

REVIEW ARTIKEL: SPIRONOLAKTON SEBAGAI OBAT *OFF-LABEL* UNTUK JERAWAT PADA WANITA DEWASA

Aulia Zulfa*, Ellin Febrina

Progam Studi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

aulia18007@mail.unpad.ac.id

diserahkan 27/06/2023, diterima 25/10/2023

ABSTRAK

Jerawat merupakan penyakit kulit yang umum terjadi pada remaja dan dewasa. Prevalensi jerawat yang muncul pada usia >25 paling banyak terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki. Peningkatan produksi sebum menjadi salah satu faktor terjadinya jerawat. Spironolakton sebagai obat anti-adrenergik memiliki efek antagonis reseptor androgen dengan mekanisme inhibisi reseptor androgen secara kompetitif dengan dihidrotosteron untuk menurunkan produksi sebum. Penggunaan spironolakton untuk jerawat masih tergolong obat *off-label*. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas dan rentang dosis bagi spironolakton untuk terapi jerawat pada pasien Wanita dewasa. Artikel ini berupa kajian naratif menggunakan *database SpringerLink, PubMed dan ScienceDirect* dengan kata kunci *spironolactone* dan *acne* dari 2013-2023 dengan kriteria inklusi artikel dalam bahasa inggris merupakan *randomized controlled trial (RCT), clinical trial, case report, retrospective analysis* dan *retrospective case series*, serta membahas pengaruh spironolakton untuk jerawat pada wanita usia ≥ 18 tahun. Hasilnya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa spironolakton efektif dan dapat memberikan perbaikan klinis pada jerawat dengan pemberian dosis rendah (50-100 mg/hari). Pemantauan serum kalium juga diperlukan untuk menjegah terjadinya efek samping hiperkalemia.

Kata Kunci: Spironolakton, Obat *Off-Label*, *Acne Vulgaris*, Anti-androgen

ABSTRACT

Acne is a common skin disease in adolescents and adults. The prevalence of acne at the age of >25 is more common in women than men. Increased sebum production is one of the factors for acne. Spironolactone as an anti-adrenergic drug has an androgen receptor antagonist effect with a mechanism of competitive androgen receptor inhibition with dihydrotestosterone to reduce sebum production. The use of spironolactone for acne is still classified as an off-label drug. This article aims to determine the effectiveness and doses range for spironolactone for acne therapy in adult female patients. This article is a narrative review using SpringerLink, PubMed and ScienceDirect databases with the keywords spironolactone and acne from 2013-2023 with inclusion criteria for articles in English that are randomised controlled trials (RCT), clinical trials, case reports, retrospective analysis and retrospective case series, and discuss the effect of spironolactone for acne in women aged ≥ 18 years. As a result, several studies have shown that spironolactone is effective and can provide clinical improvement in acne with low dose administration (50-100 mg/day). Monitoring of serum potassium is also necessary to prevent the side effect of hyperkalaemia.

Keywords: Spironolactone, Off-Label drug, Acne Vulgaris, Anti-androgen

PENDAHULUAN

Acne vulgaris atau jerawat adalah kondisi peradangan kronik pada folikel pilosebacea yang menyebabkan lesi non inflamasi (komedo terbuka dan tertutup) atau lesi inflamasi (papula, pustula, dan nodul). Kulit terdiri dari 3 lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (Gambar 1). Di dalam kulit, unit pilosebacea merupakan tempat utama produksi hormon (Bhate & Williams, 2013; Lavers, 2017).

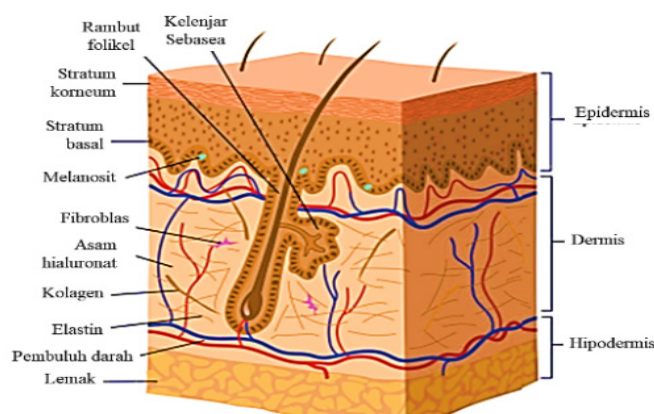
Jerawat termasuk penyakit kulit yang umum terjadi pada anak-anak dan remaja (Eichenfield et al., 2013). Diperkirakan jerawat mempengaruhi 9,4% dari populasi global, menjadikannya penyakit ke-8 yang paling umum di seluruh dunia (Tan & Bhate, 2015). Jerawat tidak hanya terjadi pada remaja, tapi juga terjadi pada dewasa. Berdasarkan waktu onset, jerawat pada dewasa diklasifikasikan sebagai jerawat persisten (jerawat terus-menerus sejak remaja) dan jerawat onset lambat (onset setelah usia 25 tahun). Ciri dari kedua tipe tersebut yaitu peradangan, perubahan pigmentasi, dan jaringan parut (Skroza et al., 2018).

Penelitian terkini menunjukkan bahwa wanita dewasa memiliki prevalensi dan insidensi jerawat lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Rocha & Bagatin, 2018). Jerawat remaja lebih sering terjadi pada laki-laki (61%), sedangkan jerawat dewasa lebih sering terjadi pada wanita (69%)

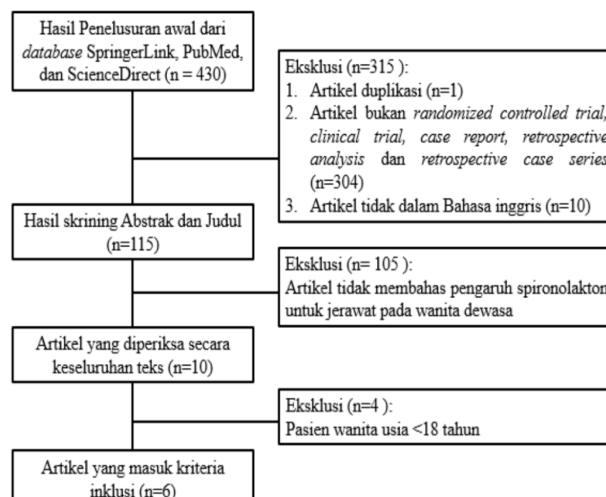
(Han, Oon, & Goh, 2016). Shah et al. (Shah et al., 2021) dalam penelitiannya, studi observasi prospektif pada 180 pasien dewasa dengan jerawat, 68,3% menderita jerawat tipe persisten dan total 81,7% pasien adalah wanita.

Patofisiologi jerawat meliputi empat komponen utama, yaitu hiperkreatiniasi folikel, pertumbuhan bakteri yang berlebihan, produksi sebum, dan peradangan. Faktor hormonal dan disregulasi imunologi mungkin terkait dengan persistensi jerawat hingga dewasa pada wanita. Androgen mungkin memainkan peran penting dalam jerawat persisten pada wanita dewasa. Aktivitas androgen pada folikel sebacea berkontribusi menimbulkan jerawat dengan meningkatkan produksi sebum (Fisk, Lev-Tov, & Sivamani, 2014). Dalam sebuah studi, 54,56% dari 835 wanita dengan jerawat mengalami peningkatan kadar androgen (Da Cunha, Fonseca, & MacHado, 2013). Aktivitas androgen dalam patofisiologi jerawat dimediasi oleh reseptor intraseluler afinitas tinggi, yaitu reseptor androgen yang berlokasi di basal dan suprabasal lapisan epidermis dan kelenjar sebacea (Pakhiddey, Paul, Mandal, & Kumar, 2015).

Terapi anti-androgen diindikasikan untuk jerawat papulopustular/nodular kategori berat pada pasien wanita yang resisten terhadap terapi lini pertama atau terindikasi hiperandrogenisme (Bettoli, Zauli, & Virgili, 2015). Salah satu terapi



Gambar 1. Struktur Anatomi Kulit



Gambar 2. Skema Penelusuran Artikel

anti-androgen adalah spironolakton. Sediaan oral spironolakton yang tersedia adalah tablet dengan kekuatan 25 mg, 50 mg, atau 100 mg dengan dosis maksimum perhari tergantung pada indikasi. Spironolakton biasa digunakan dalam manajemen terapi hipertensi dan gagal jantung (Eworuke et al., 2022; Rossignol et al., 2018). Dosis maksimum perhari untuk hipertensi resisten adalah 100 mg dan untuk gagal jantung adalah 50 mg. Pemberian dosis juga dapat dilakukan dalam bentuk suspensi oral dengan dosis 5 mg/mL dengan dosis yang bervariasi berdasarkan indikasi. Frekuensi pemberian dan penyesuaian dosis didasarkan pada indikasi klinis dan adanya gangguan ginjal (Yang, Kor, & Hsieh, 2018). Dalam artikel ini, akan membahas dan merangkum studi klinis terbaru mengenai spironolakton sebagai obat off-label untuk terapi jerawat pada wanita dewasa serta untuk mengamati rentang dosis yang mampu memberikan efek terhadap jerawat.

METODE

Penelusuran artikel dilakukan secara elektronik melalui *database SpringerLink, PubMed* dan *ScienceDirect*. Kriteria inklusi artikel dicari menggunakan kata kunci “*Spironolactone*” dan “*Acne*” dari 2013-2023 dalam bahasa Inggris

dengan *design study randomized controlled trial (RCT), clinical trial, case report, retrospective analysis* dan *retrospective case series*, serta membahas pengaruh spironolakton untuk jerawat pada wanita usia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi adalah artikel tipe *review*. Hasilnya, diperoleh total 430 artikel pada pencarian awal dan setelah dilakukan skrining, artikel yang relevan dengan kriteria inklusi sebanyak 6 artikel. Proses penelusuran dapat dilihat pada Gambar 2.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan Spironolakton Sebagai Obat Off-Label

Spironolakton merupakan antagonis aldosteron yang digunakan sebagai diuretik pada terapi hipertensi dan memberikan manfaat mortalitas bagi pasien gagal jantung kongestif berat (Jansen, 2013). Spironolakton aman dan dapat ditoleransi sebagai obat anti-androgen yang digunakan sejak 1959 (Cadegiani, Wambier, & Goren, 2020). Penggunaan spironolakton untuk manajemen jerawat masih tergolong obat off-label. Istilah *off-label* merujuk pada penggunaan obat yang digunakan untuk kondisi medis, dosis, atau rute pemberian yang berbeda dan tidak tercantum pada informasi label yang disetujui

oleh *Food and Drug Administration* (FDA) atau Badan POM. Penggunaan obat *off-label* dapat terjadi karena obat mungkin belum dipelajari dan disetujui untuk populasi tertentu (pasien pediatri, geriatrik, atau hamil) atau pengobatan klinis sebelumnya tidak berhasil sehingga dijadikan “pilihan terakhir”. Jika suatu obat masih *off-label*, artinya obat tersebut belum ditentukan keamanan dan keefektifan untuk penggunaan yang tidak disetujui. Sehingga, pemanfaatannya harus hati-hati diseimbangkan dengan risikonya (Jansen, 2013; Wittich, Burkle, & Lanier, 2012).

Mekanisme Spironolakton Sebagai Anti-androgen

Jerawat dapat terjadi karena produksi sebum berlebihan dan menyebabkan folikel pilosebacea tersumbat melalui keratinosit yang tidak berdiferensiasi, menciptakan lingkungan dengan banyak lipid yang sesuai untuk perkembangan *Propionibacterium acnes*. *Dihidrotestosteron* (DHT) berikatan dengan reseptor androgen di dalam folikel pilosebacea yang mendorong pelepasan sebum, bahan kaya akan lipid yang melapisi folikel rambut. Reaksi imun mengirimkan leukosit ke folikel pilosebacea yang tersumbat dan menyebabkan reaksi eritematosa yang terlihat pada jerawat (Gabbard, Hoopes, & Kemp, 2020). Spironolakton sebagai antagonis reseptor androgen untuk terapi jerawat bersaing secara kompetitif dengan testosteron dan DHT untuk berikatan dengan reseptor androgen (Armanini, Andrisani, Bordin, & Sabbadin, 2016). Dengan menginhibisi reseptor androgen, peradangan folikel pilosebacea dan produksi sebum dapat berkurang.

Wanita dengan level androgen tinggi akan mengalami peningkatan produksi sebum yang akan memperparah jerawat. Rasionalisasi penggunaan spironolakton dalam manajemen jerawat karena spironolakton telah terbukti

menghambat kelenjar sebacea (Kim & Del Rosso, 2012). Selain berperan sebagai antagonis reseptor androgen, spironolakton juga memberikan efek penurunan aktivitas 5-reduktase, degradasi kofaktor sitokrom P450 sehingga menghambat sintesis testosteron, dan peningkatan sintesis hepatic *sex hormone binding globulin* (SHBG) (Gabbard et al., 2020; Vargas-Mora & Morgado-Carrasco, 2020).

Penggunaan Spironolakton Untuk Jerawat

Dalam manajemen jerawat, terapi topikal dengan benzoil peroksida, retinoid atau antibiotik merupakan lini pertama untuk pengobatan jerawat ringan. Penggunaan antibiotik topikal tidak boleh digunakan sebagai monoterapi karena berisiko menyebabkan resistensi. Untuk jerawat sedang-berat dapat dipertimbangkan penggunaan terapi sistemik meliputi antibiotik oral, terapi hormonal, dan isotretinoin (Fisk et al., 2014; Hauk, 2017). Terapi hormonal sering dipertimbangkan untuk mengobati jerawat pada wanita dewasa karena hiperandrogenisme, jerawat onset lambat (usia \geq 25 tahun), jerawat komedonal dengan dermatitis seboroik, dan jerawat yang resisten terhadap terapi konvensional. (Trivedi, Shinkai, & Murase, 2017).

Kombinasi pil kontrasepsi oral dan spironolakton sebagai adjuvant atau monoterapi spironolakton, aman dan efektif digunakan untuk manajemen jerawat pada wanita dewasa (Trivedi et al., 2017). Spironolakton juga aman dikombinasikan dengan antibiotik oral untuk terapi jerawat, tetapi perlu diperhatikan bahwa untuk penggunaan jangka panjang tidak dianjurkan tanpa terapi topikal bersamaan. Disarankan penggunaan sediaan topikal yang mengandung benzoil peroksida untuk mengurangi risiko munculnya strain *Propionibacterium acnes* yang resisten terhadap antibiotik (Kim &

Tabel 1. Rangkuman Studi Pemakaian Spironolakton untuk Jerawat

Design Study	Sampel (n)	Intervensi (Kombinasi Terapi)	Durasi Pengobatan	Hasil	Referensi
RCT, double-blind	Wanita usia 25-45 tahun (n=63)	Plasebo ; Spironolakton (SPL) 25 mg/hari; dan SPL 50 mg/hari (Gel topikal benzoil peroksida 2,5%)	12 Minggu	Kombinasi SPL dosis rendah (25 50 mg/ hari) dan gel topikal benzoil peroksida 2,5% efektif untuk jerawat pada wanita dengan keparahan sedang	(Patiyasikunt, Chancheewa, Asawanonda, Noppakun, & Kumtornrut, 2020)
RCT	Wanita usia 20 -35 tahun (n=36)	Etinil estradiol (EE) 30 mcg/ desogestrel (DG) 150 mcg + SPL 25 mg/ hari; Etinil estradiol (EE) 35 mcg/ cyproterone acetate (CA) 2 mg	3 bulan; terkecuali SPL diberikan selama 12 minggu	SPL dikombinasikan dengan sediaan pil oral kontrasepsi (EE atau DG) dapat menjadi alternatif untuk hiperandrogenisme, terutama jerawat pada wanita <i>polycystic ovary syndrome</i> (PCOS) yang tidak dapat mentolelir sediaan pil kontrasepsi lain.	(Leelaphiwat et al., 2015)
RCT, double-blind	Wanita usia ≥ 18 tahun (n= 410)	Plasebo; SPL 50 mg/ hari sampai minggu ke-6, dilanjut SPL 100 mg/hari sampai minggu ke-24 (Setelah 12 minggu dibolehkan perawatan seperti antibiotik oral perawatan hormonal/ i sotretionin)	24 Minggu	SPL aman dan efektif untuk jerawat persisten pada wanita dan alternatif untuk antibiotik oral jika lini pertama pengobatan tidak berhasil. SPL memberikan hasil perbaikan lebih baik dibandingkan plasebo.	(Santer et al., 2023)
Retrospective case series	Wanita usia ≥ 18 tahun (n=403)	Dosis awal SPL 25-75 mg/hari (n=20) atau 100 mg/hari	3-5,9 bulan; 6-8,9 bulan; 9-11,9 bulan; dan 2 tahun	Perbaikan hasil klinis pada jerawat di wajah, punggung dan dada setelah penggunaan SPL. Dosis 100 mg/hari adalah yang paling efektif.	(Garg, Choi, James, & Barbieri, 2021)
RCT, double-blind	Wanita usia 20 tahun (n=200)	1. SPL 150 mg/ hari 2. Doksisisiklin 100 mg/hari 3 bulan, dilanjut plasebo (Topikal benzoil peroksida 5%)	12 Bulan	SPL efektif untuk mengatasi jerawat dan menjadi alternatif untuk doksisisiklin	(Poinas et al., 2020)
Retrospective Analysis	Wanita usia 20-34 tahun (n=70)	SPL 150 mg/hari	12 Bulan	SPL dosis rendah dapat menjadi alternatif untuk jerawat pada wanita yang mengalami kegagalan terapi isotretionin oral	(Isvy-Joubert et al., 2017)

Del Rosso, 2012). Beberapa studi menggunakan spironolakton untuk terapi jerawat seperti yang tertera di Tabel 1.

Spironolakton digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga bagi wanita dengan jerawat, sekalipun pasien memiliki gambaran

klinik hiperandrogenisme. Penggunaan spironolakton berasosiasi dengan penurunan penggunaan antibiotik oral untuk terapi jerawat dan berkontribusi untuk mengurangi terjadinya resistensi antibiotik (Park, Bienenfeld, Orlow, & Nagler, 2018; Poinas et al., 2020).

Dosis dan Efek Samping Spironolakton

Penggunaan spironolakton harus dimulai dari dosis rendah dengan up-titrasi tergantung respon terhadap pengobatan dan tolerabilitas obat (Searle, Al-Niaimi, & Ali, 2020). Dosis tinggi spironolakton (100-200 mg/hari) efektif untuk mengobati jerawat pada wanita dewasa. Menurunkan dosis harian menjadi dosis rendah (50-100 mg/hari) meningkatkan toleransi tetapi kurang adekuat jika dibandingkan dengan spironolakton dosis tinggi (Garg et al., 2021; Isvy-Joubert et al., 2017). Pemberian dosis spironolakton harus diperhatikan karena berasosiasi dengan peningkatan atau penurunan efek samping yang mungkin terjadi (Zaenglein et al., 2016).

Berdasarkan penelitian Wang dan Lipner (Wang & Lipner, 2020) menggunakan retrospective analysis dari 7920 kasus, efek samping spironolakton yang paling umum pada wanita adalah hiperkalemia (16,06%), cedera ginjal (15,2%) dan interaksi obat (8,96%). Sedangkan gangguan menstruasi (0,27%), polyuria (0,28%) dan pembengkakan payudara (0,11%) jarang dilaporkan. Hiperkalemia merupakan efek samping yang berpotensi serius, tetapi jarang terjadi pada wanita muda dengan fungsi hati, adrenal, dan ginjal yang normal (Zaenglein et al., 2016). Pada penelitian Theide et al., (Theide et al., 2019) dengan desain retrospective analysis pada 133 wanita, hiperkalemia jarang terjadi pada wanita muda (usia 18-45 tahun) tetapi secara signifikan terjadi pada wanita yang lebih tua (usia

46-65 tahun). Dari data tersebut, wanita berusia >45 tanpa diketahui adanya komorbid (hipertensi, gagal ginjal atau diabetes) memiliki risiko hiperkalemia yang lebih besar dibandingkan wanita muda setelah menggunakan spironolakton untuk terapi jerawat. Oleh karena itu, monitoring serum kalium perlu untuk dilakukan pada wanita tua yang menggunakan spironolakton .

Kategori Kehamilan dan Toksisitas Spironolakton

Spironolakton termasuk kategori C pada kehamilan, artinya pada studi reproduksi hewan menunjukkan efek buruk pada janin dan tidak ada studi yang memadai pada manusia. Manfaat potensial mungkin menjamin penggunaan obat pada wanita hamil meskipun ada risiko potensial. Pada studi hewan, spironolakton menunjukkan feminisasi janin pada awal kehamilan. Pada terapi jerawat untuk wanita, penggunaan kontrasepsi oral dengan spironolakton sering dikombinasikan untuk mencegah terjadinya kehamilan pada pasien (Zaenglein et al., 2016).

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa spironolakton dengan dosis 100 kali dosis manusia menunjukkan efek karsinogenik dan mutagenik. Namun, 2 penelitian retrospektif berskala besar melibatkan masing-masing 1,29 juta dan 2,3 juta wanita mengungkapkan bahwa tidak ada korelasi antara spironolakton dengan perkembangan kanker (payudara, uterus, servix, ovarium) (Biggar, Andersen, Wohlfahrt, & Melbye, 2013; Mackenzie, Morant, Wei, Thompson, & MacDonald, 2017).

SIMPULAN

Spironolakton secara off-label banyak digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga dalam terapi jerawat pada pasien wanita dewasa. Spironolakton dapat menjadi alternatif bagi antibiotik oral sehingga dapat meminimalisir

terjadinya resistensi antibiotik. Dosis 50-100 mg/hari efektif untuk memberikan perbaikan klinis jerawat. Jika dilakukan up-titrasi dosis, perlu diperhatikan efek samping yang ditimbulkan seiring pertambahan dosis. Pemantauan serum kalium diperlukan bagi pasien wanita usia >45 tahun yang mengkonsumsi spironolaktone untuk mencegah efek samping hiperkalemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Armanini, D., Andrisani, A., Bordin, L., & Sabbadin, C. (2016). Spironolactone in The Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Expert Opinion on *Pharmacotherapy*, 17(13), 1713–1715. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1215430>
- Bettoli, V., Zauli, S., & Virgili, A. (2015). Is Hormonal Treatment Still an Option in Acne Today? *British Journal of Dermatology*, 172(S1), 37–46. <https://doi.org/10.1111/bjd.13681>
- Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of Acne Vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3), 474–485. <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>
- Biggar, R. J., Andersen, E. W., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (2013). Spironolactone Use and The Risk of Breast and Gynecologic Cancers. *Cancer Epidemiology*, 37(6), 870–875. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.10.004>
- Cadegiani, F. A., Wambier, C. G., & Goren, A. (2020). Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7(July), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00453>
- Da Cunha, M. G., Fonseca, F. L. A., & MacHado, C. D. A. S. (2013). Androgenic Hormone Profile of Adult Women with Acne. *Dermatology*, 226(2), 167–171. <https://doi.org/10.1159/000347196>
- Eichenfield, L. F., Krakowski, A. C., Piggott, C., Del Rosso, J., Baldwin, H., Friedlander, S. F., dan Thiboutot, D. M. (2013). Evidence-based Recommendations for The Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics*, 131(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0490B>
- Eworuke, E., Cosgrove, A., Her, Q. L., Lyons, J. G., Martin, D., & Adimadhyam, S. (2022). Spironolactone Utilization Among Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction Heart Failure. *Pharmacoepidemiology*, 1(3), 89–100. <https://doi.org/10.3390/pharma1030009>
- Fisk, W. A., Lev-Tov, H. A., & Sivamani, R. K. (2014). Epidemiology and Management of Acne in Adult Women. *Current Dermatology Reports*, 3(1), 29–39. <https://doi.org/10.1007/s13671-014-0071-4>
- Gabbard, R. D., Hoopes, R. R., & Kemp, M. G. (2020). Spironolactone and XPB: An Old Drug with a New Molecular Target. *Biomolecules*, 10(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/biom10050756>
- Garg, V., Choi, J. K., James, W. D., & Barbieri, J. S. (2021). Long-term use of spironolactone for acne in women: A Case Series of 403 Patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(5), 1348–1355. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.071>
- Han, X. D., Oon, H. H., & Goh, C. L. (2016). Epidemiology of post-adolescence acne and adolescence acne in Singapore: a 10-year Retrospective and Comparative Study. *Journal of the European Academy*

- of Dermatology and Venereology*, 30(10), 1790–1793. <https://doi.org/10.1111/jdv.13743>
- Hauk, L. (2017). Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *American Family Physician*, 95(11), 740–741.
- Isvy-Joubert, A., Nguyen, J. M., Gaultier, A., Saint-Jean, M., Le Moigne, M., Boisrobert, E., dan Dréno, B. (2017). Adult female acne treated with spironolactone: A retrospective Data Review of 70 Cases. *European Journal of Dermatology*, 27(4), 393–398. <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3062>
- Jansen, R. (2013). Off-Label Use of Medication. In *Legal and Forensic Medicine* (pp. 1601–1615). <https://doi.org/10.1007/978-3-642-32338-6>
- Kim, G. K., & Del Rosso, J. Q. (2012). Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris: Practical Considerations for The Clinician Based on Current Data and Clinical Experience. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 5(3), 37–50.
- Lavers, I. (2017). Exploring Skin Anatomy, Function and Site-specific Treatment Options. *Journal of Aesthetic Nursing*, 6(4), 172–180. <https://doi.org/10.12968/joan.2017.6.4.172>
- Leelaphiwat, S., Jongwutiwes, T., Lertvikool, S., Tabcharoen, C., Sukprasert, M., Rattanasiri, S., & Weerakiet, S. (2015). Comparison of Desogestrel/ethinyl Estradiol Plus Spironolactone Versus Cyproterone Acetate/ethinyl Estradiol in The Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(3), 402–410. <https://doi.org/10.1111/jog.12543>
- Mackenzie, I. S., Morant, S. V., Wei, L., Thompson, A. M., & MacDonald, T. M. (2017). Spironolactone Use and Risk of Incident Cancers: A Retrospective, Matched Cohort Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(3), 653–663. <https://doi.org/10.1111/bcp.13152>
- Pakhiddey, R., Paul, S., Mandal, A. K., & Kumar, V. (2015). Epidermal Androgen Receptors in Acne Vulgaris Patients Before and Following Oral Isotretinoin. *Journal of the Anatomical Society of India*, 64(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.jasi.2015.04.002>
- Park, J. H., Bienenfeld, A., Orlow, S. J., & Nagler, A. R. (2018). The Use of Hormonal Antiandrogen Therapy in Female Patients with Acne: A 10-Year Retrospective Study. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(3), 449–455. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0349-6>
- Patiyasikunt, M., Chancheewa, B., Asawanonda, P., Noppakun, N., & Kumtornrut, C. (2020). Efficacy and Tolerability of Low-dose Spironolactone and Topical Benzoyl Peroxide in Adult Female Acne: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Dermatology*, 47(12), 1411–1416. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15559>
- Poinas, A., Lemoigne, M., Le Naour, S., Nguyen, J. M., Schirr-Bonnans, S., Riche, V. P., dan Dréno, B. (2020). FASCE, The Benefit of Spironolactone for Treating Acne in Women: Study Protocol for a Randomized Double-blind Trial. *Trials*, 21(1), 571. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04432-w>
- Rocha, M. ., & Bagatin, E. (2018). Adult-onset Acne : Prevalence, Impact, and Management Challenges. *Clinical*,

- Cosmetic and Investigational Dermatology*, 11, 59–69.
- Rossignol, P., Claggett, B. L., Liu, J., Vardeny, O., Pitt, B., Zannad, F., & Solomon, S. (2018). Spironolactone and Resistant Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Hypertension*, 31(4), 407–414. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx210>
- Santer, M., Lawrence, M., Renz, S., Eminton, Z., Stuart, B., Sach, T. H., Layton, A. M. (2023). Effectiveness of Spironolactone for Women with Acne Vulgaris (SAFA) in England and Wales: Pragmatic, multicentre, phase 3, double blind, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 381, e074349. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074349>
- Searle, T. N., Al-Niaimi, F., & Ali, F. R. (2020). Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne and Beyond. *Clinical and Experimental Dermatology*, 45(8), 986–993. <https://doi.org/10.1111/ced.14340>
- Shah, N., Shukla, R., Chaudhari, P., Patil, S., Patil, A., Nadkarni, N., & Goldust, M. (2021). Prevalence of acne vulgaris and Its Clinico-epidemiological Pattern in Adult Patients: Results of a Prospective, Observational Study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(11), 3672–3678. <https://doi.org/10.1111/jocd.14040>
- Skroza, N., Tolino, E., Mambrin, A., Zuber, S., Balduzzi, V., Marchesiello, A., dan Potenza, C. (2018). Adult acne versus adolescent acne: A Retrospective Study of 1,167 Patients. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 11(1), 21–25.
- Tan, J. K. L., & Bhate, K. (2015). A Global Perspective on The Epidemiology of Acne. *British Journal of Dermatology*, 172(S1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>
- Thiede, R. M., Rastogi, S., Nardone, B., Sadowsky, L. M., Rangel, S. M., West, D. P., & Schlosser, B. J. (2019). Hyperkalemia in women with acne exposed to oral spironolactone: A retrospective study from the RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) program. *International Journal of Women's Dermatology*, 5(3), 155–157. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.04.024>
- Trivedi, M. K., Shinkai, K., & Murase, J. E. (2017). A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *International Journal of Women's Dermatology*, 3(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.02.018>
- Vargas-Mora, P., & Morgado-Carrasco, D. (2020). Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Hair Loss, and Hirsutism. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 111(8), 639–649. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2020.03.015>
- Wang, Y., & Lipner, S. R. (2020). Retrospective Analysis of Adverse Events with Spironolactone in Females Reported to The United States Food and Drug Administration. *International Journal of Women's Dermatology*, 6(4), 272–276. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.05.002>
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten Common Questions (and their answers) About Off-label Drug Use. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(10), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- Yang, C. T., Kor, C. T., & Hsieh, Y. P. (2018). Long-term Effects of Spironolactone on Kidney Function and Hyperkalemia-

Associated Hospitalization in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/jcm7110459>

Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., dan Bhushan, R. (2016). Guidelines of Care for The Management of Acne Vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945-973.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>..