et al. Dapsone gel 5% in combination with adapalene gel 0.1%, benzoyl peroxide gel 4% or moisturizer for the treatment of acne vulgaris: a 12-week, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2010 Jan;9(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120423>
187. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* [Internet]. 2009 Aug;84(2):110–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19746769>
188. Tan J, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Dec;171(6):1508–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13191>
189. Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, Furukawa F, Noguchi N, Ito T. Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* [Internet]. 2013 Aug;40(8):620–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.12189>
190. HAYASHI N, KAWASHIMA M. Multicenter randomized controlled trial on combination therapy with 0.1% adapalene gel and oral antibiotics for acne vulgaris: Comparison of the efficacy of adapalene gel alone and in combination with oral faropenem. *J Dermatol* [Internet]. 2012 Jun;39(6):511–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.2011.01450.x>
191. Tan J, Stein Gold L, Schlessinger J, Brodell R, Jones T, Cruz A, et al. Short-term combination therapy and long-term relapse prevention in the treatment of severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2012 Feb;11(2):174–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270198>
192. KOBAYASHI M, NAKAGAWA T, FUKAMACHI K, NAKAMURA M, TOKURA Y. Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: A randomized study. *J Dermatol* [Internet]. 2011 Dec;38(12):1163–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.2011.01280.x>
193. Dréno B, Kaufmann R, Talarico S, Torres Lozada V, Rodríguez-Castellanos MA, Gómez-Flores M, et al. Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and oral lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a

- multicentre, randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Aug;165(2):383–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2011.10374.x>
194. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alió AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 2009 Oct;84(4):223–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911678>
 195. Nicklas C, Rubio R, Cárdenas C, Hasson A. Comparison of efficacy of aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris—A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2019 Jan;35(1):3–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phpp.12413>
 196. Ghosh A, Das K. Efficacy and safety of nadifloxacin and benzoyl peroxide versus adapalene and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized open-label Phase IV clinical trial. *J Pharmacol Pharmacother*. 2018;9(1):27–31.
 197. Jawade SA, Saigaonkar VA, Kondalkar AR. Efficacy and tolerability of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% combination gel in treatment of acne vulgaris in indian patients: A randomized investigator-blind controlled trial. *Iran J Dermatology*. 2016;19(4):105–12.
 198. Shwetha H, Geetha A, Revathi TN. A comparative study of efficacy and safety of combination of topical 1% clindamycin and 0.1% adapalene with 1% clindamycin and 2.5% benzoyl peroxide in mild to moderate acne at a tertiary care hospital. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(2):736–41.
 199. Kubavat A, Modi A, Bajaj B, Sheikh S, Prasad S, Mukhopadhyay A, et al. Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: A randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* [Internet]. 2012;78(4):459. Available from: <https://ijdv1.com/efficacy-and-safety-of-a-nano-emulsion-gel-formulation-of-adapalene-0-1-and-clindamycin-1-combination-in-acne-vulgaris-a-randomized-open-label-active-controlled-multicentric-phase-iv-clinical-tri/>
 200. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, Fowler J, Jarratt M, Kempers S, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Jun;164(6):1376–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x>
 201. Gollnick HPM, Draelos Z, Glenn MJ, Rosoph LA, Kaszuba A, Cornelison R, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* [Internet]. 2009 Nov;161(5):1180–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09209.x>
 202. Zakaria A, Paul H, Rahman M, Islam M, Choudhury A. Topical tazarotene cream (0.1%) in the treatment of facial acne: An open clinical trial. *Bangladesh Med Res Counc Bull* [Internet]. 1970 Jan 1;36(2):43–6. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/BMR CB/article/view/6985>
 203. Feldman SR, Werner CP, Alió Saenz AB. The efficacy and tolerability of tazarotene foam, 0.1%, in the treatment of acne vulgaris in 2 multicenter, randomized, vehicle-controlled, double-blind studies. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2013 Apr;12(4):438–46. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652892>
204. Dhawan SS, Gwazdauskas J. Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide (5% or 2.5%) plus tazarotene cream 0.1% for the treatment of acne. *Cutis* [Internet]. 2013 Feb;91(2):99–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23513559>
205. Eichenfield LF, Nighland M, Rossi AB, Cook-Bolden F, Grimes P, Fried R, et al. Phase 4 study to assess tretinoin pump for the treatment of facial acne. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2008 Dec;7(12):1129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19137766>
206. Trifu V, Tiplica G-S, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Jul;165(1):177–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2011.10332.x>
207. Draelos ZD, Shalita AR, Thiboutot D, Oresajo C, Yatskayer M, Raab S. A multicenter, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of 2 treatments in participants with mild to moderate acne vulgaris. *Cutis* [Internet]. 2012 Jun;89(6):287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838094>
208. Jarratt MT, Brundage T. Efficacy and safety of clindamycin-tretinoin gel versus clindamycin or tretinoin alone in acne vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2012 Mar;11(3):318–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395582>
209. Pariser D, Bucko A, Fried R, Jarratt MT, Kempers S, Kircik L, et al. Tretinoin gel microsphere pump 0.04% plus 5% benzoyl peroxide wash for treatment of acne vulgaris: morning/morning regimen is as effective and safe as morning/evening regimen. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2010 Jul;9(7):805–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677537>
210. Zeichner JA, Wong V, Linkner R V, Haddican M. Efficacy and safety of tretinoin 0.025%/clindamycin phosphate 1.2% gel in combination with benzoyl peroxide 6% cleansing cloths for the treatment of facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2013 Mar;12(3):277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545909>
211. Babayeva L, Akarsu S, Fetil E, Güneş A. Comparison of tretinoin 0.05% cream and 3% alcohol-based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2011 Mar;25(3):328–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2010.03793.x>
212. Kircik LH. Comparative efficacy and safety results of two topical combination acne regimens. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2009 Jul;8(7):624–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588638>
213. Siadat A, Baradaran E, Moradi S, NilFroushzadeh M. Clindamycin lotion alone versus combination lotion of clindamycin phosphate plus tretinoin versus combination lotion of clindamycin phosphate plus salicylic acid in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris: A randomized control trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2009;75(3):279. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2009/75/3/279/51247>
214. Jackson JM, Fu J-JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator-blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/ clindamycin phosphate 1% gel compared with a

- clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2010 Feb;9(2):131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214175>
215. Zaenglein AL, Shamban A, Webster G, Del Rosso J, Dover JS, Swinyer L, et al. A phase IV, open-label study evaluating the use of triple-combination therapy with minocycline HCl extended-release tablets, a topical antibiotic/retinoid preparation and benzoyl peroxide in patients with moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2013 Jun 1;12(6):619–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839176>
216. Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2008 Jun;7(6 Suppl):s3-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575220>
217. Gold LS, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Is switching retinoids a sound strategy for the treatment of acne vulgaris? *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2008 Jun;7(6 Suppl):s11-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575221>
218. Pariser D, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Adapalene 0.1% gel compared to tazarotene 0.1% cream in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2008 Jun;7(6 Suppl):s18-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575222>
219. Maiti R, Sirka CS, Ashique Rahman MA, Srinivasan A, Parida S, Hota D. Efficacy and Safety of Tazarotene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel Versus Adapalene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel in Facial Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2017 Nov 14;37(11):1083–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-017-0568-2>
220. Tirado-Sánchez A, Espíndola YS, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV). *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2013 Jun;12(2):103–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12031>
221. Kircik LH. Tretinoin microsphere gel pump 0.04% versus tazarotene cream 0.05% in the treatment of mild-to-moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2009 Jul;8(7):650–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588641>