

## Evaluation of the efficacy of conventional, low dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne vulgaris

Dr. Mohammad Adel Ismail\*

Dr. Fakher Alsaied\*\*

Bushra Kassem\*\*\*

(Received 11 / 1 / 2018. Accepted 1 / 3 / 2018)

### □ ABSTRACT □

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease, and isotretinoin is the most effective drug in the treatment of acne vulgaris. Reaching to a total cumulative dose of 120 – 150 mg/kg is known to achieve good results. Recently, there have been many studies regarding the efficacy of low-dose and intermittent isotretinoin treatment in patients with mild and moderate acne.

Objective: we aimed to evaluate the clinical efficacy and tolerability of low-dose and intermittent isotretinoin regimens and compare them directly with conventional isotretinoin treatment.

Methods: This study included (107) patients, who attended to the dermatology clinics at Tishreen university hospital in Lattakia during (2016 – 2017), and they were clinically diagnosed with moderate acne vulgaris. The patients were randomly divided into 3 groups:

Group A: included 34 patients who received Isotretinoin at 0.5 – 0.7 mg/kg daily.

Group B: included 38 patients who received Isotretinoin at 0.25 – 0.4 mg/kg daily.

Group C: included 35 patients who received Isotretinoin at 0.5 – 0.7 mg/kg daily for 1 week out of every 4 weeks.

The total period of drug administration was 24 weeks in the three groups. 6 months follow-up evaluation after the end of treatment was also performed.

Results: We found that when considering efficacy, tolerability, patient satisfaction and relapse rate, low-dose treatment was most suitable for patients with moderate acne.

**Keywords:** low-dose therapy, moderate acne, oral isotretinoin, relapse.

\* Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*Associate professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*\*Postgraduate Student, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

## تقييم فعالية الإيزوتريتينوين الفموي بالجرعة الاعتيادية والمنخفضة والنبضية بعلاج العد الشائع

الدكتور محمد عادل إسماعيل\*

الدكتور فاخر السيد\*\*

بشرى قاسم\*\*\*

(تاريخ الإيداع 11 / 1 / 2018. قُبِلَ للنشر في 1 / 3 / 2018)

### □ ملخص □

مقدمة: العد الشائع هو مرض التهابي مزمن، يعتبر الإيزوتريتينوين الدواء الأكثر فعالية بعلاجه. إن الوصول لجرعة تراكمية منه ومقدارها 120 - 150 مغ/كغ معروفة سابقاً بتحقيقها لنتائج جيدة. توجد اليوم العديد من الدراسات التي تدعم فعالية الجرعات المنخفضة والنبضية بعلاج العد الشائع الخفيف ومتوسط الشدة.

الهدف: تقييم الفعالية السريرية والآثار الجانبية ومعدل النكس للجرعة المنخفضة المستمرة والجرعة النبضية من الإيزوتريتينوين ومقارنتها مع الجرعة الاعتيادية من الإيزوتريتينوين لدى مرضى العد الشائع متوسط الشدة. طرق البحث: شملت هذه الدراسة (107) مرضى من مراجعي العيادات الجلدية بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال الفترة (2016 - 2017)، والذين شُخص لديهم عد شائع متوسط الشدة سريرياً. تم توزيع المرضى عشوائياً إلى ثلاث مجموعات:

مجموعة A: تضمنت 34 مريضاً تلقوا جرعة مقدارها 0.5 - 0.7 مغ/كغ/اليوم من الإيزوتريتينوين.  
مجموعة B: تضمنت 38 مريضاً تلقوا جرعة مقدارها 0.25 - 0.4 مغ/كغ/اليوم من الإيزوتريتينوين.  
مجموعة C: تضمنت 35 مريضاً تلقوا جرعة مقدارها 0.5 - 0.7 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع من كل شهر من الإيزوتريتينوين.

المدة الكلية للمعالجة كانت 24 أسبوع بالمجموعات الثلاث. تم إجراء تقييم بعد ستة أشهر من المتابعة بشكل تالٍ لإيقاف العلاج.

النتائج: توصلت دراستنا إلى أنه عند الأخذ بعين الاعتبار الفعالية، التحمل، ورضا المريض ومعدل النكس فإن الجرعة المنخفضة هي الجرعة الأمثل لمرضى العد الشائع متوسط الشدة.

الكلمات المفتاحية: العلاج بالجرعة المنخفضة، عد متوسط الشدة، الإيزوتريتينوين الفموي، النكس.

\*أستاذ- قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس- كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.  
\*\*أستاذ مساعد- قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية - سورية.  
\*\*\*طالبة دراسات عليا (ماجستير) اختصاص جلدية، قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- جامعة تشرين- اللاذقية - سورية.

**مقدمة:**

العد الشائع مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الشعرية الزهمية. يتظاهر سريرياً على شكل آفات غير التهابية (زؤانات مغلقة و مفتوحة ) و/أو آفات التهابية ( حطاطات، بثور، عقيدات، كيسات). على الرغم من أن سير المرض محدد لذاته إلا أن عقابيله قد تكون لمدى الحياة كالتصبغات التالية للالتهاب والندب الاحتقارية أو الضخامية [1,2]. تستهدف الخيارات العلاجية مختلف العوامل المساهمة بالإمراضية ، إلا أن الإيزوتريتينوثين يعد الدواء الأكثر فعالية من بين الأدوية المتوفرة حالياً كونه الدواء الوحيد الذي يعاكس الآليات الإمراضية الأربعة المعروفة بإحداثها للعد. وهذا قد يفسر قدرته الفريدة على المحافظة على هدأة طويلة الأمد للعد، وفي بعض الحالات قد تكون فترة الشفاء دائمة. الجرعة التقليدية للإيزوتريتينوثين لعلاج العد العقيدي الكيسي الشديد 0.5 – 1 مغ/كغ باليوم لفترة لا تقل عن 6 أشهر، وصولاً لجرعة تراكمية مقدارها 120 – 150 مغ/كغ تقادياً لحدوث النكس، معروفة بتحقيقها لنتائج جيدة بعلاج العد. إلا أن أغلب الآثار الجانبية للمعالجة بالإيزوتريتينوثين متعلقة بالجرعة [3,4].

تمت المناقشة بالسنوات الأخيرة حول المرضى ذوي العد الخفيف إلى متوسط الشدة بأن جرعة تراكمية كهذه قد لا تكون ضرورية لتحقيق استجابة سريرية هامة لديهم ، كما أنه يمكن الوصول لنتائج فعالة باستخدام جرعات منخفضة. ولذلك اقترحت مجموعة من الدراسات الحديثة العديد من الأنظمة العلاجية المنخفضة الجرعة والنبضية لعلاج العد الخفيف والمتوسط الشدة غير المستجيب على المعالجة بالصادات لفترة طويلة، أو في حال كان العد يميل لتشكيل الندب أو في حال وجود تأثير سلبي هام للعد على نفسية المريض [5,6,7,8,9,10].

**أهمية البحث وأهدافه:****أهمية البحث:**

يستمد البحث أهميته من النقاط التالية:

يعتبر العد الشائع مرض جلدي يصيب المراهقين وصغار البالغين، وهو يعدّ مشكلة جمالية ذات تأثير سلبي على نفسية المرضى لما يسببه من إحراج وقلق واكتئاب لديهم، ومن هنا جاءت أهمية المعالجة كونه يعتبر مرضاً مؤثراً على الحياة الاجتماعية والمهنية للمرضى وخاصة النساء، ناهيك عن العقابيل التي يخلفها سواء كانت الندب أو التصبغات التالية للالتهاب.

ولما كانت الجرعة المعيارية للإيزوتريتينوثين - رغم فعاليتها - تسبب العديد من الآثار الجانبية التي قد تعوق المرضى من تحمل متابعة العلاج، ونظراً لوجود مجموعة من الدراسات التي أجريت بالسنوات الأخيرة والتي اقترحت العديد من الأنظمة العلاجية المنخفضة الجرعة والنبضية لعلاج العد الخفيف ومتوسط الشدة غير المستجيب على المعالجة بالصادات لفترة طويلة، لذا كان من المفيد إجراء هذه الدراسة بغية التحقق من إمكانية الوصول لنتائج سريرية مماثلة بأقل آثار جانبية ممكنة وبأخفض معدل نكس وبتكلفة اقتصادية أقل من خلال استخدام إما جرعة منخفضة مستمرة أو نبضية من الإيزوتريتينوثين. مع العلم أنه لم يُجرَ مثل هذا البحث سابقاً في اللاذقية.

**أهداف البحث:**

تقييم الفعالية السريرية والآثار الجانبية ومعدل النكس للجرعة المنخفضة المستمرة والجرعة النبضية من الإيزوتريتينوثين ومقارنتها مع الجرعة الاعتيادية من الإيزوتريتينوثين لدى مرضى العد الشائع متوسط الشدة.

**طرائق البحث ومواده:**

شملت عينة البحث (120) مريضاً لديهم عد شائع من مراجعي قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية، خلال الفترة الممتدة (2016-2017).

**طريقة البحث:**

1. تم وضع تشخيص العد الشائع سريرياً (لم يتم استخدام التشريح المرضي للتشخيص لأن عينة الدراسة تضمنت فقط الأشكال السريرية النموذجية للمرض)، حيث شملت عينة البحث المرضى الذين حققوا إحدى المعايير التالية:

**معايير اشتغال المرضى بالدراسة:** المرضى المشخص لديهم عد شائع متوسط الشدة وأعمارهم فوق 15 سنة والذين:

- لم يستجيبوا للعلاجات التقليدية بالصادات
- أو نكسوا بسرعة بعد الانتهاء من العلاج بالصادات
- أو لديهم ميل لتشكيل الندب الاحتقارية
- أو في حال وجو أثر سلبي جاد على نفسية مريض العد

**معايير استبعاد المرضى من الدراسة:**

- الأشكال الشديدة من العد ( المكعب ، اللاهب )
  - الحمل و الإرضاع
  - المريضات المشخص لديهن متلازمة المبيض متعدد الكيسات
  - في حال وجود أية أمراض جهازية أخرى
  - استخدام الإيزوترينوثين الفموي سابقاً أو حبوب منع الحمل سابقاً أو حالياً
  - استخدام أي علاجات للعد خلال 3 أشهر السابقة
2. تم أخذ قصة مرضية مفصلة عن بدء ظهور الاندفاعات العدية، والسوابق العلاجية (جهازية أو موضعية) ، مع قياس وزن وطول كل مريض (مع الانتباه لضرورة قبول المرضى فقط ذوي الطول المتناسب مع العمر تجنباً للتأثير السلبي للدواء على طولهم كونه قد يؤدي إلى انغلاق باكر للمشاشات العظمية).
3. أخضعت المريضات قبل قبولهم بالدراسة لفحص بالإيكوغرافي لتحري وجود مبيض متعدد الكيسات وتم قبول كل مريضة لم تحقق اثنين من معايير Rotterdam لتشخيص PCOS.
4. قُسم مرضى الدراسة والبالغ عددهم 120 مريضاً (76 مريضة و 44 مريض) والمثبت إصابتهم بالعد الشائع متوسط الشدة من خلال الفحص السريري إلى ثلاث مجموعات، حيث وزع المرضى توزيعاً عشوائياً من حيث العمر ، الجنس، الوزن ، الطول ، وتوضع وشدة العد.
5. عولج مرضى المجموعات الثلاث والبالغ عددهم 40 مريضاً ضمن كل مجموعة بالإيزوترينوثين الفموي وفق خطة علاجية مدروسة موضحة بالجدول رقم (1)

الجدول رقم (1): مقدار الجرعة المعطاة من الإيزوترينتينوين الفموي ومدّة العلاج الكلية لكل مجموعة من المجموعات العلاجية الثلاث

| المجموعة | نوع الجرعة       | الجرعة المعطاة                                | مدة العلاج |
|----------|------------------|---|------------|
| مجموعة A | الجرعة المعيارية | 0.7 - 0.5 مغ/كغ/اليوم                         | 24 أسبوع   |
| مجموعة B | الجرعة المنخفضة  | 0.4 - 0.25 مغ/كغ/اليوم                        | 24 أسبوع   |
| مجموعة C | الجرعة النبضية   | 0.7 - 0.5 مغ/كغ/اليوم<br>لمدة أسبوع من كل شهر | 24 أسبوع   |

6. تم إجراء اختبار الحمل للمريضات المتزوجات قبل البدء بالمعالجة وتمت التوصية لهن باستخدام موانع الحمل قبل شهر على الأقل من بدء العلاج، وخلال فترة المعالجة، ولمدة 4 أسابيع بعد إيقاف العلاج.
7. تم متابعة المرضى من خلال زيارتهم الدورية للعيادات الجلدية بمشفى تشرين الجامعي شهرياً خلال فترة المعالجة لتقييم الفعالية و التحسن في المظهر السريري ، ولتقصي حدوث أي أثر جانبي للدواء المستخدم.
8. كما تم إجراء تحاليل مخبرية لكل مريض تضمنت:

تعداد عام وصيغة (WBC - HGB) - خمائر الكبد (AST - ALT) - الكوليسترول الكلي ( Total cholesterol) - الشحوم الثلاثية (Triglycerides) بالأسابيع 0 - 8 - 24 (وفي حال اضطررنا لتمديد فترة العلاج أكثر من 24 أسبوع تم إجراء آخر قيمة للتحاليل السابقة بعد انتهاء فترة المعالجة الكلية). تم اختيار هذه الأسابيع لإجراء التحاليل بناءً على آخر التوصيات المعتمدة في JAAD عام 2016 للمراقبة المخبرية خلال المعالجة بالإيزوترينتينوين [11].

9. تم توصية جميع المرضى بعدم استخدام أي علاجات أخرى أثناء فترة المعالجة بالإيزوترينتينوين ما عدا المطريات وواقيات الشمس.

• تم تحديد شدة العد كمجموع يحسب عن طريق نظام تصنيف العد العالمي Global acne grading system (GAGS) عند كل زيارة [10]. وتم اختيار هذا النظام لأنه يزودنا بمعلومات دقيقة وشاملة عن شدة العد لدى المريض، كما أنه يتضمن تقييم لنمط الآفات العدية (زؤانات ، حطاطات، بثور، عقيدات) ومكان توزيعها (المنطقة التشريحية). يحسب مجموع GAGS عن طريق ترقيم 6 مواقع مختلفة ( الجبهة ، الخد الأيمن ، الخد الأيسر ، الأنف، الذقن ، الصدر/ أعلى الظهر) موضحة بالجدول رقم (2)

الجدول رقم (2): الدرجة التي يحصل عليها كل موقع تشريحي بناءً على نمط الاندفاع الجلدي الموجود فيه

| الدرجة | نوع الاندفاع |
|--------|--------------|
| 0      | لا يوجد آفات |
| 1      | 1 كزؤانة     |
| 2      | 1 ≤ حطاطة    |
| 3      | 1 ≤ بثرة     |
| 4      | 1 ≤ عقيدة    |

ثم يضرب كل رقم بعامل خاص بتلك المنطقة التشريحية موضحة بالجدول رقم (3). العوامل تحدد بناءً على مساحة المنطقة، وتوزع/ كثافة الوحدات الجرابية الزهمية ضمنها.

الجدول رقم (3): رقم العامل الخاص بكل منطقة تشريحية

| العامل | المنطقة           |
|--------|-------------------|
| 2      | الجبهة            |
| 2      | الخد الأيمن       |
| 2      | الخد الأيسر       |
| 1      | الأنف             |
| 1      | الذقن             |
| 3      | الصدر وأعلى الظهر |

المجموع الكلي هو حاصل جمع نقاط المواقع التشريحية الستة ، وتصنف شدة العد بناءً على المجموع الكلي الناتج والجدول رقم (4) يوضح تصنيف شدة العد بحسب المجموع.

الجدول رقم (4): تصنيف شدة العد بناءً على مجموع GAGS

| شدة العد  | المجموع النهائي |
|-----------|-----------------|
| خفيف      | 18 . 1          |
| متوسط     | 30 . 19         |
| شديد      | 38 . 31         |
| شديد جداً | 39 ≤            |

- تم حساب عدد الآفات غير الالتهابية (زؤانات) والالتهابية ( حطاطات - بثور - عقيدات ) لكل مريض بالأسابيع 0 - 12 - 24.
- اعتبر المريض شافياً بزوال آخر اندفاع جلدي أي عندما يصبح  $GAGS=0$  ، بدون أو مع بقاء حمامى أو تصبغات تالية للالتهاب مكان الآفات الجلدية.
- وعند استكمال فترة العلاج سئل المرضى عن درجة رضاهم عن المعالجة وفق المعيار التالي (راضٍ جداً: 4 - راضٍ: 3 - راضٍ قليلاً: 2 - غير راضٍ: 1 )
- تمت مراقبة المرضى سريرياً لمدة 6 أشهر بعد إيقاف المعالجة، وحساب مجموع GAGS لكل مريض ومعدل النكس لكل مجموعة.
- عدّ المريض ناكساً في حال حدث تدهور بحالة العد إلى الشدة المتوسطة أو الأكثر شدة وذلك حسب معيار GAGS.

#### مادة البحث:

كبسولات الإيزوترينينوثين عيار 10 مغ ، 20 مغ، 40 مغ.

الدراسة الإحصائية :

نوع العينة: عينة عشوائية بسيطة

**نوع الدراسة:** دراسة سريرية عشوائية Randomized clinicaltrial  
تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بالمتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري  
تم التعبير عن المتغيرات النوعية qualitative بالنسب المئوية.  
تم استخدام اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين متغيرين نوعيين  
تم استخدام اختبار ANOVA لدراسة الفروق بين المتوسطات لأكثر من مجموعتين.  
اعتبرت النتائج هامة إحصائياً عندما كانت الفروق  $p\text{-value} < 0.05$

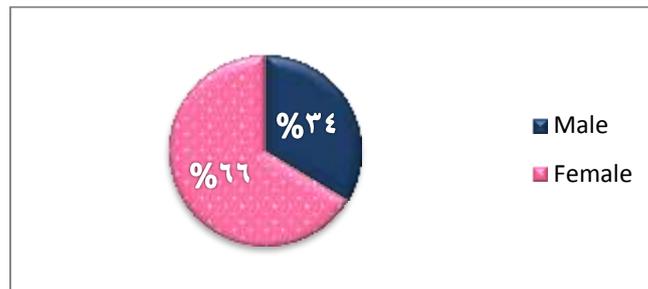
### النتائج والمناقشة:

#### الصفات الديموغرافية للمرضى:

من أصل 120 مريض استبعد 13 مريض بسبب عدم إمكانية متابعة التواصل معهم لأسباب تخص المرضى.  
أكمل الدراسة 107 مرضى من أصل 120 مريضاً أي بنسبة (89.1%).

#### التوزع حسب الجنس:

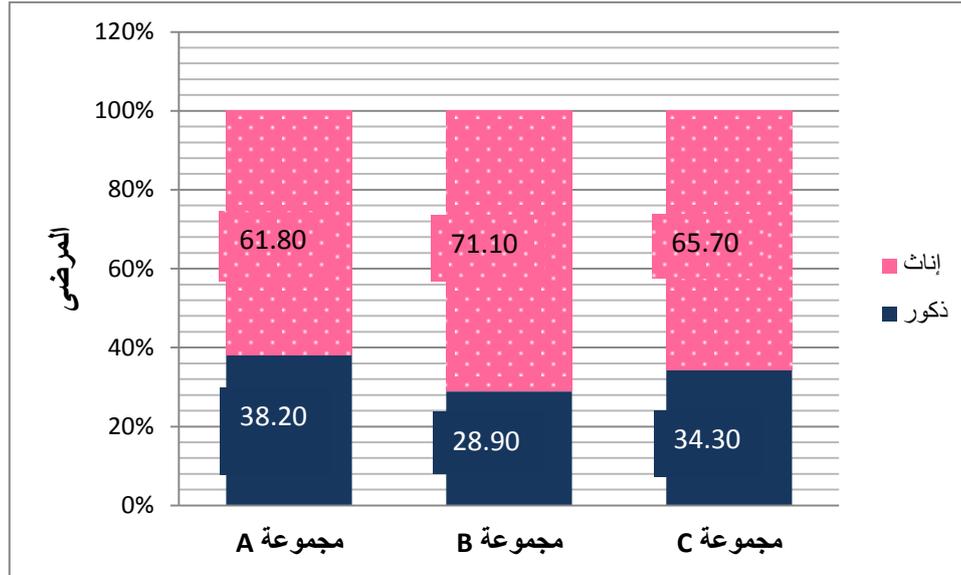
بلغ مجموع المرضى الذكور في دراستنا (36) مريضاً أي بنسبة (34%) ، في حين بلغ عدد الإناث (71) مريضة أي بنسبة (66%) كما هو موضح في المخطط البياني رقم (1).



المخطط البياني رقم (1): توزع عينة البحث حسب الجنس

توزع المرضى على المجموعات العلاجية الثلاث كالتالي:

- بلغ عدد المرضى في المجموعة A (34) مريضاً (13 ذكر ، 21 أنثى)
  - بلغ عدد المرضى في المجموعة B (38) مريضاً (11 ذكر ، 27 أنثى)
  - بلغ عدد المرضى في المجموعة C (35) مريضاً (12 ذكر ، 23 أنثى)
- والمخطط البياني رقم (2) يظهر توزعجنس المرضى ضمن كل مجموعة من المجموعات الثلاث



المخطط البياني رقم (2): توزيع جنس المرضى ضمن كل مجموعة من المجموعات الثلاث

- من المخطط البياني رقم (2) نلاحظ أن نسبة الإناث أعلى من الذكور ضمن كل مجموعة من المجموعات الثلاث، يمكن تفسير ارتفاع النسبة عند الإناث كونهن أكثر اهتماماً بالناحية الجمالية من الذكور.
  - باستخدام اختبار Chi-Square وجدنا أن قيمة P.value بلغت 0.704 وهي أعلى من مستوى الدلالة البالغ 0.05، وبالتالي لم نجد فروق ذات أهمية إحصائية بالنسبة لجنس المرضى ما بين المجموعات العلاجية الثلاث.
- أما من حيث العمر:

تراوحت أعمار مرضى المجموعة A بين (16 - 28 سنة)، وبلغ متوسط العمر  $\pm$  الانحراف المعياري (20.1  $\pm$  2.5). تراوحت في المجموعة B بين (17 - 38 سنة)، وبلغ متوسط العمر  $\pm$  الانحراف المعياري (21.8  $\pm$  4.6). أما في المجموعة C فتراوحت بين (16 - 35 سنة)، وبلغ متوسط العمر  $\pm$  الانحراف المعياري (22.1  $\pm$  5.4). والجدول رقم (5) يعطينا ملخص عن مجمل بيانات المرضى.

الجدول رقم (5) ملخص عن بيانات المرضى

| مجموعة C       | مجموعة B       | مجموعة A        |  |
|----------------|----------------|-----------------|--|
| 23/12          | 27/11          | 21/13           | الجنس (ذكر/أنثى)                           |
| 22.1 $\pm$ 5.4 | 21.8 $\pm$ 4.6 | 20.1 $\pm$ 2.5  | العمر (سنوات)، المتوسط $\pm$ SD            |
| 2.2 $\pm$ 1.6  | 2.6 $\pm$ 1.8  | 2.8 $\pm$ 2.1   | مدة المرض (سنوات)، المتوسط $\pm$ SD        |
| 35/10          | 38/12          | 34/15           | السوابق العلاجية                           |
| 59.0 $\pm$ 9.3 | 57.5 $\pm$ 9.2 | 58.7 $\pm$ 10.2 | وزن (كغ)، المتوسط $\pm$ SD                 |
| 28.4 $\pm$ 4.3 | 66.1 $\pm$ 6.4 | 125.2 $\pm$ 6.6 | الجرعة التراكمية (مغ/كغ)، المتوسط $\pm$ SD |

\* SD: الانحراف المعياري

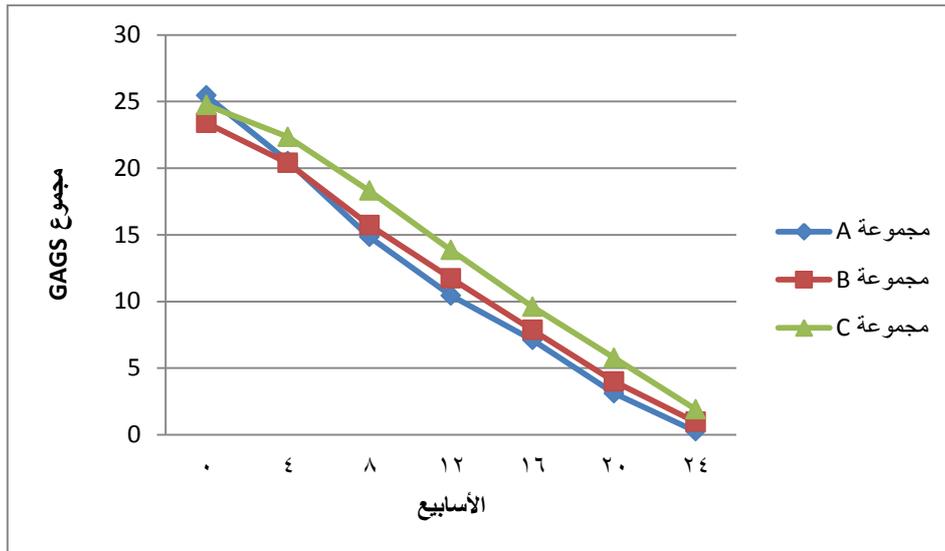
### النتائج بالنسبة لمجموع نظام تصنيف العد العالمي :Global acne grading system score

- نظرة عامة عن نتائج الفعالية السريرية التي اختبرناها بدراستنا موضحة في الجدول رقم (6) والصور رقم (1) (2) (3). لاحظنا انخفاض مجموع GAGS بالمجموعات العلاجية الثلاثة كما كان متوقفاً.

الجدول رقم (6): ملخص عن نتائج الفعالية بعد المعالجة

|  | مجموعة A         | مجموعة B         | مجموعة C         |
|--|------------------|------------------|------------------|
| مجموع GAGS، المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري                  |                  |                  |                  |
| 0  | 25.44 $\pm$ 3.79 | 23.39 $\pm$ 3.20 | 24.74 $\pm$ 3.77 |
| 4  | 20.52 $\pm$ 2.90 | 20.39 $\pm$ 2.94 | 22.34 $\pm$ 3.49 |
| 8  | 14.85 $\pm$ 2.03 | 15.73 $\pm$ 2.40 | 18.31 $\pm$ 2.99 |
| 12   | 10.44 $\pm$ 1.59 | 11.73 $\pm$ 2.07 | 13.85 $\pm$ 2.71 |
| 16   | 7.11 $\pm$ 1.40  | 7.86 $\pm$ 2.12  | 9.60 $\pm$ 2.29  |
| 20   | 3.11 $\pm$ 0.94  | 4.00 $\pm$ 1.87  | 5.77 $\pm$ 2.03  |
| 24   | 0.26 $\pm$ 0.66  | 0.97 $\pm$ 1.56  | 1.91 $\pm$ 2.18  |
| تعداد الآفات الالتهابية، المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري     |                  |                  |                  |
| 0  | 32.85 $\pm$ 5.21 | 32.60 $\pm$ 4.84 | 33.74 $\pm$ 4.46 |
| 12   | 12.70 $\pm$ 1.89 | 15.07 $\pm$ 3.07 | 19.94 $\pm$ 2.62 |
| 24   | 0.20 $\pm$ 0.64  | 0.76 $\pm$ 1.40  | 1.82 $\pm$ 2.71  |
| تعداد الآفات غير الالتهابية، المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري |                  |                  |                  |
| 0  | 41.26 $\pm$ 5.61 | 40.84 $\pm$ 5.56 | 42.00 $\pm$ 6.12 |
| 12   | 16.32 $\pm$ 2.96 | 17.97 $\pm$ 2.81 | 24.62 $\pm$ 4.28 |
| 24   | 0.97 $\pm$ 2.45  | 1.81 $\pm$ 3.03  | 4.51 $\pm$ 4.56  |
| رضا المريض   | 3.20 $\pm$ 0.68  | 3.84 $\pm$ 0.36  | 3.05 $\pm$ 0.72  |
| المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري                              |                  |                  |                  |
| النكس (عدد)  | 5/34             | 8/38             | 19/35            |

وللحصول على الفعالية السريرية الكاملة تم تمديد فترة المعالجة لشهر أو شهرين إضافيين لدى 5 مرضى أي بنسبة (14.7%) من المجموعة A، و 12 مريض أي بنسبة (31.6%) من المجموعة B، و 18 مريض أي بنسبة (51.4%) من المجموعة C.

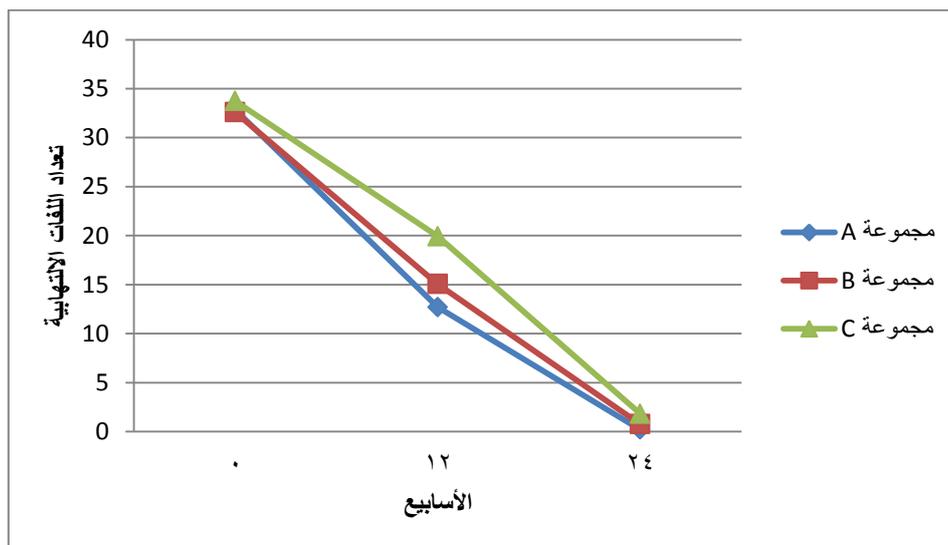


المخطط البياني رقم (3): التقييم باستخدام مجموع GAGS قبل البدء بالعلاج وفي كل زيارة بالمجموعات العلاجية الثلاث

• باستخدام اختبار ANOVA وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين B و C ( $P= 0.037$ )، وبين المجموعتين A و C ( $P= 0.000$ )، بينما لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و B ( $P= 0.153$ ).

#### النتائج بالنسبة لتعداد الآفات Lesion counts:

تقاربت النتائج بتعداد الآفات مع مجموع GAGS حيث أن عدد كل من الآفات الالتهابية وغير الالتهابية انخفض بشكل هام خلال فترة المراقبة لدى كل المجموعات، كما هو موضح في الجدول رقم (6).  
بالنسبة للآفات الالتهابية: المخطط البياني رقم (4) يظهر التغيرات بتعداد الآفات الالتهابية من قبل البدء بالعلاج

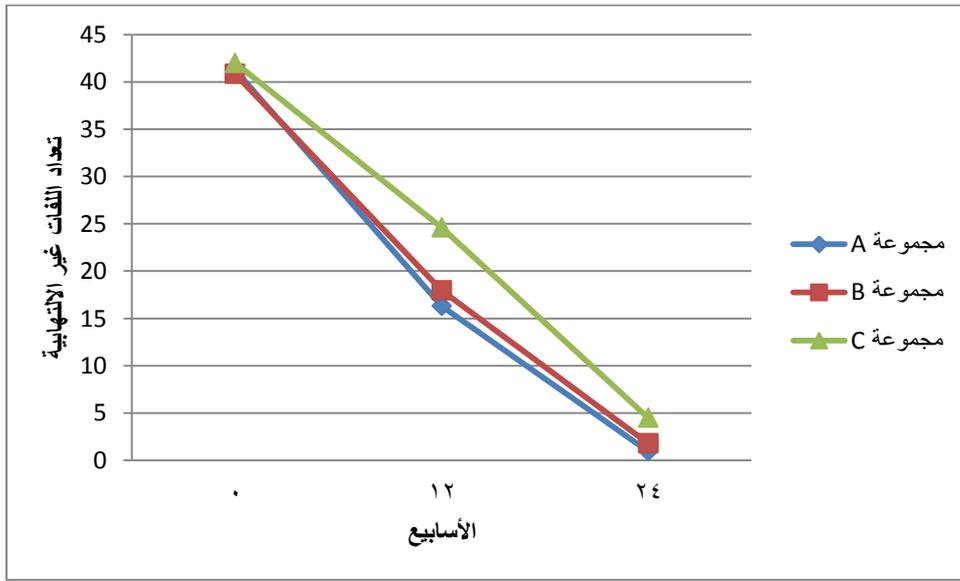


المخطط البياني رقم (4): التغير بتعداد الآفات الالتهابية من قبل البدء بالعلاج

باستخدام اختبار ANOVA وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين C و B ( $P = 0.035$ )، وبين المجموعتين C و A ( $P = 0.001$ )، بينما لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و B ( $P = 0.393$ ).

#### بالنسبة للآفات الغير الالتهابية:

المخطط البياني رقم (5) يظهر التغيرات بتعداد الآفات غير الالتهابية من قبل البدء بالعلاج



المخطط البياني رقم (5): التغير بتعداد الآفات غير الالتهابية من قبل البدء بالعلاج

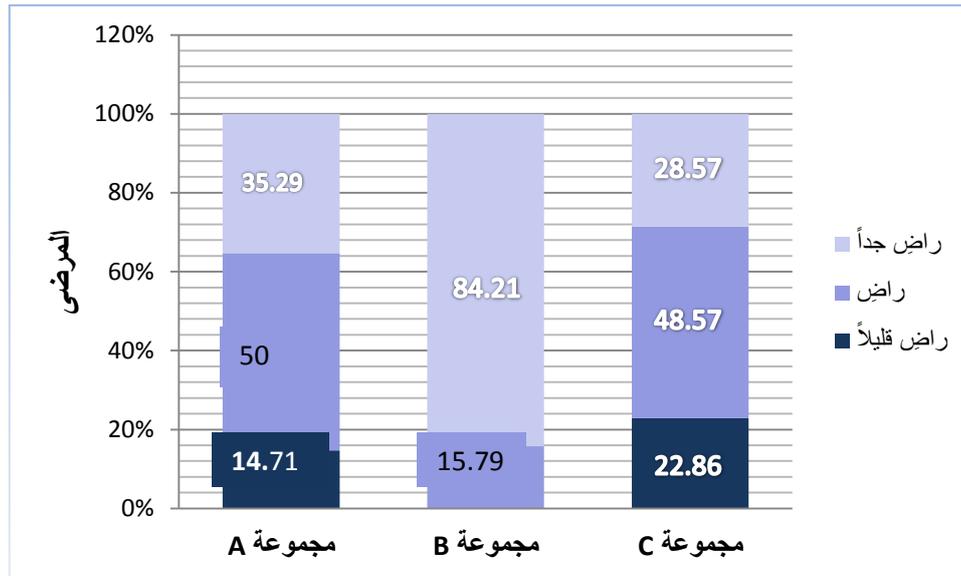
باستخدام اختبار ANOVA وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين C و B ( $P = 0.003$ )، وبين المجموعتين C و A ( $P = 0.000$ )، بينما لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و B ( $P = 0.558$ ).

#### النتائج بالنسبة لرضا المريض Patient satisfaction:

• بالنسبة لرضا المريض فإن 5 مرضى (14.7%) بالمجموعة A كانوا 'راضين قليلاً'، 17 مريض (50%) كانوا 'راضين'، 12 مريض (35.3%) كانوا 'راضين جداً'. أما في المجموعة B فإن 6 مرضى (15.8%) كانوا 'راضين'، 32 مريض (84.2%) كانوا 'راضين جداً'. في حين أن 8 مرضى (22.9%) بالمجموعة C كانوا 'راضين قليلاً'، 17 مريض (48.6%) كانوا 'راضين'، 10 مرضى (28.6%) كانوا 'راضين جداً' المخطط البياني رقم (6).

• المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمعدل رضا المريض كان  $3.20 \pm 0.68$  بالمجموعة A،  $3.84 \pm 0.36$  بالمجموعة B،  $3.05 \pm 0.72$  بالمجموعة C كما هو موضح في الجدول رقم (6).

باستخدام اختبار ANOVA وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و B ( $P = 0.000$ )، وبين المجموعتين C و B ( $P = 0.000$ )، بينما لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و C ( $P = 0.569$ ). المخطط البياني رقم (6) يوضح رضا المريض بنهاية فترة المعالجة.



المخطط البياني رقم (6): رضا المريض بنهاية فترة العلاج

#### النتائج بالنسبة للآثار الجانبية Side effects:

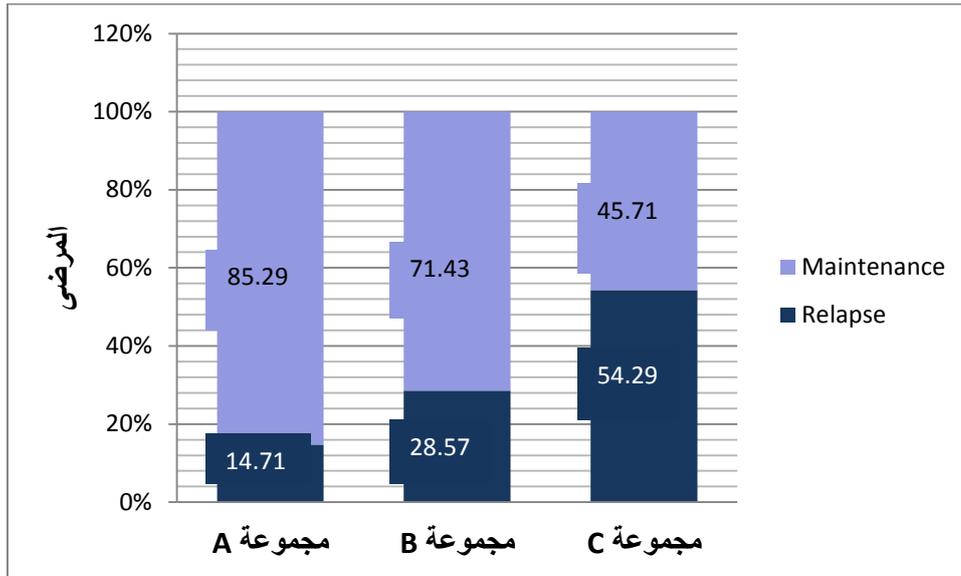
- حدثت آثار جانبية لدى 34 مريض (100%) من أصل 34 مريض بالمجموعة A ، و لدى 32 مريض (84%) من أصل 38 مريض بالمجموعة B ، ولدى 16 مريض (45%) من أصل 35 مريض بالمجموعة C.
- أشيع أثر جانبي بكل المجموعات كان جفاف والتهاب الشفة ( 100% بالمجموعة A ، 84% بالمجموعة B ، 45% بالمجموعة C) . وحدث جفاف الجلد بنسبة (38% بالمجموعة A ، 10% بالمجموعة B). أما الرعاف سجل فقط لدى مرضى المجموعة A بنسبة 5%.
- حدث ارتفاع طفيف بقيم AST و ALT لدى مريض واحد فقط بالمجموعة A ، كما حدث ارتفاع بقيم الشحوم الثلاثية لدى مريضين بالمجموعة A أيضاً. إلا أن هذه الاضطرابات بقيم ALT, TG , AST لم تستدع إيقاف العلاج لدى أي من المرضى كون الارتفاع بالقيم كان طفيفاً. وأعيد إجراء هذه التحاليل بعد شهر وبدون تخفيض بجرعة الإيزوترينينوين وعادت قيم التحاليل السابقة لمستواها الطبيعي.
- نظرة عامة عن الآثار الجانبية التي عانى منها المرضى خلال فترة المعالجة لدى المجموعات العلاجية الثلاثة موضحة بالجدول رقم (7).

الجدول رقم (7) عدد المرضى الذين عانوا من كل أثر جانبي في المجموعات العلاجية الثلاث

| المجموعة | التهاب الشفة | اكزيما الجلد | جفاف الجلد | حكة | جفاف العين | التهاب الملتحمة | ألم مفصلي | ألم عضلي | ألم بالظهر |
|----------|--------------|--------------|------------|-----|------------|-----------------|-----------|----------|------------|
| A        | 34           | 7            | 13         | 2   | 9          | 2               | 6         | 5        | 6          |
| B        | 32           | -            | 4          | -   | 5          | -               | -         | -        | -          |
| C        | 16           | -            | -          | -   | -          | -               | -         | -        | -          |

### النتائج بالنسبة لمعدل النكس Relapse rate:

- نكس بعد 6 أشهر من انتهاء المعالجة 5 مرضى من أصل 34 مريض (14.70%) بالمجموعة A، 8 من أصل 38 مريض (21.05%) بالمجموعة B، 19 من أصل 35 مريض (54.28%) بالمجموعة C كما هو موضح في الجدول رقم (6)، والمخطط البياني رقم (7) يظهر معدل النكس بعد 6 أشهر من نهاية المعالجة..
- بلغ المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمجموع GAGS بنهاية فترة المتابعة (6 أشهر)  $4.29 \pm 6.95$  بالمجموعة A،  $5.07 \pm 7.48$  بالمجموعة B، و  $13.08 \pm 8.72$  بالمجموعة C.



المخطط البياني رقم (7): معدل النكس بعد 6 أشهر من نهاية المعالجة

- باستخدام اختبار ANOVA وجدنا فروق بمجموع GAGS ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و C ( $P = 0.000$ ) وبين المجموعتين B و C ( $P = 0.000$ ) ولكن لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين A و B ( $P = 0.904$ ).

#### المناقشة:

- أظهرت دراستنا أن كل الأنظمة العلاجية التي استخدمت قد حققت فعالية بعلاج العد متوسط الشدة من خلال التقييم بمعيار GAGS.
- أثبتنا أن الجرعة المنخفضة المستمرة من الإيزوتريتينوئين الفموي لها تأثيرات مشابهة للجرعة الاعتيادية بمجموع GAGS. أما الجرعة النبضية فتأثيرها أقل سواء من الجرعة الاعتيادية أو المنخفضة المستمرة.
- بالنسبة للآفات الالتهابية وغير الالتهابية وجدنا أن الجرعة المنخفضة المستمرة لها تأثيرات مشابهة أيضاً بالمقارنة مع الجرعة الاعتيادية. أما الجرعة النبضية فتأثيرها أقل سواء من الجرعة الاعتيادية أو المنخفضة المستمرة.
- هذه النتائج تقترح أن الجرعة المنخفضة والاعتيادية لهما تأثيرات متشابهة بالفعالية وبالقدرة على تخفيض عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية خلال فترة المعالجة.

• وللحصول على الفعالية السريرية الكاملة تم تمديد فترة المعالجة لشهر سابع أو ثامن لدى 5 مرضى (14.7%) من المجموعة A، و 12 مريض (31.6%) من المجموعة B، و 18 مريض (51.4%) من المجموعة C. هذه النتائج تدعم المعلومات التي توصي بأن فترة المعالجة الأطول أو الوصول لجرعة تراكمية محددة يزيد من معدل نجاح المعالجة بالإيزوترينيتونين. لذلك يمكننا أن نوصي بأن تمديد فترة المعالجة وبالتالي زيادة الجرعة الكلية قد يؤمن زيادة هامة بنجاح المعالجة عندما تكون الاستجابة للمعالجة بالجرعات المنخفضة غير كافية. غير أن الوصول للجرعة التراكمية 120 - 150 مغ/كغ قد لا يكون ضروريا بحالات العد متوسط الشدة.

• كانت الآثار الجانبية أكثر تواتراً بمجموعة الجرعة الاعتيادية بالمقارنة مع مجموعتي الجرعة المنخفضة والنبضية.

• الآثار الجانبية الهامة مثل ارتفاع الشحوم الثلاثية و AST و ALT لم نشاهدها إلا عند 3 مرضى في المجموعة A فقط.

• إن المجموع الذي يعبر عن رضا المريض كان أعلى في المجموعة B يليه بالمجموعة A ثم بالمجموعة C. من الممكن أن متوسط المجموع الذي يعبر عن رضا المريض كان أعلى بالمجموعة B لأن المرضى في المجموعة B تحسّنوا بأقل آثار جانبية ممكنة وبالتالي فإن الجرعة المنخفضة كانت أكثر تحملاً. ومن المحتمل أن متوسط المجموع الذي يعبر عن رضا المريض كان أعلى بالمجموعة A منه بالمجموعة C لأن المرضى يفضلون التحسن الأكبر و الأسرع. هذه النتائج تقترح أن الجرعة المنخفضة هي الجرعة المفضلة على الجرعتين الأخريين (الاعتيادية والنبضية) بالنسبة لرضا المريض.

• من المعروف جيداً أن الجرعة التراكمية العالية هي عامل مهم بمنع النكس. أعلى معدل للنكس كان بالمجموعة C ثم بالمجموعتين B و A ، كما هو متوقع، بالنسبة للمجموعة B بالمقارنة مع المجموعة A.

• يحتاج استخدام الجرعة النبضية إلى فترة معالجة أطول للوصول إلى الجرعة التراكمية العالية مما يجعلها أقل ملائمة للاستخدام نظراً للمساوئ المحتمل ظهورها مثل زيادة فرص ظهور الآثار الجانبية أو التأخر بإمكانية الحمل.

• بالنسبة لمتوسط مجموع GAGS بنهاية فترة المتابعة (6 أشهر) كانت الفروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين A و C ، وبين المجموعتين B و C ولكن لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين A و B. هذه النتائج تقترح أن الجرعة المنخفضة لها تأثيرات مشابهة بالمقارنة مع الجرعة الاعتيادية من ناحية المحافظة على التحسن بحالة العد.

#### مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة:

• في دراسة أجريت عام 2013 قامت بها NerminBoyraz و زملاؤها حول مقارنة فعالية الجرعة المنخفضة المستمرة والنبضية من الإيزوترينيتونين بعلاج العد الشائع متوسط الشدة [92]. شملت الدراسة 60 مريضاً مصاباً بالعد الشائع متوسط الشدة ، وزعوا عشوائياً إلى مجموعتين: المجموعة الأولى مكونة من 30 مريضاً تلقوا جرعة منخفضة يومية من الإيزوترينيتونين مقدارها 20 مغ، والمجموعة الثانية مكونة من 30 مريضاً تلقوا جرعة مقدارها 0.5 - 0.7 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع من كل شهر. تراوحت فترة العلاج من 6 - 8 أشهر. كما وصف الأدابالين لكل المرضى بعد إيقاف الإيزوترينيتونين كعلاج صياني. تمت متابعة المرضى لمدة 6 أشهر على الأقل بعد انتهاء العلاج لتقييم معدل النكس. وتوصلت الدراسة إلى أنه لا يوجد فروق ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين فيما يخص معدلات التحسن بنهاية فترة المعالجة. إلا أن معدلات الانخفاض بقيم العد الوسطية بنهاية فترة العلاج كانت أفضل بمجموعة الجرعة

المنخفضة المستمرة. وبفترة المتابعة نكس 3 مرضى من مجموعة الجرعة النبضية ، بينما لم ينكس أي مريض بالمجموعة المنخفضة المستمرة. لم تسجل أي آثار جانبية مهمة بأي من المجموعتين عدا بعض الجفاف بالجلد والأغشية المخاطية. وخلصت الدراسة إلى أن كل من الجرعة المنخفضة المستمرة والنبضية من الإيزوترينينوين فعاليتين بعلاج العد الشائع متوسط الشدة وقابلتين للتحمل من قبل المرضى. إلا أنه يبدو أن الجرعة المنخفضة المستمرة مفضلة قليلاً على الجرعة النبضية من حيث رضا المرضى ومعدل النكس.

نتائج هذه الدراسة تتوافق مع نتائج دراستنا من ناحية أن الجرعة المنخفضة المستمرة هي الأكثر ملائمة لمرضى العد متوسط الشدة من حيث الفعالية والتحمل من قبل المريض. ويمكن أن نفسر عدم حدوث أي نكس بمجموعة الجرعة المنخفضة المستمرة بالدراسة السابقة باستخدام الأدابالين كعلاج صياني بعد إيقاف الإيزوترينينوين الأمر الذي لم نطبقه في دراستنا.

• وفي دراسة أخرى أجريت عام 2013 قام بها **Greiw** وزملاؤه حول فعالية الجرعة المنخفضة والنبضية من الإيزوترينينوين بعلاج العد الشائع متوسط الشدة [93]. شملت الدراسة 75 مريضاً مصاباً بالعد الشائع متوسط الشدة، وزعوا عشوائياً إلى مجموعتين: المجموعة الأولى مكونة من 45 مريضاً تلقوا جرعة ثابتة يومية من الإيزوترينينوين مقدارها 20 مغ، والمجموعة الثانية مكونة من 30 مريضاً تلقت جرعة 20 مغ مرتين يومياً لمدة أسبوع من كل شهر. بلفت فترة العلاج الكلية للمجموعتين 4 أشهر. لم توصف أي من المعالجات الموضعية لأي من المجموعتين. بينت الدراسة أنه لا يوجد فروق ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين من ناحية العمر والجنس. انخفضت معدلات العد بنهاية فترة العلاج بكلا المجموعتين. وبالنسبة للانخفاض بعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية كان أكبر وأسرع بالمجموعة الأولى بالمقارنة مع المجموعة الثانية. كلا الجرعتين كانتا متحملتين من قبل المرضى: التهاب الشفة هو العرض الجانبي الأكثر مشاهدةً بالمجموعتين 81.3% و 69.6% بالمجموعة الأولى والثانية على التوالي. إلا أنه لم تسجل أي فروق هامة إحصائية من حيث شدة وتواتر الآثار الجانبية بين المجموعتين. الجرعة التراكمية كانت أعلى بالمجموعة الأولى مقارنة بالمجموعة الثانية ( $P=0.000$ ). وبفترة المتابعة لم يكن هناك فروق ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين من ناحية معدل النكس حيث نكس 7 مرضى (21.9%) بالمجموعة الأولى و 9 مرضى (39.1%) بالمجموعة الثانية. وخلصت الدراسة إلى أن كل من الجرعة المنخفضة المستمرة والنبضية من الإيزوترينينوين فعاليتين وآمنتين بعلاج العد الشائع متوسط الشدة إلا أن الجرعة النبضية أقل تكلفة من الناحية الاقتصادية.

وبالمقارنة مع دراستنا فإن فترة العلاج كانت أقصر بالدراسة السابقة. وتشابهت مع نتائج دراستنا من ناحية أن الانخفاض بعدد الاندفاعات الالتهابية وغير الالتهابية كان أكبر وأسرع بالمجموعة المنخفضة المستمرة بالمقارنة مع المجموعة النبضية. ويمكن تفسير سبب تشابه معدلات النكس بين المجموعتين بالدراسة السابقة بقصر فترة المعالجة بخلاف دراستنا التي كان معدل النكس فيها بالجرعة النبضية أعلى مما هو عليه بالجرعة المنخفضة المستمرة رغم أن فترة المتابعة هي واحدة بكلا الدراستين.

• وفي دراسة قارن بها Lee و زملاؤه فعالية الجرعة المنخفضة المستمرة والنبضية من الإيزوترينينوين مع الجرعة الاعتيادية بعلاج العد الشائع متوسط الشدة [85]. شملت الدراسة 60 مريضاً مصاباً بالعد الشائع متوسط الشدة، وزعوا عشوائياً إلى 3 مجموعات: المجموعة A مكونة من (20 مريضاً) تلقوا جرعة مقدارها 0.5 - 1 مغ/كغ/اليوم من الإيزوترينينوين، ومرضى المجموعة B (20 مريضاً) تلقوا جرعة مقدارها 0.25 - 0.4 مغ/كغ/اليوم من الإيزوترينينوين، وتلقى مرضى المجموعة C (20 مريضاً) جرعة مقدارها 0.5 - 0.7 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع

من كل شهر. المدة الكلية لإعطاء الدواء كانت 6 أسابيع بالمجموعة C، و 24 أسبوع بالمجموعة A و B. تمت متابعة المرضى لمدة سنة بعد انتهاء العلاج لتقييم معدل النكس. توصلت الدراسة إلى النتائج التالية:

بالنسبة لـ GAGS score وتعداد الاندفاعات الالتهابية وغير الالتهابية: الاختلاف الهام إحصائياً كان بين المجموعتين A و C، وبين المجموعتين B و C. أما بين المجموعتين A و B فلم يلاحظ اختلاف هام. هذه النتائج تقترح أن الجرعة الاعتيادية و الجرعة المنخفضة متشابهتين بالفعالية. أما الجرعة النبضية فهي ذات تأثير أقل من كلا الجرعتين السابقتين. أما عن رضا المريض: كان المرضى أكثر رضى في المجموعة B، تلتها المجموعة C ثم A، مع اختلافات هامة إحصائياً بين المجموعتين A و B، وبين المجموعتين B و C، أما بين المجموعتين A و B فلم يكن هناك اختلاف هام. هذه النتائج تقترح أن الجرعة المنخفضة هي الأكثر إرضاء للمرضى. وبالنسبة للأثار الجانبية: فقد أظهرت الدراسة أنها كانت أكثر تواتراً ضمن مجموعة الجرعة الاعتيادية بالمقارنة مع مجموعتي الجرعة المنخفضة والنبضية. وفيما يخص معدل النكس: تمت متابعة المرضى لمدة سنة بعد انتهاء المعالجة وكانت النتائج كالتالي: بالمجموعة A نكس 2 من 16 مريض، و في المجموعة B نكس 3 من 17 مريض، أما بالمجموعة C نكس 9 من 16 مريض. توصلت هذه الدراسة إلى أنه من حيث الفعالية والتحمل ورضا المريض فإن الجرعة المنخفضة من الإيزوترينينونين هي الأفضل بعلاج العد الشائع المتوسط الشدة.

وقد تماثلت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراستنا إلى حد كبير من ناحية أن الجرعة المنخفضة من الإيزوترينينونين هي الأكثر ملائمة لمرضى العد متوسط الشدة إذا أخذنا بعين الاعتبار الفعالية، التحمل، رضا المريض ومعدل النكس. إلا أن المتابعة في دراسة Lee كانت لفترة أطول ومع ذلك تقاربت هذه النتائج مع نتائج معدلات النكس في دراستنا.

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

- بينت هذه الدراسة أن كل من الجرعة المنخفضة والجرعة الاعتيادية لهما تأثيرات مشابهة من حيث الفعالية خلال فترة المعالجة ولمدة 6 أشهر بعد إيقاف المعالجة.
- الجرعة الاعتيادية أقل تحملاً نظراً للعديد من الآثار الجانبية التي تسببها كما أنها تبدى معدل رضا أقل من قبل المرضى.
- رغم أن الجرعة النبضية مريحة ومحتملة من قبل المرضى، إلا أنها ذات فعالية أقل بشكل ملحوظ مع معدل نكس مرتفع.
- هذه النتائج تقترح أنه عندما نأخذ بعين الاعتبار الفعالية، التحمل ورضا المريض، ومعدل النكس، فإن الجرعة المنخفضة هي الأكثر ملائمة لمرضى العد متوسط الشدة.

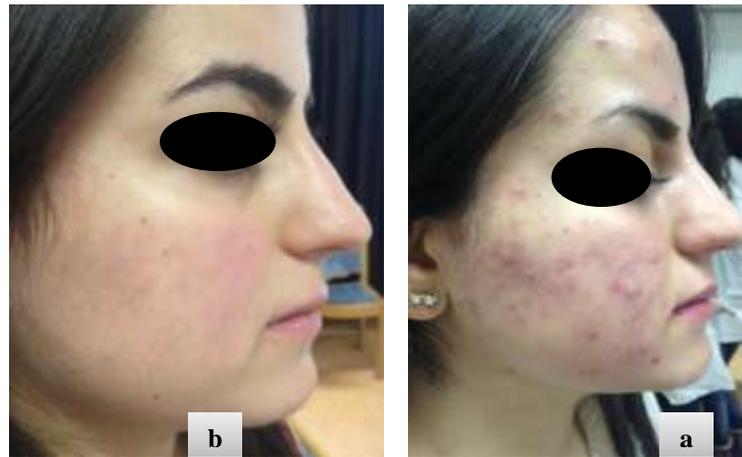
### التوصيات:

- يمكننا أن نوصي بأن تمديد فترة المعالجة وبالتالي زيادة الجرعة الكلية قد يؤمن زيادة هامة بنجاح المعالجة عندما تكون الاستجابة للمعالجة بالجرعات المنخفضة غير كافية. غير أن الوصول للجرعة التراكمية 120 - 150 مغ/كغ قد لا يكون ضرورياً بحالات العد متوسط الشدة.

- دراستنا لم تشمل المرضى ذو العد الشديد ، لذلك نقترح إجراء دراسات حول إمكانية إيجاد جرعة منخفضة وفعالة وأكثر تحملاً من الإيزوتريتينوئين لعلاج العد الشديد.
- بما أن معدلات النكس أعلى ما تكون خلال أول 18 شهر من بعد إيقاف المعالجة بالإيزوتريتينوئين، فإننا نوصي بإجراء دراسات لاحقة تصل فيها فترة المتابعة إلى السنتين كفترة كافية للتحري الدقيق عن معدل النكس.



صورة رقم (1): مريض من المجموعة A، a: قبل البدء بالعلاج- b: بعد المعالجة



صورة رقم (2): مريض من المجموعة A، a: قبل البدء بالعلاج - b: بعد المعالجة



صورة رقم (3): مريض من المجموعة A، a: قبل البدء بالعلاج - b: بعد المعالجة

## المراجع

1. CHRISTOPHER GR, JONATHAN BA, TANYA BL, ROBERT CH, DANIEL CR. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8<sup>th</sup>ed, John Wiley & Sons, Inc New York.2016,4696.
2. FITZPATRIC TB, JOHNSON RA, WOLFF K. *Disorders of sebaceous and apocrine glands*. In: Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, editors. *Colour atlas and synopsis of clinical dermatology*. 7th ed. McGraw-Hill; New York: 2013. 2–17.
3. LARA PE, MARIA BR, JULIAA GA. *Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral Isotretinoin*. An Bras Dermatol. 85(3): 2010;331-6.
4. GOLDSMITH LA, BOLOGNIA JL, CALLEN JP. *American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations*. JAM AcadDermatol. 50: 2004;900-906.
5. AMICHAÏ B, SHEMER A, GRUNWALD MH. *Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris*. J Am Acad Dermatol 54: 2006;644–6.
6. KAYMAK YA, ITER NO. *The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne*. JEADV. 20: 2006,1256–1260.
7. AGARWAL US, BESARWAL RK, BHOLA K. *Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 77: 2011;688-694.
8. AKMAN A, DURUSOY C, SENTURK M, KOC CK, SOYTURK D, ALPSOY E. *Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study*. Arch Dermatol Res. 299: 2007;467-473.
9. BORGHI A, MANTOVANI L, MINGHETTI S, GIARI S, VIRGILI A, BETTOLI V. *Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 25: 2011;1094-1098.
10. LEE JW, YOO KH, PARK KY, et al. *Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study*. Br J Dermatol. 164: 2011;1369-1375.
11. YOUNG LE, THOMAS SC. *Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: A systemic review and meta-analysis*. JAMA Dermatol. 152(1); 2016;35-44.