



Akne Tedavisinde Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri

Doç. Dr. Filiz Topaloğlu Demir

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Aknenin ataklarla giden kronik seyri nedeniyle, elimizdeki etkili pek çok tıbbi tedaviye rağmen, daha etkili olan ve yan etki potansiyeli daha az olan tedavi yöntemlerinin arayışı halen sürmektedir. Tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri olarak adlandırılan bu tedavi yöntemlerinden akne tedavisinde özellikle bitkisel tedaviler (fitoterapi), arı venomu, akupunktur ve kupa tedavisi karşımıza çıkmaktadır. Çay ağacı yağı, aloe vera, yeşil çay ve resveratrol başta olmak üzere bitkisel tedavilerin, anti-enflamatuvar, antibakteriyel, antiandrojenik ve/veya sebosüpresif etkileri sayesinde, akne patogenezinde rol oynayan tüm basamaklarda etkili olduklarına dair çeşitli yayınlar mevcuttur. Arı venomunun, anti-enflamatuvar ve antibakteriyel etkileri nedeniyle, akupunkturun ise anti-enflamatuvar etkisi ile akne tedavisinde etkili olduğu öne sürülmektedir. Kupa tedavisinin, akne tedavisindeki etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte enflamatuvar lezyonlar üzerine etkili olduğunu bildirilmiştir. Ancak bu tedavi yöntemlerin akne tedavisindeki yeri ve önemini ortaya koymak için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akne, bitkisel tedavi, tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri

Abstract

Despite many effective medical treatments available for acne, search for more effective treatment methods having potentially less side effects is still continuing due to the chronic progression of acne with attacks. From these complementary and alternative treatment methods, particularly herbal therapies (phytotherapy), bee venom, acupuncture, and cupping stand out. There are various publications arguing that herbal therapies and particularly those involving tea tree oil, aloe vera, green tea, and resveratrol are effective in all the steps involved in acne pathogenesis owing to their anti-inflammatory, antibacterial, antiandrogenic and/or sebosuppressive activities. Bee venom is argued to be effective in acne treatment due to its anti-inflammatory and antibacterial properties and acupuncture due to its anti-inflammatory action. Although the mechanism of action of cupping in acne treatment is not fully known, it has been reported to be effective on inflammatory lesions. There is a need, however, for highly evidenced studies to demonstrate the place and significance of these treatment methods in resolving acne.

Keywords: Acne, herbal treatment, complementary and alternative therapy

Giriş

Günümüzde akne tedavisinde kullanılan etkin pek çok topikal ve sistemik ajan olmasına rağmen, aknenin kronik seyri nedeniyle daha etkili ve güvenilir tedavi seçenekleri arayışı sürmektedir. Bundan dolayı akne tedavisinde tıbbi tedavilere ek olarak çok sayıda tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT)

yöntemi belirtilmekte ve/veya desteklenmektedir¹. Akne kompleks bir patogeneze sahiptir. Disbiyozis ve *P. acnes* ile ilişkili enflamasyon, artmış sebasöz aktivite ve foliküllerin keratin ile tıkanması lezyonların oluşumuna katkı sağlar². Akne tedavisinde, TAT yöntemlerinin, androjeniteyi, artan sebum aktivitesini, enfeksiyonu, enflamasyonu ve hiperkeratinizasyonu etkileyerek etkili olduğu öne

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Filiz Topaloğlu Demir
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: filizsvet@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2049-1316

sürülmektedir¹. Hastaların yaklaşık %80'i seçtikleri TAT yöntemleri ile derilerinde iyileşme bildirmiş³, hastaların %78'i ise dermatologların TAT yöntemlerini önermeleri gerektiği konusunda fikir belirtmiştir⁴. Ancak TAT kullanımına dair kanıtlar yetersiz olduğu için dermatologlar bu konuda çekimser davranmaktadır.

Bu bölümde, akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan TAT yöntemlerinden; bitkisel tedaviler (fitoterapi), arı venomu, akupunktur ve kupa tedavisine yer verilmiştir. Bitkisel tedaviler, TAT yöntemleri içinde deri hastalıkları için en sık kullanılandır³.

Bitkisel tedaviler (fitoterapi)

Bitkisel tedaviler, daha iyi hasta toleransı, uzun kullanım öyküsü, daha az yan etki ve görece daha ucuz olma gibi avantajları nedeniyle giderek popülerite kazanmaktadır. Akne tedavisinde olduğu kadar, hastalığın önlenmesinde ve kullanılan tıbbi tedavilerin yan etkilerinin giderilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Hatta bazı araştırmacılar, botaniklerin, antibiyotiklere alternatif olarak veya antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında antibiyotik direncini azaltabileceği görüşündedir⁵. Bileşimlerine göre çok sayıda aktif içeriği bir arada bulundurdukları için, farklı etkileri birlikte bulundurma avantajına sahiptirler⁵. Bununla birlikte, kullanımları ile ilgili veriler yetersizdir¹. Aktif madde içermeyen bitkisel takviyeler olabildiği gibi, arsenik, civa veya kurşun gibi etiketli olmayan toksinleri içeren bitkisel tedaviler de olabilmektedir. Bitkisel tedavilerin akne tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koymak için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çay ağacı yağı

Melaleuca yağı olarak da bilinen çay ağacı yağı, Avustralyalı yerli bitki *Melaleuca alternifolia*'dan (Myrtaceae) buharla damıtma ile elde edilen monoterpen bakımından zengin, lipofilik, uçucu bir yağdır. Çay ağacı yağı 100 yağ bileşeni içerir, en fazla bulunan bileşen %40'ını oluşturan terpinen-4-ol'dur. Akne tedavisindeki etkinliği antibakteriyel ve anti-enflamatuvar etkisine bağlanmıştır⁶. Geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir, hücre zarını hasarlaması antibakteriyel etkinin ana mekanizmasıdır⁷. Anti-enflamatuvar etkisi konak dokunun pro-enflamatuvar sitokinleri üretmesini doğrudan inhibe etmesine ve dolaylı olarak, ana immünojenik uyarıcı olan *P. acnes*'nin büyümesini inhibe etmesine bağlanmıştır⁶. Ayrıca çay ağacı yağı ve ana bileşen terpinen-4-ol'nin insan monosit ve makrofajlarından çeşitli sitokinlerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir^{8,9}.

Çeşitli araştırmalar, çay ağacı yağı ürünlerinin uygulanmasının, hafif ila orta şiddette aknesi olanlarda hem enflamatuvar hem de non-enflamatuvar lezyonların sayısını azalttığını göstermiştir^{6,10-12}. Karşılaştırmalı çalışmalarda, çay ağacı yağı ürünlerinin plaseboda daha etkili, %2 topikal eritromisin içeren ürünler ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir^{11,12}. Çay ağacı yağı, %5 BPO ile kıyaslandığında enflamatuvar lezyonlarda daha az etkili, non-enflamatuvar lezyonlarda ise benzer etkinlikte bulunmuştur¹⁰. Bildirilen yan etkiler, diğer topikal tedaviler ile benzerlik göstermektedir⁶.

Ülkemizde çay ağacı yağı içeren yüz yıkama jelleri mevcuttur. Akne tedavisinde tıbbi tedavilere ek olarak veya akne oluşumu önlemek amacıyla kullanılabilir.

Diğer bitkisel tedaviler

Çay ağacı yağı dışında aloe vera, *Camellia sinensis* (yeşil çay), resveratrol başta olmak üzere, bazı deniz yosunu türleri, *Hamamelis Virginiana* (cadı fındığı), fesleğen yağları, copaiba yağı, linoleik asit,

limon, portakal, pettigrain, balkabağı, ardıç, lavanta, paçuli, sandal ağacı, sardunya, *Impatiens balsamina* (kına çiçeği), *Artocarpus incisus* (ekmek ağacı), *Alpinia officinarum* (havlıcan) ve *Sophora flavescens*'nin (sofora) de anti-enflamatuvar, antibakteriyel, antiandrojenik ve/veya sebosüpresif etkilerinden dolayı akne tedavisinde kullanılacakları öne sürülmüştür^{1,13-27}. Akne tedavisinde önerilen bitkisel tedaviler olası etkilerine göre Tablo 1'de özetlenmiştir. Yeşil çay, anti-enflamatuvar, antibakteriyel, antiandrojenik ve sebosüpresif etkileri ile dikkat çekmektedir. Ayrıca foliküler keratinizasyonu da azalttığı bildirilmiştir²⁰. Amaranth, arnica, kuşkonmaz, huş ağacı, nergis, kırlangıç otu, ifteli ağaç, kişniş, jojoba yağı, labrador çayı, neem, çam, kavak, ravent, sabun otu, ısırgan otu ve zerdeçal gibi akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan çok sayıda başka bitkisel tedaviler de mevcuttur ve bu listeye her geçen gün yenileri eklenmektedir²⁸.

Çay ağacı yağından sonra ülkemizde akne tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer bir bitki aloe vera'dır.

Öneri: Akne tedavisinde, tıbbi tedavilere ek olarak, çay ağacı yağı, aloe vera, yeşil çay ve resveratrol başta olmak üzere çeşitli bitkilerden faydalanılabilir. Bu bitkiler, akne tedavisinde gelecekte üretilecek olan ilaçlar için de potansiyel etken maddelerdir.

Arı venomu

Bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından üretilen arı venomu doğal toksinlerin en iyi bilinenlerinden biridir. Melittin, apamin, adolapin ve MCD peptidi gibi peptidleri, fosfolipaz A2, hiyalüronidaz, asit fosfomonoesteraz ve lizofosfolipaz gibi enzimler ve ayrıca histamin, dopamin ve norepinefrin gibi çeşitli aminleri içerir²⁹. Anti-enflamatuvar, antiapoptotik, antifibrotik ve antiaterosklerotiktir³⁰. Son yayınlarda bu özelliklere ek olarak antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antikanserijen etkileri gösterilmiştir^{29,31,32}.

Akne tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler, dirençli bakteri suşlarının oluşumu gibi çeşitli yan etki riskleri taşımaktadır. Bu nedenle, daha yüksek terapötik etki ve daha az yan etki potansiyeline sahip akne tedavilerine olan ilgi giderek artmaktadır. *P. acnes* enjeksiyonlu dokularda arı venomu tedavisi ile tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1beta (IL-1 β), TLR2 ve CD14 ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak, nükleer faktör- κ B ve aktivatör protein-1'in DNA bağlama aktivitesi belirgin şekilde inhibe olmuştur³³. HaCaT (keratinosit) ve THP-1 (monositler) hücrelerinde de IL-8, TNF- α ve interferon gama ekspresyonunu azaltmıştır. Aynı zamanda, HaCaT ve THP-1 hücrelerinde ısıyla öldürülmüş *P. acnes*'nin indüklediği TLR2 ekspresyonunu baskılamıştır³⁴. Melittin, TNF- α ve IL-1 β ekspresyonunu anlamlı şekilde azaltmış ve keratinositlerde TLR2 ve CD14 ekspresyonunun belirgin şekilde baskılanmasına yol açmıştır³⁵. Arı venomunun aknedeki terapötik etkileri bunlara bağlanmıştır. Günümüzde arı venomunun akne vulgaris için etkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur³⁶⁻³⁸.

Han ve ark.'nın³⁶ arı venomunun aknedeki terapötik etkilerini değerlendirdikleri randomize çift-kör kontrollü çalışmada, arı venomu içeren bakım ürünü kullananlarda kontrol grubuna kıyasla enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan lezyonların sayısında azalma saptanmıştır. Derideki mikroorganizma sayısının azaldığını göstermek için ölçülen ATP seviyelerinde ise %57,5'lik bir düşüş gösterilmiştir³⁶.

Han ve ark.³⁷ diğer bir çalışmada da günde 2 kez arı venomu içeren kozmetikler kullananlarda 6 haftanın sonunda, ortalama %52,3 oranında iyileşme, %77'sinde ise 6 haftada açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller ve nodüllerde gerileme saptanmıştır³⁷.

Tablo 1. Akne tedavisinde önerilen bitkisel tedaviler ve etkileri^{1,6,13-27}

Bitkisel tedavi	Anti-enflamatuvar	Antibakteriyel	Antiandrojenik	Sebosüpresif
Çay ağacı yağı	+	+		
<i>Camellia sinensis</i> (yeşil çay)*\$**	+	+	+	+
Resveratrol*\$ **	+	+		
Aloe vera	+	+		
Bazı deniz yosunu türleri*	+	+		
Fesleğen*	+	+		
Kurkumin		+		
Linoleik asit	+			
Fesleğen yağları		+		
<i>Hamamelis Virginiana</i> (cadı fındığı)	+			
Limon		+		
Portakal		+		
Pettigrain		+		
Balkabağı		+		
Ardıç		+		
Lavanta		+		
Paçuli		+		
Sandal ağacı		+		
Sardunya		+		
<i>Impatiens balsamina</i> (kına çiçeği)			+	
<i>Artocarpus incisos</i> (ekmek ağacı)			+	
<i>Alpinia officinarum</i> (havlıcan)			+	
<i>Sophora flavescens</i> (sofora)			+	

Pacnes*'e karşı antibakteriyel etkili oldukları bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁷, \$Anti-enflamatuvar etkileri mTORC1 yolunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir²¹, **Foliküler keratinizasyonu azalttığı bildirilmiştir¹⁵, *Keratinosit hiperproliferasyonunu inhibe ederek makro ve mikrokomedonları azalttığı bildirilmiştir²⁷

Buna rağmen, çalışmalarda küçük örneklem büyüklükleri ve düşük metodolojik kalite kanıtların gücünü sınırlamaktadır.

Ülkemizde bazı kozmetik kremlerin ve yüz maskelerinin içeriğinde arı venomu bulunmaktadır.

Akupunktur

Akupunktur noktalarının uyarılmasının aknedeki potansiyel etki mekanizmaları, ısı toksisitesini azaltmak, nemi ortadan kaldırmak, vital enerjiyi (Qi) ve kanı düzenlemek, immünolojik fonksiyonları attırmak olarak bildirilmiştir³⁹. Bazı çalışmalar akupunkturun yağ bezinin aşırı salgılanmasını önlemek için androjen seviyelerini uyarabildiğini ve dengeleyebileceğini savunmaktadır⁴⁰. Kulak akupressür ve akne lezyonunu çevreleyen yüzeysel iğnelerin ise sebum atılım oranını ve testosteronu azalttığı gösterilmiştir⁴¹. Ayrıca kulak akupunkturunun periferik muskarinik reseptörler, doğal ve adaptif immün yanıt aracılığı ile aknedeki enflamasyonu azalttığı da bildirilmiştir^{42,43}.

Akne tedavisinde TAT yöntemlerinin ele alındığı Cochrane derlemesinde, aknede akupunktur kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmiştir⁴⁴. Cao ve ark.'nın⁴⁵ sistemik derlemesinde akupunkturun farmakoterapi ile kıyaslandığında fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Li ve ark.'nın⁴⁶ manuel akupunktur, geleneksel tıp (izotretinoin ve antibiyotikler) veya çoklu Çin tıbbi tedavileri ile karşılaştırıldıkları derlemesinde kalitesi düşük araştırmalar nedeniyle

sonuca ulaşamamıştır. Mansu ve ark.'nın⁴⁷ sistemik derlemesi ve meta analizinde ise akne tedavisinde akupunktur ve auriküler akupressürün, kılavuzlarda önerilen tedavilerden istatistiksel olarak farklı olmadığı, daha az yan etkiye sahip olduğu ve akne için bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Akupunkturun akne tedavisinde etkinliğini destekleyen kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneri: Kanıt düzeyi yüksek çalışmalar olmadığı için akne tedavisinde kullanımını önerilmemektedir.

Kupa tedavisi

Akne tedavisinde kupa tedavisinin etkinliği ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur^{48,49}. Tek kör prospektif bir çalışmada, orta şiddette akne vulgarisli hastalara 6 hafta boyunca haftada iki kez ıslak kupa tedavisi yapılmış ve hastalarda belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir⁴⁸. Çin bitkisel maskesine ek olarak ıslak kupa yapılanlar ile kontrol grubu olarak yalnızca Çin bitkisel maskesi kullananların karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada kontrol grubundaki %61,1'e kıyasla %94,7'lik bir iyileşme oranı bildirilmiştir⁴⁹. Kupa tedavisinin dermatolojik koşullarda kullanımının ve olası etkilerini ortaya koymak için klinik çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

Öneri: Kanıt düzeyi yüksek çalışmalar olmadığı için akne tedavisinde kullanımını önerilmemektedir.

Sonuçlar

Akne tedavisinde tıbbi tedavilere ek olarak pek çok TAT yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bu tedavi yöntemlerinden çay ağacı yağı, yeşil çay, aloe vera ve resveretrol hariç diğerlerinin etkinliğine ve güvenilirliğine dair kanıtlar yetersizdir. TAT yöntemleri ile ilgili kanıt düzeyleri ve öneri düzeyleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Gelecekte akne tedavisinde bu yöntemlerin yerinin ve öneminin ortaya konulabilmesi için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca klinisyenlerin hastalara daha iyi danışmanlık yapabilmeleri için bitkisel tedavilere ve TAT yöntemlere aşina olmaları önemlidir.

Tablo 2. Akne tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri			
TAT yöntemi	Etki mekanizması	Akne tipi	Kanıt düzeyi
Çay ağacı yağı	Anti-enflamatuvar ve antibakteriyel etki	Hafif-orta şiddetli akne (enflamatuvar, ve non-enflamatuvar lezyonlar)	II 6,7
Aloe vera	Anti-enflamatuvar ve antibakteriyel etki	Hafif-orta şiddetli akne	II 15, 17, 18, 20
<i>Camellia sinensis</i> (yeşil çay) (<i>Epigallocatechin-3-gallate</i> , yeşil çaydaki ana polifenol)	mTORC1 yolağı inhibisyonu ile anti-enflamatuvar etki, antibakteriyel etki, antiandrojenik etki, sebosüpresif etki, foliküler keratinizasyonu	Hafif-orta şiddetli akne (enflamatuvar ve non-enflamatuvar lezyonlar)	II 15, 21-26
Resveretrol	Antibakteriyel etki, mTORC1 yolağı inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki, mikro ve makrokomedon oluşumunu ve skar oluşumunu azaltıcı etki	Hafif-orta şiddetli akne (enflamatuvar ve non-enflamatuvar lezyonlar)	II 16, 20, 21, 27
Anı venomu	Anti-enflamatuvar ve antibakteriyel etki	Enflamatuvar ve non-enflamatuvar lezyonlar	- 36-38
Akupunktur	Anti-enflamatuvar	Enflamatuvar lezyonlar	- 40, 42-43, 47
Kupa tedavisi	Bilimmiyor	Enflamatuvar lezyonlar	- 48, 49

TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi, mTORC1, Rapamisin memli hedefi C1

Kaynaklar

- Magin PJ, Adams J, Pond Smith W: Topical and oral CAM in Acne: A review of the empirical evidence and a consideration of its context. *Complement Ther Med* 2006;14:62-76.
- Gurnee EA, Kamath S, Kruse L: Complementary and alternative therapy for pediatric acne: A review of botanical extracts, dietary interventions, and oral supplements. *Pediatr Dermatol* 2019;36:596-601.
- Sivamani RK, Morley JE, Rehal B, Armstrong AW: Comparative prevalence of complementary and alternative medicine use among outpatients in dermatology and primary care clinics. *JAMA Dermatol* 2014;150:1363-65.
- Kalaaji AN, Wahner-Roedler DL, Sood A, et al: Use of complementary and alternative medicine by patients seen at the dermatology department of a tertiary care center. *Complement Ther Clin Pract* 2012;18:49 53.
- Fisk WA, Lev-Tov HA, Sivamani RK: Botanical and phytochemical therapy for acne: A systematic review. *Phytother Res* 2014;28:1137-52.
- Hammer KA: Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:106-10.
- Carson CF, Mee BJ, Riley TV: Mechanism of action of Melaleuca alternifolia (teatree) oil on Staphylococcus aureus determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Anti microb Agents Chemother* 2002;46:1914-20.
- Hart PH, Brand C, Carson CF, Riley TV, Prager RH, Finlay-Jones JJ: Prager RH, Finlay-Jones JJ. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm Res* 2000;49:619-26.
- Ninomiya K, Hayama K, Ishijima SA, et al: Suppression of inflammatory reactions by terpinen-4-ol, a main constituent of tea tree oil, in a murine model of oral candidiasis and its suppressive activity on cytokine production of macrophages in vitro. *Biol Pharm Bull* 2013;36:838-44.
- Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS: A comparative study of tea tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust* 1990;153:455-8.
- Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F: The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, F double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:22-5.
- Darabi R, Hafezi MA, Akbarloo N: A comparative, investigator-blind study of topical tea tree oil versus erythromycin gel in the treatment of acne. In: 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark: 2005 [abstract no. 1133 249].
- Bensouilah J: Aetiology and management of acne vulgaris. *Int J Aromather* 2002;12:99-104.
- Viyoch J, Pisutthan N, Faikreua A, Nupangta K, Wangtorpol K, Ngokkuen J: Evaluation of in vitro antimicrobial activity of Thai basil oils and their micro-emulsion formulas against Propionibacterium acnes. *Int. J. Cosmet Sci* 2006;28:125-33.
- Yoon JY, Kwon HH, Min SU, Thiboutot DM, Suh DH: Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting P. acnes. *J Invest Dermatol* 2013;133:429-40.
- Docherty JJ, McEwen, HA, Sweet TJ, Bailey E, Booth TD: Resveratrol inhibition of Propionibacterium acnes. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1182-84.
- Choi JS, Bae HJ, Kim SJ, et al: In vitro antibacterial and anti-inflammatory properties of seaweed extracts against acne inducing bacteria, Propionibacterium acnes. *J Environ Biol* 2011;32:313-18.
- Reynolds T, Dweck AC: Aloe vera leaf gel: a review update. *J Ethno Pharmacol* 1999;68:3-37.
- Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Niwa Y: Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *J Invest Dermatol* 1990;95:271-4.
- Donnelly, LE, Newton R, Kennedy GE, et al: Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: Molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:774-83.
- Melnik B: Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol* 2018;36:29 40.
- Kuroyanagi M, Arakawa T, Hirayama Y, Hayashi T: Antibacterial and anti androgen flavonoids from Sophora flavescens. *J Nat Products* 1999;62:1595-9.

23. Ishiguro K, Oku H, Toyonari K: Testosterone 5 alpha reductase inhibitor bisnaphthoquinone derivative from *Impatiens balsamina*. *Phytother Res* 2000;14:54-6.
24. Liao S, Hiipakka RA: Selective inhibition of steroid 5 alpha reductase isoenzymes by tea epigallocatechin-3-gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:833-8.
25. Shimizu K, Fukuda M, Kondo R, Sakai K: The 5 alpha-reductase inhibitory components from heartwood of *Artocarpusincisus*: structure activity investigations. *Planta Med* 2000;66:16-9.
26. Kim YU, Son HK, Song HK, Ahn M-J, Sang Sup Lee SS, Lee SK: Inhibition of 5 alpha-reductase activity by diarylheptanoids from *Alpiniaofficinarum*. *Planta Med* 2003;69:72-4.
27. Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, et al: Resveratrol-containing gel for the treatment of Acne vulgaris: A single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:133-41.
28. Kumar SM, Chandrasekar MJN, Nanajan MJ, du Plessis J, Gerber M: Herbal remedies for acne. *Nat Prod Radiance* 2005;4:328-34.
29. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Ho Sueb Song S, Lee CK, Jin Tae Hong JT: Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther* 2007;115:246-70.
30. Zhang S, Liu Y, Ye Y, et al: Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon* 2018;148:64-73.
31. Zolfagharian H, Mohajeri M, Babaie M: Bee venom (*apismellifera*) an effective potential alternative to gentamicin for specific bacteria strains: Bee venom an effective potential for bacteria. *J. Pharmacopunct* 2016;19:225-30.
32. Uddin MB, Lee BH, Nikapitiya C, et al: Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *J Microbiol* 2016;54:853-66.
33. An HJ, Lee WR, Kim KH, et al: Inhibitory effects of bee venom on propionibacterium acnes-induced inflammatory skin disease in an animal model. *Int J Mol Med* 2014;34:1341-48.
34. Kim JY, Lee WR, Kim KH, et al: Effects of bee venom against propionibacterium acnes-induced inflammation in human keratinocytes and monocytes. *Int J Mol Med* 2015;35:1651-6.
35. Lee WR, Kim KH, An HJ, et al: The protective effects of melittin on propionibacterium acnes-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2014;134:1922-30.
36. Han SM, Lee KG, Pak SC: Effects of cosmetics containing purified honeybee (*apismellifera* L.) venom on acne vulgaris. *J Integr Med* 2013;11:320-6.
37. Han SM, Pak SC, Nicholls YM, Macfarlane N: Evaluation of anti-acne property of purified bee venom serum in humans. *J Cosmet Dermatol* 2016;15:324-9.
38. Kim H, Park SY, Lee G: Potential Therapeutic Applications of Bee Venom on Skin Disease and Its Mechanisms: A Literature Review. *Toxins (Basel)* 2019;11:374.
39. Shen DH, Wu XF, Wang N: Acne and rosacea. *Manual of Dermatology in Chinese Medicine*. Seattle: Eastland Press;1995:253-8.
40. Li B, Chai H, Du YH, Liu J-P: Evaluation of therapeutic effect and safety for clinical randomised and controlled trials of treatment of acne with acupuncture and moxibustion [in Chinese]. *Chinese Acupunct Moxibustion* 2009;29:247-51.
41. Li F, Wu H, Wang X, et al: The effect of acupuncture combined with auricular acupoint - pressing therapy on the main morbidity factors of acne vulgaris. *Journal Chinese Acupuncture* 2002;3:161-4.
42. Chung WY, Zhang HQ, Zhang S: Peripheral muscarinic receptors mediate the anti-inflammatory effects of auricular acupuncture. *Chin Med* 2011;6:3.
43. Wang Z, Chen T, Long M et al: Electro-acupuncture at Acu- point ST36 Ameliorates Inflammation and Regulates Th1/Th2 Balance in Delayed-Type Hypersensitivity. *Inflammation* 2017;40:422-34.
44. Cao H, Yang G, Wang Y, et al: Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;19:1.
45. Cao HJ, Yang GY, Wang YY, Liu JP: Acupoint stimulation for acne: A systematic review of randomized controlled trials. *Medical Acupuncture* 2013;25:173-94.
46. Li B, Chai H, Du YH, Xiao L, Xiong J: Evaluation of therapeutic effect and safety for clinical randomized and controlled trials of treatment of acne with acupuncture and moxibustion. *Zhongguo Zhen Jiu* 2009; 29:247-51.
47. Mansu SSY, Liang H, Parker S, et al: Acupuncture for acne: A systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2018:4806734.
48. Xu J, Lin R, Wang J, et al: Effect of acupuncture anesthesia on acne vulgaris of pricking-bloodletting cupping: a single-blind randomized clinical trial. *J Trad Chin Med* 2013;33:752-61.
49. Hong T, Wu L: Clinical observation on pricking blood letting therapy at back-shuacupoints plus Chinese herbal mask in treating patients with acne. *J Acupunct Tuina Sci* 2013;11:286-8.