مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۲، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۳: ۲۵۳-۲۵۹

● **مقاله مروری** **کد مقاله: ۲۵**

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- **با نحوه درمان آشنا شوند.**
- **گروه‌های داروئی در درمان آکنه را دریابند.**

مروری بر درمان‌های آکنه

دکتر نمازی نسترن ۱*
دکتر طوسی پرویز ۲

۱- استادیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- استاد گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** نشانی نویسنده مسؤول:**
تجریش- میدان قدس- بیمارستان شهدای تجریش- مرکز تحقیقات پوست

تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۴۱۵۰۷

نشانی الکترونیکی:
hastaran.namazi.md@gmail.com

چکیده

آکنه ولگاریس یک بیماری شایع و مزمن واحد پیلوسباسه است که بیشتر از ۸۵٪ نوجوانان را گرفتار می‌کند و در بعضی از بیماران تا سنین بزرگسالی ادامه می‌یابد. این بیماری پوستی عوارض اجتماعی و روانی قابل توجهی دارد. همچنین آکنه هزینه گزافی در سیستم بهداشتی درمانی به خود اختصاص می‌دهد. اتیولوژی چند گانه این بیماری درمان آن را مشکل می‌سازد. درمان‌های رایج شامل رتینوئیدهای موضعی، بنزوئیل پراکساید، آنتی‌بیوتیک‌های موضعی و سیستمیک، آزلائیک اسید و ایزوترتینوئین خوراکی می‌باشد. هدف از نگارش این مقاله مرور بر درمان‌های متداول آکنه است.

واژگان کلیدی: آکنه، درمان موضعی، درمان سیستمیک

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۲/۱۴ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۲/۹/۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۸/۴

مقدمه

آکنه یک بیماری التهابی مزمن و شایع واحد پیلوسباسه است که اغلب در سنین نوجوانی بروز می‌کند و تا ۸۵٪ نوجوانان را درگیر می‌کند. این بیماری می‌تواند تا سنین بزرگسالی ادامه یابد یا به صورت اولیه در سنین بزرگسالی بروز کند. ضایعات آکنه شامل کومدون‌های بسته (Whitehead)، کومدون‌های باز (Black head)، پاپول، پوسچول، ندول و کیست می‌باشد که می‌تواند منجر به اسکار و تغییرات پیگمانی شوند (شکل ۱ تا ۶).



شکل ۱- کومدون‌های باز در زمینه آکنه سیستیک



شکل ۲- آکنه کومدونال



شکل ۳- آکنه التهابی پاپولو پوسچولر



شکل ۴- آکنه سیستیک شدید



شکل ۵- آکنه دارویی (ناشی از ایزونیازید)



شکل ۶- اسکار آتروفیک آکنه



شکل ۷- اسکار هیپرتروفیک آکنه

پاتوژنز آکنه مولتی فاکتوریال بوده و شامل کراتینیزاسیون غیرطبیعی در مجرای فولیکول، افزایش تولید سبوم ثانویه به آندروژن، کلونیزاسیون پروپیونی باکتریوم آکنه (Propionibacterium acnes) در فولیکول و التهاب می‌باشد. ضایعات آکنه اکثراً در صورت و گاهی گردن، قفسه سینه، پشت و شانه به وجود می‌آیند. آکنه براساس شدت به انواع خفیف (Mild)، متوسط (Moderate) و شدید (Severe) تقسیم می‌شود. آکنه خفیف به صورت ضایعات کومدون غیرالتهابی یا تعداد کمی ضایعات التهابی شامل پاپول و پوسچول یا هر دو آنها تعریف می‌شود. در آکنه متوسط تعداد ضایعات التهابی بیشتر بوده، ندول یا اسکار به تعداد کم ممکن است دیده شود. در آکنه شدید تعداد ضایعات التهابی و ندول زیاد بوده و اسکار به وضوح دیده می‌شود. مواردی از آکنه متوسط که بعد از ۶ ماه درمان بهبود نیابد و آکنه با هر شدتی که منجر به اختلال سایکولوژیک گردد، آکنه شدید در نظر گرفته می‌شود. [۱،۲،۳،۴]

بررسی بیمار: ابتدا براساس شرح حال و معاینه بالینی مصرف داروهای مسبب آکنه (مثل داروهای ضد تشنج، کورتیکو استروئیدهای موضعی یا خوراکی، پروژستین، ترکیبات آندروژنی و لیتیم) یا وجود اختلالات آندوکرین (در خانم‌ها) مورد بررسی قرار می‌گیرد. در زنانی که به همراه آکنه اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم، آلوپسی آندروژنتیک و سبوره دارند باید بررسی آندوکرین صورت گیرد. بعضی از بیماری‌های پوستی ممکن است در ظاهر شبیه آکنه باشندکه ضایعات شبه آکنه (Acneiform) نامیده می‌شوند و به اشتباه تحت درمان با داروهای ضدآکنه قرار می‌گیرند و در نتیجه به درمان پاسخ نمی‌دهند. از جمله این بیماری‌ها فولیکولیت، روزاسه، کراتوزپیلار، واکنش دارویی و آکنه آگمیناتا را می‌توان نام برد [۵،۴،۲].

انتخاب درمان برای بیمار مبتلا به آکنه: درمان‌های مختلفی برای آکنه وجود دارد که انتخاب آن براساس سن بیمار، جنس بیمار، شدت و وسعت بیماری، میزان پاسخ به درمان‌های قبلی، ایجاد اسکار بعد از بهبود، هزینه درمان و نظر بیمار انجام می‌گیرد. معمولاً برای بیماران با آکنه خفیف درمان موضعی تجویز می‌شود. بیماران با آکنه متوسط درمان سیتمیک و موضعی و بیماران با آکنه شدید درمان سیستمیک می‌گیرند [۶].

الف - درمان‌های موضعی: شامل رتینوئیدها، بتروئیل پراکسید، آنتی‌بیوتیک‌ها، اسیدسالیسیلیک و آزلائیک اسید می‌باشد. عارضه اصلی درمان‌های موضعی تحریک پوست است. بااستفاده از غلظت‌های پائین‌تر دارو و دفعات کمتر استفاده در شروع درمان و افزایش تدریجی مصرف دارو در صورت تحمل بیمار این عارضه کمتر دیده می‌شود. درمان‌های موضعی ۸-۶ هفته بعد از استفاده موجب بهبودی قابل رؤیت می‌گردند.

۱- رتینوئیدهای موضعی: شامل ترتینوئین، آداپالن، تازاروتن و ایزوترتینوئین می‌باشند. مصرف این گروه از داروها در زمان حاملگی و شیردهی ممنوع می‌باشد. رتینوئیدهای موضعی کراتین‌سازی در کانال فولیکولی را کاهش داده و با بازکردن مجرای فولیکول محیط مساعد برای رشد پروپیونی باکتریوم آکنی را از بین می‌برند. علاوه برآن التهاب را کم می‌کنند و تعداد کومدون‌ها و ضایعات التهابی را کاهش می‌دهند [۵]. شایع‌ترین عارضه آنها اریتم، خارش، سوزش، پوسته‌ریزی و حساسیت به نورآفتاب است. بنابراین به بیماران تأکید می‌شود درمان خود را شب هنگام و از مقادیر بسیار کم شروع کنند و در طی روز از ضد آفتاب استفاده کنند. دارو نه تنها روی ضایعات آکنه، بلکه در کل ناحیه درگیر استفاده می‌شود. ترتینوئین توسط

بنزوئیل پراکسید غیرفعال می‌شود و بنابراین استفاده همزمان از این دو دارو توصیه نمی‌شود. آداپالن نسبت به سایر رتینوئیدها بهتر تحمل می‌شود و برخلاف ترتینوئین در مقابل نور پایدار است و توسط بنزوئیل پراکسید غیرفعال نمی‌شود. تازاروتن نسبت به سایر رتینوئیدها گران‌تر است و تحریک قابل توجهی ایجاد می‌کند [۷،۴].

۲- بنزوئیل پراکسید: یک داروی آنتی میکروبیال قوی است که با آزادکردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن و خاصیت باکتریسیدال قوی باکتری‌ها را تخریب می‌کند. اثر کومدولیتیک ملایم دارد و تعداد ضایعات التهابی و غیرالتهابی را کم می‌کند. بنزوئیل پراکسید با خاصیت سفیدکنندگی می‌تواند البسه بیمار را بی‌رنگ کند. تاکنون مقاومت به آن گزارش نشده و استفاده همزمان از بنزوئیل پراکسید با آنتی‌بیوتیک‌ها از ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک جلوگیری می‌کند [۴،۳،۲].

۳- آنتی‌بیوتیک‌های موضعی: شامل کلیندامایسین، تتراسایکلین و اریترومایسین هستند که در غلظت‌های ۴-۱٪ استفاده می‌شوند. علاوه بر کاهش تعداد پروپیونی باکتریوم آکنه خاصیت ضدالتهاب دارند. مونوتراپی با آنتی‌بیوتیک‌های موضعی نباید انجام شود زیرا باعث ایجاد مقاومت می‌شود [۸].

۴- سالیسیلیک اسید: نسبت به رتینوئیدها تأثیر کمتری دارد و تحریک‌کنندگی آن نیز کمتر است. در بسیاری از ترکیبات over the counter وجود دارد و در موارد خفیف آکنه مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳].

۵- آزلائیک اسید: آزلائیک اسید خاصیت کراتولیتیک و ضد التهاب دارد و در افرادی که ترتینوئین را تحمل نمی‌کنند جانشین مناسبی است. آزلائیک اسید با اثر بر ملانوسیت‌ها می‌تواند post inflammatory pigmentation را بهبود بخشد، اما به دلیل احتمال ایجاد هیپوپیگمانتاسیون باید با احتیاط در پوست‌های تیره استفاده شود [۴،۲].

۶- درمان‌های موضعی متعدد: بهتر است در مواردی که از درمان‌های موضعی متعدد استفاده می‌شود، داروهای مختلف در زمان‌های متفاوت مصرف شوند تا به واسطه تداخل دارویی تأثیر یکدیگر را کاهش ندهند [۷].

ب- درمان‌های سیستمیک: درمان‌های سیستمیک (شامل آنتی‌بیوتیک، درمان‌های هورمونی و ایزوترتینوئین خوراکی) معمولاً در بیمارانی که به فرم متوسط تا شدید آکنه مبتلا هستند مورداستفاده قرار می‌گیرند.

۱- آنتی‌بیوتیک سیستمیک: زمانی که ترکیبات موضعی برای درمان مؤثر واقع نمی‌شوند یا بیمار قادر به تحمل آنها نیست و در فرم‌های متوسط تا شدید آکنه خصوصاً زمانی که سینه، پشت یا شانه‌ها درگیر هستند از آنتی‌بیوتیک سیستمیک استفاده می‌شود. پاسخ به درمان معمولاً بعد از ۶ هفته مشخص می‌شود. اگر بعد از چند ماه درمان بهبودی روی نداد، آنتی‌بیوتیک باید قطع شود. درمان با آنتی‌بیوتیک تعداد پروپیونی باکتریوم آکنه را کاهش می‌دهد و بنابراین سایتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد. علاوه بر آن آنتی‌بیوتیک‌ها خاصیت ضدالتهابی دارند و کموتاکسی لکوسیت‌ها و لیپاز باکتری را نیز مهار می‌کنند. استفاده از بنزوئیل پراکسید یا رتینوئید موضعی احتمال مقاومت به آنتی‌بیوتیک را کم می‌کند [۹،۴].

۱-۱ تتراسایکلین: این دارو باید یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از صرف غذا مصرف شود. در بچه‌های کمتر از ۹ سال، زنان حامله و شیرده نباید تجویز گردد. در مورد احتمال پیدایش فوتوسنسیتیویته هنگام استفاده از دارو باید به بیمار هشدار داد. [۲،۱].

۱-۲ داکسی سایکلین: این دارو می‌تواند با غذا مصرف شود و احتمال فوتوسنسیتیویته بیشتری از تتراسایکلین دارد. موارد منع مصرف مشابه تتراسایکلین می‌باشد. مصرف آهن، کلسیم، منیزیوم و آلومینیوم جذب آن را کاهش می‌دهد [۹].

۱-۳ سایر آنتی‌بیوتیک‌ها: آنتی‌بیوتیک‌هایی چون مینوسایکلین و کوتریموکسازول اگرچه در درمان آکنه مؤثرند ولی با عوارض جانبی قابل توجهی همراه هستند. مینوسایکلین می‌تواند پیگمانتاسیون، لوپوس دارویی و هپاتیت ایجاد کند. اریترومایسین و آزیترومایسین برای افرادی که تتراسایکلین‌ها را تحمل نمی‌کنند مناسب است اما مقاومت نسبت به آنها رو به افزایش است [۱۰].

۲- درمان‌های هورمونی: در زنان مبتلا به آکنه که به درمان‌های متداول پاسخ نداده‌اند، زنانی که آکنه التهابی در قسمت تحتانی صورت و گردن دارند، زنانی که دچار تشدید آکنه قبل از قاعدگی می‌شوند یا سایر علائم هیپرآندروژنیسم را دارند و زنانی که مایل به مصرف ایزوترتینوئین نیستند می‌توان از درمان‌های هورمونی استفاده کرد. اسپیرونولاکتون یک آنتاگونیست آلدوسترون با خاصیت آنتی‌آندروژن است که در درمان آکنه و آلوپسی آندروژنتیک و هیرسوتیسم به تنهایی یا به همراه داروهای ضدبارداری مورد استفاده قرار می‌گیرد. عوارض آن شامل بی‌نظمی قاعدگی، هیپرکالمی، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، تندرنس پستان و ایجاد فمینیزاسیون در جنین مذکر است و در زنان حامله نباید مورد

مصرف قرار گیرد. قرص‌های ضدبارداری خوراکی حاوی استروژن و پروژسترون هستند. استروژن فعالیت غدد چربی را مهار کرده و از تولید آندروژن تخمدان و آدرنال جلوگیری می‌کنند. قرص‌های ضدبارداری Yaz، Estrostrep و othotricyclen برای درمان آکنه توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند. موارد منع مصرف داروهای ضدبارداری مانند ترومبوآمبولی [۶]، سابقه سرطان پستان در خانواده، مصرف سیگار، خونریزی غیرطبیعی رحمی باید مورد توجه قرار گیرند [۱۱].

۳- ایزوترتینوئین خوراکی: این دارو در افراد مبتلا به فرم شدید آکنه و مواردی که به سایر درمان‌ها پاسخ نداده‌اند و اسکار به جای می‌گذارند مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو یک تراتوژن قوی است و زنانی که این دارو را مصرف می‌کنند باید از روش جلوگیری از بارداری مطمئن (ترجیحاً دو روش) استفاده کنند. ایزوترتینوئین روی همه مکانیسم‌های مؤثر در ایجاد آکنه مؤثر است و مؤثرترین درمان شناخته شده برای این بیماری محسوب می‌شود. قبل از آغاز و در فواصل معین از شروع درمان، سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول، تست‌های کبدی و CBC بیمار باید چک شود و بیمار از نظر عوارض مختلف دارو شامل هیپرتری گلیسیریدمی، هپاتوتوکسیسیته، دیسکرازی خونی، کاهش دید در شب و هیپراستئوز تحت‌نظر باشد. عوارض پوستی شامل خشکی پوست و مخاط، خارش، عفونت پوستی و فتوسنسیتیویته می‌باشد و استفاده از امولینت و ضدآفتاب به همراه این دارو توصیه می‌شود. مصرف ترکیبات حاوی ویتامین A و تتراسایکلین‌ها به همراه ایزوترتینوئین می‌توانند به افزایش فشار داخل مغز و عوارض نورولوژیک منجر شوند. استفاده از لنزهای تماسی در بیماران تحت درمان، به دلیل خشکی چشم، باعث ناراحتی بیمار می‌گردد .مواردی از تشدید افسردگی و تمایل به خودکشی به دنبال مصرف این دارو گزارش شده است و بنابراین در بیماران مبتلا به افسردگی این دارو باید با احتیاط و تحت نظر روانپزشک مصرف شود [۱۳،۴،۲،۱].

ج- درمان‌های فیزیکی: درمان‌های فیزیکال مثل تخلیه کومدون، پیلینگ شیمیایی، میکرودرم ابریژن و نور درمانی می‌توانند به همراه درمان‌های متداول در موارد خاص مورد استفاده قرار گیرند. همچنین می‌توان از لیزر، ساب سیژن و درم ابریژن جهت برطرف‌کردن اسکار آکنه در موارد انتخابی کمک گرفت [۸،۷].

د- آموزش به بیمار: باید به بیمار توضیح داده شود که آکنه یک بیماری مزمن است و به درمان طولانی مدت نیاز دارد. بهبودی قابل‌توجه بلافاصله پس از شروع درمان روی نمی‌دهد و وابسته به مدت زمان درمان است. بیمار باید از مواد آرایشی، ضدآفتاب‌ها و مرطوب‌کننده‌هایی استفاده کند که فاقد چربی می‌باشند. همچنین از دستکاری و تخلیه ضایعات خودداری کند و از اصطکاک نواحی مبتلا با لباس و یا سایر نقاط بدن جلوگیری کند [۴].

هـ- درمان در بچه‌ها و زنان حامله: در بچه‌ها ترکیبات موضعی تحریک‌کننده‌تر از بالغین هستند و باید با غلظت کمتر مورد استفاده قرار گیرند. درمان‌های سیستمیک فقط برای موارد شدید و مقاوم استفاده می‌شوند. تتراسایکلین به دلیل ایجاد عوارض دندانی مورد استفاده قرار نگرفته و در صورت لزوم اریترومایسین تجویز می‌شود. ایزوترتینوئین خوراکی نیز می‌تواند به بسته‌شدن زودهنگام اپی‌فیز و کوتاهی قد منجر گردد. در زنان حامله درمان باید با احتیاط صورت گیرد زیرا بسیاری از داروهای ضدآکنه تراتوژن هستند. رتینوئید موضعی و خوراکی، تتراسایکلین و درمان‌های هورمونی در زنان حامله مبتلا به آکنه منع مصرف دارند. استفاده از اریترومایسین موضعی یا خوراکی، آزلائیک اسید و بنزوئیل پراکسید برای موارد شدید پیشنهاد شده‌اند [۱۳،۱۲،۲].

و- رژیم غذایی: استفاده از غذاهای پرکالری و دارای اندکس گلیسمیک بالا و لبنیات مانند شیر و بستنی در بعضی از بیماران با بروز آکنه و شدت آن ارتباط مستقیم دارد و کاهش مصرف آنها منجر به بهبود ضایعات آکنه می‌گردد. به بیماران مبتلا توصیه می‌گردد ضمن کاستن از غذاهای شیرین و پرکالری از ماهی، میوه و سبزیجات در رژیم غذایی بیشتر استفاده کنند. رعایت رژیم غذایی فوق موسوم به رژیم مدیترانه‌ای علاوه بر کاستن از علائم آکنه با کاهش ریسک بیماری‌هایی چون دیابت همراه می‌باشد [۱۵،۱۴].

مراجع

1- Acne vulgaris, William HC, Dellavalle RP, Sarah Garner. Lancet 2012, Jan: 28; 379 (9813), 361-372.

2- Management of Acne, Kraft J, Freiman A, CMAJ, 2011; Apr 19, 183 (7): E 430-5.

3- Acne vulgaris, Prudy S, de Berker D. Clin

Evid 2011; Jan 5.
4- Management of acne vulgaris, Ramanathans, Herbert AA. J pediatric Health care 2011; Sep-Oct 25 (5).
5- Rook's Textbook of Dermatology, Eighth edition, 2010, 42. 38-55.
6-Acne mimickers: Another cause for unresponsive acne, Sarah H. Al Natour. Journal of Saudi-Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. 2012 (161); 35-40.
7- A Review of Adapalene in ther treatment of Acne vulgaris, Cynthia E, Irby, Brad A et al. Journal of Adolscent Health 43 (2008); 421-424.
8- European evidence based (S3) guidelines for treatment of acne, Nast A, Dreno Betal, J Eur Acad Dermatol Venerol 2012, Feb, 26 suppl; 1 (1-29).
9- Oral Antibiotic therapy for Acne vulgaris, James J, Leyden, James Q et al, J Clin Aesthet Dermatol 2011, 4 (2): 40-47.
10- Guidance on the diagnosis and clinical management of acne, clinical and experimental Dermatology, vol 37, issue 5, May 2012, 1-6.
11- Oral spironolactone in post-teenage female acne vulgaris, Kim GK, Del Rossa JQ, J Clin Aesthetic Dermatol, 2012 Mar; 5 (3): 37-50.
12- Acne therapy in pregnancy, Hautarzt 2013; Apr 64 (4); 269-73.
13- Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne, Wolverto SE, Harper JC, Am J Clin Dermatol 2013 Apr; 14 (2); 71-6.
14- High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian Young adult, Ismail NH, Manaf ZA et al, BC Dermatol, 2012 Aug 16; 12:13.
15- The association of acne vulgaris with diet, veith WB, Silverberg NB, cutis, 2011 Aug; 88 (2): 84-91.

آزمون

۱- کدامیک از ضایعات پوستی در آکنه دیده نمی‌شود؟

الف) کومدون ب) پاپول

ج) پوسچول د) وزیکول

۲- خانمی ۳۰ ساله با ضایعات آکنه مراجعه کرده است. اولین قدم برای این بیمار کدام گزینه است؟

الف) درمان آنتی‌بیوتیک

ب) آزمایش هورمونی

ج) لیزر درمانی

د) بررسی از نظر علائم هیپرآندروژنیسم

۳- پسری ۲۵ ساله با کومدون‌های باز و بسته در ناحیه صورت مراجعه کرده است. درمان مناسب برای بیمار چیست؟

الف) ایزوترتینوئین

ب) اسپیرونولاکتون

ج) رتینوئید موضعی + ضدآفتاب فاقد چربی

د) داکسی سیکلین خوراکی ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه

۴- خانم حامله با پاپول‌های التهابی آکنه در ناحیه صورت و بازوها مراجعه کرده است. کدام درمان موضعی در این بیمار قابل استفاده است؟

الف) ترتینوئین ب) کلیندامایسین

ج) اریترومایسین د) آداپالن

۵- کدامیک از مناطق زیر جز نواحی معمول برای بروز آکنه نیست؟

الف) بازو ب) شکم

ج) سینه د) پشت

۶- مصرف کدام گروه از موادغذایی باعث تشدید آکنه می‌شود؟

الف) غذاهای پرادویه

ب) غذاهای شور

ج) غذاهای پروتئینی

د) غذاهای دارای اندکس گلیسمیک بالا

۷- کدامیک از بیماران زیر اندیکاسیون مصرف ایزوترتینوئین ندارند؟

الف) آکنه شدید ندولوسیستیک

ب) آکنه با درگیری صورت، بازوها و پشت

ج) آکنه مقاوم به درمان‌های دیگر

د) آکنه که منجر به اثرات سایکولوژیک شده است.

۸- کدامیک از داروهای موضعی زیر احتمال مقاومت آنتی‌بیوتیکی را در فرد مبتلا به آکنه کاهش می‌دهند؟

الف) سالیسیلیک اسید ب) آزلائیک اسید

ج) بنزوئیل پراکسید د) آلفاهیدروکسی اسید

۹- کدامیک از آنتی‌بیوتیک‌های مورداستفاده برای درمان آکنه عوارضی مثل پیگمانتاسیون، لوپوس دارویی و هپاتیت ایجاد می‌کند؟

الف) تتراسایلکلین ب) داکسی سیکلین

ج) کلیندامایسین د) مینوسایکلین

۱۰- کدام داروی ضدآکنه در بچه‌های می‌تواند به بسته‌شدن زودرس اپی‌فیز و کوتاهی قد منجر شود؟

الف) ایزوترتینوئین ب) تتراسایکلین

ج) آزیترومایسین د) مینوسایکلین