

# Effectiveness and side effects of complementary and alternative therapies in acne

## *Eficacitatea și efectele adverse ale terapiilor complementare și alternative în acnee*

Ana Maria Alexandra STĂNESCU<sup>1</sup>, Ioana Veronica GRĂJDEANU<sup>1</sup>, Constantin ȘTEFAN<sup>1</sup>, Bogdan ȘERBAN<sup>1</sup>, Camelia Cristina DIACONU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență București, România

### ABSTRACT

*Acne is a condition that occurs in both sexes, affects several age groups (especially adolescents) and can have a high degree of impairment of the quality of life of patients. Therapies prescribed by the physician are generally long-lasting and may have significant side effects. Patients tend to try other therapies, either concomitantly with those prescribed by the physician or by replacing them. This analysis seeks to highlight the mechanisms of action, efficacy and the adverse effects of alternative and / or complementary therapies used in acne.*

**Keywords:** acne, therapies, efficacy, side effects

### REZUMAT

*Acneea reprezintă o afecțiune care apare la ambele sexe, afectează mai multe grupe de vârstă (în special adolescenții) și poate avea un grad ridicat de afectare a calității vieții pacienților. Terapiile prescrise de către medic sunt în general de lungă durată și pot avea efecte secundare semnificative. Pacienții tind să apeleze și la alte terapii, fie concomitent cu cele prescrise de medic, fie înlocuindu-le. Această analiză dorește evidențierea mecanismelor de acțiune, eficacitatea, dar și efectele adverse ale unor terapii alternative și/sau complementare folosite în acnee.*

**Cuvinte cheie:** acnee, terapii, eficacitate, efecte adverse

## INTRODUCERE

Acneea vulgară este o dermatoză inflamatorie cronică ce prezintă caracteristic comedoane deschise sau închise și leziuni inflamatorii, incluzând papule, pustule sau noduli. Acneea este o afecțiune comună a pielii ce afectează în mod special adolescenții și adulții tineri. Poate reprezenta cel mai frecvent diagnostic dermatologic

pentru 22-32% dintre cazuri și este unul dintre cele mai frecvente motive pentru vizitarea unui medic (1,1%) (1). Poate să apară la diverse grupe de vârstă, însă 85% dintre cazuri se întâlnesc la adolescenți (2).

Din punct de vedere socio-economic, în anul 1995 în SUA au fost estimate 10,2 milioane de cazuri, reprezentând 25,4% dintre diagnosticile dermatologice ale tuturor medicilor; anual s-au

eliberat 6,5 milioane de prescripții pentru terapie sistemică (antibiotice sau izotretinoin), cu un cost de peste 1 miliard de dolari (3). Abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul de acnee: acneea vulgară, acneea fulminans, acneea conglomerată, acneea medicamentoasă sau acneea la nou-născut și sugar (4).

Acneea este o boală răspândită la nivel global, în special în rândul adolescenților. Terapia de bază este și va rămâne cea prescrisă de medicul dermatolog. Cu toate acestea, pacienții au tendința de a căuta metode alternative de tratament. Nu sunt multe studii care să fi urmărit eficacitatea acestor terapii, fie ele complementare sau alternative, în tratamentul acneei. Aceste terapii sunt utilizate la nivel mondial, însă sunt insuficient investigate în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Terapiile complementare sunt împărțite în următoarele categorii: dietă și nutriție (macrobiotice, dieta Gerson, antioxidanți); intervenții mintale-corp (meditație, hipnoză, grupuri de sprijin); bioelectromagnetice (electromagnetice, electroacupunctură); remedii tradiționale și folclorice (naturopatia, Ayurveda, medicina chineză tradițională, homeopatia); tratamente farmacologice și biologice (antineoplaston, terapie de chelare, terapie de imuno-augmentare, cartilaj de rechin); metode de vindecare manuală (masaj, chiropractică, tactil terapeutic); medicina pe bază de plante (5).

Medicina tradițională chineză (una dintre cele mai importante componente ale medicinei complementare și alternative) este un sistem tradițional de asistență medicală bazat pe credințele și practicile culturii chineze și filosofia antică, include medicina pe bază de plante, acupunctură sau moxibustion, masaj, terapie cupping, exerciții terapeutice, cum ar fi tai chi, și terapie dietetică (6).

Scopul acestui articol este de a revizui literatura actuală cu privire la opțiunile terapeutice complementare și alternative pentru acnee, urmărind eficacitatea acestora. S-au utilizat bazele de date PubMed și Scopus pentru a găsi articole relevante pentru această temă.

## Dieta

Impactul dietei asupra evoluției acneei este încă un subiect foarte controversat, dar nu poate fi trecut cu vederea. Dacă pacientul constată o asociere între un anumit factor alimentar și severitatea acneei, el trebuie instruit să îl excludă din dietă sau să-și limiteze consumul. Influența dietei asupra severității acneei necesită în

continuare cercetări, dar nu ar trebui să mai fie o dogmă dermatologică pentru a afirma că orice asociere între dietă și acnee este un mit.

*Lapte și produsele lactate* – cauza probabilă a posibilelor efecte comedogene ale laptelui și produselor lactate este conținutul de hormoni produs de vaci în timpul sarcinii (7). Se crede că factorul din lapte care stimulează în cea mai mare parte unitatea pilosebacee este factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), a cărui concentrație în sânge variază în funcție de greutatea acneei (8). Nivelurile plasmatiche ridicate ale IGF-1, care pot fi cauzate de consumul de lapte, stimulează proliferarea sebocitelor, ducând la dezvoltarea și progresia leziunilor acneice (9). Atât IGF-1, cât și androgenii stimulează producția de sebum, care este unul dintre factorii patogeni ai formării acneei (10).

Adăugarea hormonilor exogeni derivați din dietă la grupul de hormoni endogeni poate avea un impact semnificativ. Laptele care este disponibil în magazine nu este numai bogat în progesteron derivat din placentă, dar și în alți precursori ai dihidrotestosteronului (DHT), cum ar fi 5 $\alpha$ -pregnandiona și 5 $\alpha$ -androstanediona; acești compuși sunt ușor modificați enzimatic la DHT și enzimele necesare pentru acest proces sunt disponibile în unitatea pilosebace (11). Atât precursorii de testosteron, cât și moleculele 5 $\alpha$ -reduse sunt considerate a contribui la comedogenicitatea laptelui, acționând prin stimularea producției de sebum și prin inducerea hiperkeratinizării unității pilosebace (11). De asemenea, este posibil ca echilibrul hormonal al laptelui degresat să fie afectat, putând afecta comedogeneza.

Adebamowo și colab., în urma studiului derulat în 2005, au asociat pozitiv acneea cu cantitatea de lapte ingerat, în special cu lapte degresat, dar și cu produsele care conțin lapte (laptele degresat conține mai puțin estrogen decât laptele integral, estrogenul fiind un hormon care poate reduce acneea) (12). În 2006 și 2008, tot Adebamowo și colab. au evidențiat corelația pozitivă între consumul de lapte (indiferent de grăsime) și acnee la fete și, de asemenea, au găsit o corelație pozitivă între consumul de lapte degresat și acneea la băieți (10,13).

*Ciocolata* – a fost considerată ca un factor care poate contribui la exacerbarea acneei, fiind posibilă observarea, la unii pacienți, a unor leziuni acneice noi la câteva zile după ingerarea produselor care conțin ciocolată (11). Rezultatele studiilor în ceea ce privește consumul de ciocolată diferă semnificativ. În Grecia, 66% dintre

participanții la studiu au asociat consumul de ciocolată cu agravarea acneei (14). Fulton și colab. nu au observat nicio diferență în compoziția sebumului la consumatorii de ciocolată și, prin urmare, nu a fost găsită nicio asociere între consumul de ciocolată și agravarea leziunilor acneice (15). Studiile privind efectul ciocolatei asupra stării pielii sunt controversate și inexacte din cauza ingredientelor suplimentare (lapte, zahăr etc.). Nu există informații suficiente privind tipul de ciocolată consumat de subiecți și procentul de cacao, care pot influența rezultatele; ciocolata neagră conține mai mulți antioxidanți decât ciocolata cu lapte, ceea ce ar conduce la concluzia că aceasta poate avea efecte comedogenice mult mai mici (16).

*Indexul glicemic* – dieta bazată pe produse cu indice glicemic ridicat conduce la hiperinsulinemie, nivelurile ridicate de insulină stimulează secreția de androgeni și produc o creștere a producției de sebum, care joacă un rol fundamental în patogeneza acneei vulgare (11,17). Hiperinsulinemia afectează nivelul IGF-1 și proteina de legare a factorului de creștere a insulinei (IGFBP-3), care afectează în mod direct proliferarea și apoptoza keratinocitelor. În ceea ce privește dieta, populațiile occidentale au o frecvență mai mare a acneei; studii efectuate în populații din Papua-Noua Guinee și Paraguay au constatat lipsa acneei, cel mai probabil datorită dietei cu indice glicemic scăzut și fără alimente rafinate occidentale (18,19). Cordain și colab. au demonstrat că hiperinsulinemia indusă de dietă duce la o cascadă a răspunsurilor sistemului endocrin care pot afecta dezvoltarea acneei prin acțiunea androgenilor, căilor de semnalizare IGF-1, IGFBP-3 și retinoidului; hiperinsulinemia poate fi un factor de risc în dezvoltarea acneei, prin afectarea proliferării epidermei în foliculul de păr, hiperkeratinizarea și secreția de sebum controlată de androgen (20). Mai multe studii efectuate pe populații din mediul rural (cu o dietă tradițională) au arătat lipsa leziunilor acneice, dar, o dată cu introducerea alimentației occidentale la aceste populații, au început să apară leziunile acneice (21,22).

*Fibre* – nu există studii clinice care să arate în mod clar efectul consumului de fibre dietetice în cursul acneei; cu toate acestea, Kaufman a demonstrat în studiul său că aportul zilnic a 30 g de cereale la micul dejun (13 g fibră / mic dejun) îmbunătățește semnificativ starea pielii (23).

*Acizi grași* – raportul dintre acizii grași omega-6 și omega-3 care rezultă din dietă este unul dintre factorii care modulează mecanismul in-

flamator, un aport ridicat de acizi grași omega-3 poate inhiba producția de citokine proinflamatorii, care pot avea un efect terapeutic asupra acneei (10). Fiecare unitate pilosebacee are capacitatea de a produce substanțe pro-inflamatorii, inclusiv leucotriena B4 (substanță care reglează producția de sebum), folosind substanțe care provin din descompunerea grăsimilor provenite din dietă (24). Cu toate acestea, acest subiect nu este foarte bine documentat, presupunându-se că această dietă poate fi benefică în tratamentul acneei. Hitch și Greenburg, în 1961, au arătat că persoanele care consumă cantități mari de pește și fructe de mare au mai puține simptome de acnee (puncte negre, papule, pustule, piele grasă) (25).

*Antioxidanții* – tipurile de oxigen reactiv produse de neutrofile participă la progresia inflamatorie a acneei. Speciile de oxigen reactiv sunt în mod normal îndepărtate prin antioxidanți celulari, cum ar fi glucoză-6-fosfat dehidrogenază și catalază, ambele fiind prezente în cantități mici la pacienții cu acnee. S-a sugerat că stresul oxidativ poate fi implicat în originea acneei și că medicamentele cu efecte antioxidante (sau suplimente antioxidante) pot fi adjuvanți valoroși în tratamentul acneei (10). S-a demonstrat că pacienții cu acnee aveau concentrații plasmatice semnificativ mai scăzute ale antioxidanților în comparație cu populația generală (26). Se poate susține teoria rolului pozitiv al antioxidanților în tratamentul acneei, dar efectele acestor substanțe în cursul acneei nu sunt încă pe deplin elucidate.

*Zinc, vitamina A și iod.* Zincul este un micronutrient esențial pentru dezvoltarea și funcționarea pielii umane. S-a demonstrat că este bacteriostatic împotriva *Propionibacterium acnes*, inhibarea chemotaxiei și reducerea producerii de factori proinflamatori citokini – factor de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ) (27). Vitamina A este reprezentată de un grup de compuși care se găsesc atât în produsele animale, cât și în cele vegetale. Retinolul și derivații săi se găsesc în principal în produsele de origine animală, în timp ce produsele de origine vegetală conțin în principal provitamina A (carotenoide). Kligman și colab. au arătat că suplimentarea orală cu vitamina A (retinol) este eficientă în tratamentul acneei atunci când este utilizată în doze mari (300.000 U/zi pentru femei și 400.000-500.000 U/zi pentru bărbați) (28). Acneea care apare după ingerarea alimentelor bogate în iod apare brusc și se caracterizează prin multe papule (10).

## Acupunctura

Acupunctura este un sistem de terapie medicală care este folosit în China de mai mult de 2.500 de ani în tratamentul tuturor bolilor umane și veterinare (29). În chineză, practica este numită Zhen Jiu, denumirea „acupunctură” este derivată din latină și înseamnă „puncția pielii”. Acele fine sterile sunt inserate în puncte și zonele localizate ale pielii și ale țesutului subcutanat și muscular pentru a iniția răspunsuri fiziologice de reparare și reglare în organism (30).

Acupunctura este frecvent utilizată în practică pentru afecțiunile cutanate, totuși există un decalaj în evaluarea eficacității și siguranței acupuncturii pentru acnee. S-a arătat că șansa de îmbunătățire a simptomelor acneei este de  $\geq 30\%$  și  $\geq 50\%$  în cazul acupuncturii corporale, electroacupuncturii și acupresurii auriculare, fără diferențe statistice în ceea ce privește comparația cu tratamentul medicamentos pentru acnee (31).

Rata terapeutică efectivă este o măsurătoare comună în studiile medicinei chineze, pentru acnee se urmărește schimbarea numărului de leziuni sau severitatea. Sunt unele studii care au arătat că acupunctura ar avea aceeași eficacitate cu antibioticele, în timp ce alte studii au arătat aceeași eficacitate cu retinoizii topici și orali (32,33). Retinoizii și antibioticele, deși sunt eficiente, au inconveniente; se poate crea rezistență la antibiotice atunci când sunt utilizate pe termen lung, iar retinoizii trebuie utilizați cu precauție din cauza efectelor adverse (34).

Acupunctura și acupresura auriculară au mai puține efecte secundare și pot fi o opțiune pentru cei care doresc un tratament alternativ la produsele farmaceutice. Durata tipică a tratamentului pentru acupunctura corporală este de 20 până la 30 de minute pentru fiecare tratament, iar frecvența tratamentului poate varia de la 1 la 5 ori pe săptămână, în funcție de mediul de practică locală (35).

## Plantele medicinale

Plantele medicinale s-au dovedit a avea efecte secundare reduse, posedă capacitatea de a diminua efectele adverse induse de medicamente și chiar de metale grele sau de alte toxici (36,37). Medicamentele pe bază de plante câștigă o popularitate crescută datorită avantajelor lor, cum ar fi toleranța mai bună a pacientului, istoricul lung de utilizare, mai puține efecte secundare și relativ mai puțin costisitoare

(36). Multe plante medicinale cu acțiune antiinflamatoare și antibacteriană sunt utilizate în moduri diferite în tratamentul acneei și al altor boli infecțioase.

*Matricaria recutita*, *Calendula officinalis* și *Triticuma estivum* sunt specii uzuale ale acestor plante sub formă de creme sau infuzări apoase din plante, inclusiv astringentele și compozitele, cum ar fi taninurile, sunt utilizate local pe piele după curățare sau după o baie de aburi (38). Alte plante care conțin tanini sunt coaja de stejar alb (*Quercus alba*), frunza de nucă (*Juglans regia*), *Agrimonia eupatoria*, *Syzygiumcuminum*, *Syzygiumcuminum*, *Ledumlatifolium*, *Alchemillamollis*, *Lavandulaangustifolia*, *Verbascumthapsus*, *Krameriatriandra*, *Rheumpalmatum*, *Hypericumperforatum* și *Rumexcrispus* (39).

*Vitexagnus castus* este utilizat pentru acnee înainte de menstruație, fiind recomandată administrarea zilnică a 40 mg de extract. Nu se administrează la gravide și la femeile care alăptează (au fost raportate reacții adverse: tulburări gastro-intestinale și erupții cutanate) (40).

În ceea ce privește activitatea antibacteriană, s-a arătat că acidul usnic are un efect inhibitor puternic asupra creșterii *P. acnes*. Creșterea bacteriilor a fost inhibată la concentrații  $\geq 1 \mu\text{g} / \text{ml}$  și s-a descoperit că are o gamă largă de proprietăți antioxidante și antibacteriene, sugerând că aceasta poate fi o substanță promițătoare în tratamentul acneei (41).

Un studiu a arătat că aplicarea topică a esenței *O. gratissimum* a fost superioară față de placebo și clindamicină 1%. În acest studiu, aloe vera de culoare galbenă locală nu a fost numai eficientă în tratamentul acneei, însă a arătat o interacțiune sinergică cu *O. gratissimum* (42). Utilizarea topică a gelului de 50% aloe vera cu cremă de tretinoin a fost bine tolerată timp de opt săptămâni într-un studiu clinic randomizat dublu-orb pe 60 de pacienți care sufereau de acnee ușoară și moderată (43).

Utilizarea a 2% loțiuni de ceai verde (*Camellia sinensis*) local, în decurs de șase săptămâni, la 20 de pacienți care sufereau de acnee ușoară până la moderată, s-a dovedit a fi eficientă în comparație cu tratamentul prealabil (44). Principalele substanțe active ale extractelor Mahonia includ doi alcaloizi de protoberberine, și anume jatrorhizină și berberină, care au inhibat creșterea *in vitro* a speciilor de *Staphylococcus coagulase*, *P. acnee* și *Candida* (45).

**TABELUL 1.** Plante utilizate în tratamentul acneei

Denumire	Mențiuni
<i>Achyranthesaspera</i>	Plantă medicinală folosită în mod tradițional pentru tratamentul acneei vulgaris, erupții ale pielii, scabie și alte boli ale pielii.
<i>Alliumcepa</i>	Ceaiul din extractul de ceapă are capacitatea de a îmbunătăți aspectul cicatricilor la pacienții cu cheratoză seboreică. Are proprietăți antimicrobiene și antifungice împotriva <i>Malassezia furfur</i> , <i>Candida albicans</i> și a altor <i>Candida sp.</i> , precum și a unor tulpini de dermatofiti și a microbilor din acnea vulgară.
<i>Azadirachta indica</i>	S-a arătat că o formulă antiacneică preparată din extracte din plante, conținând extractul de etanol din <i>Azadirachta indica</i> , <i>G. glabra</i> , <i>Andrographis paniculata</i> , <i>Ocimumsanctum</i> și ceai verde, posedă potențialul de inhibare a acneei, acționat cu succes împotriva <i>Propionibacterium</i> și <i>Staphylococcus epidermis</i> .
<i>Cannabissativus</i>	Ouleiul de semințe de <i>Cannabissativus</i> este util ca tratament în acnee, rozacee, dermatită seboreică, eczemă, dermatită, psoriazis și lichen planus.

## CONCLUZII

În general, aceste terapii nu sunt prescrise de către medicul specialist. Ele sunt utilizate pe scară largă de către pacienți, cu atât mai mult cu cât nu au nevoie de prescripție și tind să fie mai puțin costisitoare. Unele dintre aceste terapii tind să aibă eficacitate, însă nu se poate ști cu siguranță dacă pot înlocui terapia clasică. Necesitatea studiilor pe scară largă pe această temă

este evidențiată, fiind necesar un ghid al terapiilor alternative pentru acnee. Ghidul trebuie să cuprindă clar modalitatea corectă de abordare a dietei, dar și dozele și modalitatea de administrare a plantelor medicinale, pentru ca acestea să aibă efect în tratamentul acneei.

## BIBLIOGRAFIE

- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004;22:360–366
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):474–485.
- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol.* 2005;14:143–152
- Stănescu AMA, Matei A, Grăjdeanu IV, Goanta AM, Giurcaneanu C. Acneea fulminans – urgență medicală în practica medicului de familie. *Practica Medicală* 2017;12,4(53):224-227.
- A report to the National Institutes of Health on alternative medical systems and practices in the United States. Washington DC: US Government Printing Office; 1992. Alternative medicine: expanding medical horizons. [Workshop on Alternative Medicine]
- Cao H, Yang G, Wang Y et al. Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD009436. Published 2015 Jan 19. doi:10.1002/14651858.CD009436.pub2
- Kucharska A, Szmurlo A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(2):81–86. doi:10.5114/ada.2016.59146
- Danby FW. Acne and milk, the diet myth, and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:360–2.
- Melnik BC. Milk – the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypoth.* 2009;72:631–9.
- Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:124–41.
- Adilson C, Thais Abdalla M. Acne and diet: Truth or myth? *An Bras Dermatol.* 2010;85:346–53.
- Adebamawo CA, Spiegelman D, Danby FW et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:207–14
- Adebamawo CA, Spiegelman D, Berkey CS et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:787–93.
- Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of evidence. *Int J Dermatol.* 2009;48:339–47.
- Fulton, J.E. Jr., Plewig, G., Kligman, A.M. Effect of chocolate on acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1969;210:2071–2074
- Block SG, Valins WE, Caperton CV et al. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:e114–5.
- Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postep Derm Alergol.* 2015;32:281–5.
- Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol.* 2004;22:387–93.
- Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M et al. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584–90.
- Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just syndrome X. *Comp Biochem Physiol.* 2003;136:95–112.
- Schaefer O. When the Eskimo comes to town. *Nutr Today.* 1971;6:8–16.
- Bendiner E. Disastrous trade-off: Eskimo health for white “civilization” *Hosp Pract.* 1974;9:156–89.
- Kaufman WH. The diet and acne. *Arch Dermatol.* 1983;119:276.
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2:355–74.
- Hitch JM, Greenburg BG. Adolescent acne and dietary iodine. *Arch Dermatol.* 1961;84:898–911.
- El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:430–4.
- Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:170–6.
- Kligman AM, Mills OH, Jr, Leyden JJ et al. Oral vitamin A in acne vulgaris: preliminary report. *Int J Dermatol.* 1981;20:278–85.

29. Kaptchuk TJ. Acupuncture: Theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med.* 2002;136(5):374–383
30. Langevin HM. Acupuncture, connective tissue, and peripheral sensory modulation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2014;24(3):249–253
31. Mansu SSY, Liang H, Parker S et al. Acupuncture for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:4806734.
32. Zheng X. Y. Guideline for New Chinese Herbal Medicine in Clinical Practice and Research. Chinese Medical Science and Technology Publishing House; 2002.
33. State Administration of TCM. Guideline for New Chinese Herbal Medicine in Clinical Practice and Research. Guideline for New Chinese Herbal Medicine; 1994.
34. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013;131(3):S163–S186.
35. Hao X, Xue C C, Dong L, Zheng Z. Factors associated with conflicting findings on acupuncture for tension-type headache: Qualitative and quantitative analyses. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2013;19(4):285–297.
36. Rafeian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. *J Herb Med Pharmacol.* 2013;1(1):1–2.
37. Shirzad H, Taji F, Rafeian-Kopaei M. Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. *J Med Food.* 2011;14(9):969–74.
38. Kraft K. Erkrankungen der Haut (2) – Weitere Ekzemformen, Akne und Pruritus. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 2007; 28(3):129–33.
39. Peirce A. The American Pharmaceutical Association practical guide to natural medicines. New York: Morrow; 1999.
40. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chastetree (*Vitexagnus castus*) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003; 10(4):348–57.
41. Weckesser S, Engel K, Simon-Haarhaus B, Wittmer A, Pelz K, Schempp CM. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. *Phytomedicine.* 2007;14(7-8):508–16.
42. Orafidiya LO, Agbani EO, Oyedele AO, Babalola OO, Onayemi O, Aiyedun FF. The effect of aloe vera gel on the anti-acne properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn leaf – a preliminary clinical investigation. *Int J Aromather.* 2004;14(1):15–21.
43. Balambal R, Thiruvengadam KV, Kameswarant L, Janaki VR, Thambiah AS. *Ocimum basilicum* in acne vulgaris – a controlled comparison with a standard regime. *J Assoc Physicians India.* 1985;33(8):507–8.
44. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, editors. The Complete German Commission E Monographs; Therapeutic Guide to Herbal Medicines; 1998; Austin, Texas. American Botanical Council.
45. Slobodnikova L, Kost'aloova D, Labudova D, Kotulova D, Kettmann V. Antimicrobial activity of *Mahonia aquifolium* crude extract and its major isolated alkaloids. *Phytother Res.* 2004;18(8):674–6.