

دراسة مقارنة بين فعالية سلفات الزنك الفموي 5 ملغ/كغ/يوم وحمض الصفصاف بتركيز 2% مع الكحول الموضعي في علاج الحاصة البقعية

رهف غسان عطية *

منال صلاح الدين محمد **

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يهدف البحث إلى مقارنة فعالية سلفات الزنك الفموي مع التطبيق الموضعي لحمض الصفصاف بتركيز 2% في علاج الحاصة البقعية.

مواد البحث وطرائقه: شملت هذه الدراسة التجريبية المستقبلية العشوائية 40 مريض حاصة بقعية مشخص سريرياً، تم استبعاد 7 مرضى منهم لعدم استكمال جلسات المتابعة، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على 33 مريض. تم توزيعهم عشوائياً لاستخدام إما سلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم مقسمة إلى ثلاث جرعات يومياً (مجموعة سلفات الزنك) شملت 15 مريضاً، أو التطبيق الموضعي لحمض الصفصاف بتركيز 2% مع الكحول مرة يومياً (مجموعة حمض الصفصاف) شملت 18 مريضاً. طلب من المرضى المراجعة بشكل دوري مرة شهرياً لحين انتهاء فترة العلاج وهي ثلاثة أشهر لتقييم الاستجابة العلاجية والآثار الجانبية للعلاج.

النتائج: وجدت دلالة إحصائية على وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة للشفاء التام وفشل العلاج لصالح سلفات الزنك الفموي. حيث تبين تفوق مجموعة سلفات الزنك الفموي على مجموعة حمض الصفصاف 2% في إحداث الشفاء التام في نهاية العلاج. بالنسبة للتأثيرات الجانبية تضمنت انزعاج هضمي خفيف لدى 3 حالات من مجموعة سلفات الزنك.

الاستنتاج: أظهرت نتائج هذه الدراسة أن العلاج بسلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم أكثر فعالية من العلاج بحمض الصفصاف الموضعي 2% في علاج الحاصة البقعية الموضوعة.

كلمات المفتاحية: الحاصة البقعية، سلفات الزنك، حمض الصفصاف.

*طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

**أستاذة في قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

Comparative Study of Oral Zinc Sulphate 5mg/kg/day And Topical salicylic Acid 2% in Alcohol In The Treatment of Alopecia Areata

Rahaf Ghassan Atieah*

Manal Mouhamad**

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the efficacy and safety of oral zinc sulphate 5mg/kg/day, with Topical Salicylic Acid 2% in alcohol in the treatment of alopecia areata.

Methods: In this randomized clinical trial, 40 patients with a diagnosis of AA were enrolled. 33 patients of them completed the study and they were instructed to receive either oral zinc sulphate 5mg/kg/day in three divided doses (15 patients) or topical salicylic 2% in alcohol once a day (18 patients). Patients were asked to review periodically once a month until the end of the three-month treatment period, to assess treatment response and side effects of treatment.

Results: Statistically, oral zinc sulphate was more effective than topical salicylic acid 2% in reaching full recovery at the end of treatment. Side effects included mild digestive upset in 3 of the zinc sulfate group.

Conclusions: According to our study, treatment with oral zinc sulfate 5 mg/kg/day was more effective than topical salicylic acid 2% in treating alopecia areata.

key words: Alopecia areata, Zinc sulphate, Salicylic acid.

* Higher Education Resident in Dermatology and Venereology Department.

** Professor in Dermatology and Venereology Department.

المقدمة:

تسمك أو ترقق، تساقط الأظافر، ابيضاض الأظافر المعترض أو النقطي، احمرار الهليل النقطي وتقرع الأظافر⁴. السير والانداز: لا تخرب الحاصة البقعية الأجرية الشعرية، وتبقى القدرة على عودة نمو الأشعار محفوظة لعدة سنوات ويمكن مدى الحياة¹. اقترحت بعض الدراسات حدوث الشفاء العفوي بنسبة 34-50% من المرضى خلال سنة واحدة، بينما 14-25% من المرضى ستتطور لديهم الحاصة البقعية إلى حاصة كلية أو حاصة شاملة، حيث تكون نسبة الشفاء الكلي نادرة⁶. العلاج: يوجد العديد من العلاجات المتوفرة للحاصة البقعية وأشيعها الستيروئيدات (موضعيًا أو حقنًا ضمن الآفات⁷ أو جهازياً⁸)، ومن العلاجات الأخرى المينوكسيديل الموضعي⁹، والمخدرات الموضعية كحمض الصفصاف والانترايين والريتوتويدات الموضعية¹⁰ ومركبات الزنك¹¹ وعلاجات أخرى كالعلاج الضوئي والميتوتريكسات والسيكلوسبورين والدابسون والعلاجات البيولوجية وخاصة في الممتد¹⁰. خلفية البحث: استخدم الزنك بشكله الأولي أو بأشكاله المختلفة (الأملاح)، كطريقة علاجية لعقود لعدد من الحالات الجلدية بما في ذلك الأخماج كالتآليل¹²⁻¹³، والليشمانيا الجلدية¹⁴ والعد الشائع¹⁵⁻¹⁶ والوردية¹⁷، والبهاق¹⁸، وداء بهجت¹⁹، والتهاب الفم القلاعي الناكس²⁰ والحاصة البقعية²¹، وقد ثبت أنه آمن وفعال وذو آثار جانبية قليلة. يستخدم الزنك الفموي في علاج تساقط الأشعار حتى في حال عدم وجود نقص في الزنك²². وجدت بعض التقارير أن نقص الزنك قد يلعب دوراً في الآلية المرضية للحاصة البقعية²³، كما وجدت مستويات منخفضة من زنك المصل لدى مرضى الحاصة البقعية^{23,24,25}، ووجدت المستويات المنخفضة من الزنك لدى المرضى مع مدة المرض الطويلة والآفات الواسعة والآفات المقاومة للعلاج²⁴. تم تجربة سلفات الزنك الفموي في علاج الحاصة البقعية منذ منتصف 1970 من القرن العشرين، وتراوحت النتائج من عدم استجابة ملحوظة إلى

الحاصة البقعية مرض التهابي مزمن شائع الحدوث، يسبب فقدان أشعار غير مندب. تتراوح شدة المرض من بقع صغيرة فاقدة للأشعار تتراجع عفويًا إلى حاصة كلية ذات إنذار سيء، وقد تصاب الأظافر أيضاً. تشير أدلة حديثة إلى أن الحاصة البقعية تحدث بآلية مناعية متواسطة بالخلايا التائية عند أشخاص مؤهين وراثياً، وتعمل العوامل البيئية كمحرز لإطلاق المرض¹. يتراوح معدل حدوث الحاصة البقعية في الولايات المتحدة الأميركية 0.1-0.2%، مع نسبة خطورة تطور حاصة بقعية خلال الحياة 1.7%². لا يوجد اختلاف بين الأعراق³. تترافق الحاصة البقعية مع العديد من الأمراض المناعية الذاتية. بما في ذلك التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي والذئبة الحمامية والبهاق والصداف. كما يشيع ترافقها مع المرض التآني، وخاصة الإكزيما التآنية، وتكون الإصابة باكراً الحدوث مع أشكال شديدة من فقدان الأشعار¹. تتظاهر نموذجياً ببقع فاقدة للأشعار مدورة أو بيضوية محددة جيداً، لمساء ذات سطح ناعم. يبدو الجلد طبيعياً أو محمراً بشكل خفيف ضمن البقعة خالية الأشعار. يشاهد على حواف البقعة خلال الطور الفعال من المرض أشعار قصيرة، سهلة القلع، مكسورة تعرف باسم أشعار علامة التعجب⁴. أشكال خاصة من الحاصة البقعية: الحاصة الشاملة (universalis) وهي فقدان كامل أشعار الجسم، الحاصة الكلية (totalis) وهي فقدان كامل أشعار الفروة، الحاصة الثعبانية (ophiasis) وهي فقدان أشعار بشكل الشريط في القسم الصدغي والقفوي من الفروة، الحاصة الثعبانية المعكوسة تتظاهر بفقدان أشعار شريطي الشكل في المنطقة الجبهية الجدارية من الفروة⁴. الشذوذات الظرفية تشاهد بنسبة تتراوح بين 7% - 66%⁵. أكثرها مشاهدة التقرات، وقد نشاهد تحدد الأظافر، خطوط بو،

فرز المرضى ذوي الأرقام الفردية (1-3-5....) إلى المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الأرقام الزوجية (2-4-6....) إلى المجموعة الثانية، مع مراعاة معايير الدخول والاستبعاد، كما تم جمع البيانات من خلال استبيان بعد موافقة المريض على الدخول بالدراسة.

المجموعة الأولى:

شملت 20 مريضاً، تمت معالجتهم بسلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم مقسمة لثلاث جرعات، ولمدة 3 أشهر، (تركيب الدواء تم بحل 15 غ من سلفات الزنك مع 300 مل ماء مقطر لنحصل على شراب 50 ملغ/مل) أكمل 15 مريضاً الدراسة و5 مرضى لم يكملوا الدراسة (لم يستكملوا جلسات المراجعة). تم إجراء معايرة الزنك في المصل قبل البدء بالعلاج ثم بعد شهر ثم بعد 3 أشهر من بدء العلاج.

المجموعة الثانية:

شملت 20 مريضاً، تمت معالجتهم بالتطبيق الموضعي لحمض الصفصاف 2% مع الكحول مرةً يوميةً، ولمدة 3 أشهر. (تركيب الدواء تم بحل 2 غ حمض الصفصاف مع 100 مل كحول لنحصل على محلول حمض الصفصاف 2%)، أكمل 18 مريضاً الدراسة، و مريضان اثنان لم يكملوا الدراسة (لم يستكملوا جلسات المراجعة).

متابعة المرضى:

تم فحص المرضى مرةً شهرياً لتقييم الاستجابة على العلاج، والتأثيرات الجانبية كما تم تصوير جميع المرضى قبل البدء بالدراسة ثم كل شهر حتى نهاية فترة العلاج. وبعد 3 أشهر من إيقاف العلاج لتقييم النكس.

تقييم الاستجابة على العلاج:
الشفاء التام: عودة نمو الأشعار بشكل تام خلال فترة العلاج.
الشفاء الجزئي: عودة نمو الأشعار بشكل جزئي خلال فترة العلاج.

80%²⁶. يعد حمض الصفصاف من حموض بيتاهيدروكسي العضوية، ويعتبر عنصراً هاماً يدخل في علاج العديد من الأمراض الجلدية تبعاً لتراكيزه المختلفة ونذكر منها العد الشائع، الصدف، الأذية السفعية، الآفات المصطبغة، التقشير السطحي، التآليل²⁷. كما استخدم في علاج الحاصة البقعية²⁸. كما يمتلك حمض الصفصاف القدرة على تحريض رد فعل مناعي من التحريش البسيط الذي يسببه. التركيز الذي يظهر فيه التأثير المضاد للالتهاب لحمض الصفصاف بين 0.5% و5%^{28,29,30}.

طريقة البحث: أجريت دراسة تجريبية عشوائية مقارنة غير معماة بين سلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم وحمض الصفصاف 2% مع الكحول الموضعي لعلاج الحاصة البقعية الموضعة على مدى عام كامل (2019-2020).

بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى 40 مريض تراوحت أعمارهم بين 7 و45 سنة. تم الحصول على موافقتهم المستتيرة. انقطع التواصل مع 7 مرضى منهم لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على الـ 33 مريضاً الباقين من المرضى المشخصين بالحاصة البقعية سريرياً وتتوافر فيهم الشروط التالية:

1- أعمار تتراوح بين (2-50 سنة) من كلا الجنسين. 2- مرضى لم يتلقوا أي علاج سابق للحاصة على الأقل خلال الشهرين السابقين للبدء بالمعالجة. وتم استبعاد المرضى في حال وجود أي من المعايير التالية: 1- الأعمار (الأقل من 2 سنة والأعمار أكبر من 50 سنة).

2- حاصة بقعية كلية أو شاملة أو ثعبانية أو منتشرة. تم أخذ قصة مرضية مفصلة وفحص دقيق للمرضى الذين راجعوا مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق ممن لديهم حاصة بقعية وحيدة أو متعددة تم تقسيم المرضى لمجموعتين تم إعطاء كل مريض دخل بالدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته للمشفى (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى) ، ثم تم

حمض الصفصاف 2% بنسبة 33.3%، ومن حيث الذكور نجد 7 مريضاً في مجموعة سلفات الزنك بنسبة 46.7%، و 12 مريضاً في مجموعة حمض الصفصاف 2% بنسبة 66.7%. يوضّح الجدول رقم 1: أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات المرضى في مجموعة سلفات الزنك وتكرارات المرضى في مجموعة حمض الصفصاف 2% من ناحية المتغيرات الديموغرافية المدروسة وهذا يدل على تجانس وصلاحيّة العينة للدراسة.

الجدول (1): خصائص العينة المدروسة حسب المتغيرات الديموغرافية لمجموعتي الدراسة وقيمة P-Value لنتائج المقارنة بين المجموعتين:

P-Value	مجموعة حمض الصفصاف 2%	مجموعة سلفات الزنك	المشعر	
			العدد	N(%)
0.8	22.3	21.2	Mean	العمر (سنة)
0.2	66.7%	45.7%	ذكر	الجنس
	33.3%	53.3%	أنثى	

ولدى مقارنة الاستجابة العلاجية بين المجموعتين وجدت دلالة إحصائية على وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث الشفاء التام وفشل العلاج :

تبين تفوق سلفات الزنك على حمض الصفصاف في الوصول إلى الشفاء التام في نهاية العلاج (بعد 3 أشهر) حيث بلغت قيمة (P=0.0001) وهي أقل من 0.05،

حيث كان هناك 9 حالات للشفاء التام بنسبة 60% كانت ضمن مجموعة سلفات الزنك الفموي و 2 حالة بنسبة 11.1% ضمن مجموعة حمض الصفصاف والتي تعتبر نسبة شفاء عفوية.

كما وأن حالات الشفاء الجزئي كانت أعلى ضمن سلفات الزنك الفموي وأن غالبية حالات حمض الصفصاف بنسبة 88.9% لم تحقق استجابة للعلاج.

عدم شفاء: عدم عودة نمو الأشعار بعد انتهاء العلاج. النكس: ظهور آفات جديدة بعد الشفاء التام للآفات.

التحليل الإحصائي:

تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

تصميم الدراسة: Randomized clinical trial

1- إحصاء وصفي: متغيرات كمية بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت. متغيرات نوعية بالتكرارات والنسب المئوية.

2- إحصاء استدلالي: بالاعتماد على قوانين الإحصاء اختبار ONE WAY ANOVA لدراسة فروقات المتوسطات لأكثر من مجموعتين. معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة

الارتباط بين المتغيرات الكمية. اختبار Chi-Square Or Fisher لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية. تم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P-value = Sig. كما يلي:

في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

النتائج:

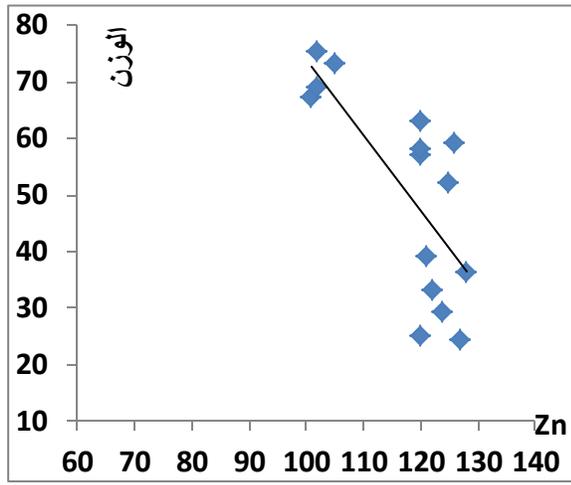
بلغ عدد المرضى الذين أكملوا الدراسة 33 مريض من أصل 40 مريض (7 مريض لم يكملوا الدراسة، لم يستكملوا جلسات المراجعة)

كان عدد المرضى الذكور الذين شملتهم الدراسة 19 مريض بنسبة 57.6% وعدد المريضات الإناث 14 مريضات بنسبة 42.4%، توزّع المرضى إلى 8 مريضات إناث في مجموعة سلفات الزنك بنسبة 53.3%، و 6 مريضات في مجموعة

الجدول(2): يبين العلاقة بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية العلاج.

الجلسة الثالثة (بعد ثلاثة أشهر من العلاج)		
الاستجابة العلاجية	سلفات الزنك (15)	حمض الصفصاف (18)
شفاء تام	9 (60%)	2 (11.1%)
شفاء جزئي	3 (20%)	0 (0%)
عدم شفاء	3 (20%)	16 (88.9%)
P-value	0.001	

تمت دراسة العلاقة ما بين الوزن وقيم الزنك في عينة 15 مريضاً بمجموعة سلفات الزنك الفموي باستخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = - 0.7$ مع $p\text{-value} = 0.002$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين أي أنه: لدى المرضى ذوي الأوزان الأقلّ تزداد قيم الزنك أكثر.



الشكل (1) العلاقة بين الوزن وقيم الزنك في عينة 15 مريضاً بمجموعة سلفات الزنك الفموي مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2019-2020.

الآثار الجانبية والنكس:

لم نلاحظ حدوث أية حالة نكس ضمن الحالات المدروسة لمجموعتي العلاج سلفات الزنك الفموي وكذلك حمض الصفصاف. الآثار الجانبية الحاصلة كانت عبارة عن انزعاج هضمي خفيف عند 3 حالات بنسبة 20% في مجموعة سلفات الزنك الفموي والتي هي نفس حالات الشفاء التام .

مناقشة نتائج الدراسة: لوحظ تفوق سلفات الزنك الفموي على حمض الصفصاف في إحداث الشفاء التام حيث وجد فارق

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم الزنك لدى مجموعة سلفات الزنك وكل جلسة من جلسات العلاج باستخدام اختبار One Way ANOVA :

تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث أن القيم المتوسطة للزنك كانت في تزايد وبقية ضمن المجال الطبيعي عند كل جلسة متابعة .علماً أن المجال الطبيعي لعيار الزنك في المصل (70-130مكغ/د.ل).

الجدول(3):القيم المتوسطة للزنك خلال فترات المتابعة في عينة 15مريضاً بمجموعة سلفات الزنك الفموي.

الزمن	Mean ± SD(Zn)	Min – Max	P-value
جلسة البدء	74.4± 2.6	71 – 80	0.0001
الجلسة الأولى	88.06 ± 4.7	80 – 95	
الجلسة الثالثة	117.5 ± 9.7	101 – 128	

العلاج سلفات الزنك الفموي ويعزى ذلك إلى التأثير المناعي المستمر لسلفات الزنك الذي قد يستمرّ لعدّة أشهر بعد إيقاف العلاج.

الاستنتاج: أظهرت هذه الدراسة أنّ سلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم أكثر فعالية من فعالية حمض الصفصاف 2% الموضعي في علاج الحاصة البقعية كما أنه علاج ذو تحمل جيد وآثار جانبية قليلة.

التوصيات: يوصى باستخدام سلفات الزنك الفموي بتركيز 5ملغ/كغ/اليوم كخيار علاجيّ فعّال لعلاج الحاصة البقعية حتى في حال غياب عوز الزنك، مع آثار جانبية قليلة وتحمل جيّد. إجراء دراسات على تطبيق حمض الصفصاف موضعياً بتركيز أعلى من 2% في علاج الحاصة البقعية عند عدم القدرة على الوصول إلى التخريش المطلوب بهذا التركيز بعد ثلاثة أشهر من العلاج.

إحصائيّ هامّ بالنسبة للشفاء التام وفشل العلاج بين المجموعتين بعد العلاج لصالح سلفات الزنك الفموي. وتفسر هذه النتيجة بأنه للزنك تأثيرات قوية ومعدلة للمناعة على بيولوجيا الشعر حيث يمارس دور مضاد للأكسدة غير مباشر عن طريق تحريض بعض المواد التي تعمل كمضادات للأكسدة. كما أنه عامل مساعد لأكثر من 300 أنزيم. وهو مثبط قوي لتراجع الجريب الشعري ويرتبط مع شفائه، مما أعطى نتائج أفضل من حمض الصفصاف الموضعي 2%. وتعزى حالتي الشفاء التام التي حدثت في مجموعة حمض الصفصاف الموضعي 2% إلى احتمالية حدوث شفاء عفوي في الحاصة البقعية. كانت مستويات الزنك ضمن المجال الطبيعي قبل البدء بالعلاج لدى مجموعة سلفات الزنك الفموي والتي ازدادت بشكل ملحوظ بعد ثلاثة أشهر من العلاج ولكنها بقيت ضمن المجال الطبيعي. وتفسير ذلك أن معظم الحالات التي أُدخلت في الدراسة كانت ممن مدة المرض لديهم قصيرة ، واستبعاد حالات الحاصة البقعية الشديدة. لم نلاحظ حدوث أي حالة نكس ضمن الحالات المدروسة لمجموعة

References

1. Messnger A, Sinclair R. Acquired Disorders of Hair. Rook's Textbook of Dermatology 9th ed, chapter 89.UK. 2016:2292- 98.
2. Price VH: Alopecia areata: Clinical aspects. J Invest Dermatol 1991;96:68S.
3. Alexandra C, Villasante F, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol.2015;8:397-403
4. Alkhalifah A, Alopecia areata update. Dermatol Clin. 2013;31:93 108.
5. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: Incidence and pattern. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003;69:114-5.
6. Tosti A, Bellavista S, et al. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol 2006;55:438-41.
7. C. Herebert Pratt, Lloyd E. King, Jr., Andrew G. Messenger, et al. Alopecia areata . Nat Rev Dis Primers. 2017. 28300084.
8. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol. 2000;42:549-66.
9. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1987; 16:745-8.
10. Adel Alsantal. Alopecia areata: anew treatment plan. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011;4:107-115.
11. Camacho FM, Garcia-Hernandez MJ. Zinc aspartate, biotin, and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. Pediatr Dermatol. 1999;16:336-8.
12. J. H. Mun, S. H. Kim, D. S. Jung et al., "Oral zinc sulfate treatment for viral warts: an open-label study," Journal of Dermatology, vol. 2011;38, pp. 541-545.
13. S. Sharma, K. D. Barman, R. Sarkar, M. Manjhi, and V. K. Garg, "Efficacy of oral zinc therapy in epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinoma," Indian Dermatology, 2014; vol. 5, pp. 55-58.
14. K. E. Sharquie, R. A. Najim, I. B. Farjou, and D. J. Al-Timimi, "Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis," Clinical and Experimental Dermatology.2011; vol. 26, no. 1, pp. 21-26.
15. Y. S. Bae, N. D. Hill, Y. Bibi, J. Dreiherr, and A. D. Cohen, "Innovative uses for zinc in dermatology," Dermatologic Clinics.2010; vol. 28, no. 3, pp. 587-597.
16. W. J. Cunliffe, "Unacceptable side-effects of oral zinc sulphate in the treatment of acne vulgaris.," British Journal of Dermatology, vol.1979; 101, article 363.
17. K. E. Sharquie, R. A. Najim, and H. N. Al-Salman, "Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study," International Journal of Dermatology, 2006;vol. 45, no. 7, pp. 857-861.
18. R. Yaghoobi, M. Omidian, and N. Bagherani, "Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial," BMC Dermatology, 2011;vol. 11, article 7.
19. Sharquie KE, Najim RA, AL-Dori WS, AL- Hayan:RK . Oral zinc sulphate in the treatment of Behcet's disease. A double blind cross-over study J Dermatol .2006;33:541-546.
20. Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulphate in management of recurrent aphthous stomatitis (RAS) in comparison with dapson.2008; Saudi Med J 29: 734-738.
21. K. E. Sharquie, A. A. Noaimi, and E. R. Shwail, "Oral zinc sulphate in treatment of alopecia areata," Journal of Clinical and Experimental Dermatology Research,2012; vol. 3, p. 150.
22. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P . Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. J Am Acad Dermatol.2009; 60: 388-393.
23. Plonka PM, Handjiski B, Popik M, Michalczyk D, Paus R. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo -preliminary observations. Exp Dermatol 2005; 14: 844-853.
24. Bhat YJ, Manzoor S, Khan AR, Qayoom S . Trace element levels in alopecia areata. Indian J Dermatol Venereol Leprol .2009;75: 29-31.
25. Sönnichsen N, Reinicke C, Herrmann C, Glatzel E . Zinc therapy of alopecia areata. Dermatol Monatsschr . 1984;170: 437-442. 21.
26. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015; 8: 455-461.

27. Vidyadhar R Sardesai, Smita Prasad, and Trupti D Agarwal. Department of Dermatology, STD and Leprosy, Bharati Vidyapeeth Deemed University Medical College, Pune, India. A Study to Evaluate the Efficacy of Various Topical Treatment Modalities for Alopecia Areata 2012 Oct-Dec; 4(4): 265-270.
28. Draelos ZD. Salicylic acid in the dermatologic armamentarium. *Cosmet Derm.* 1997;10(Suppl 4):7-8.
29. Burke A, Smyth E, Fitzgerald Garret A. Analgesic antipyretic and anti-inflammatory agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker K, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2006.
30. Weirich EG, Longauer JK, Kirkwood AH. Dermatopharmacology of salicylic acid. III. Topical contra-inflammatory effect of salicylic acid and other drugs in animal experiments. *Dermatologica.* 1976; 152(2):87-99.