

مقایسه‌ی اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما

دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده^۱، دکتر فریبا جعفری^۲، نکین فروغی^۳، دکتر الهه هفت برادران^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ملاسما، یک ضایعه‌ی پیگمانته‌ی اکتسابی در همه‌ی انواع پوست می‌باشد که اغلب در خانم‌ها ایجاد می‌شود. محققان همواره برای یافتن درمانی مؤثر و قطعی با میزان عود کمتر تلاش کرده‌اند. در این مطالعه، میزان اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما بررسی و مقایسه شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۵۰ بیمار مبتلا به ملاسما، به طور تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری قرار گرفتند. گروه اول، تحت درمان با درمان ترکیبی Kligman و گروه دوم تحت همان درمان و سپس لیزر Fractional Q switched Nd: YAG قرار گرفتند. بلافاصله پس از اتمام و ۶ ماه پس از شروع درمان، وسعت منطقه پیگمانتاسیون و میزان یکنواختی ملاسما، MASI score (Melasma area and severity index score) و نظر بیمار ثبت شد. سپس نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون ANOVA (Analysis of variance) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: پس از اتمام درمان، از نظر وسعت و پیگمانتاسیون و MASI score ملاسما، تفاوت معنی‌داری بین دو روش مشاهده نشد. همچنین، رابطه‌ی معکوس بین سن بیماران با میزان پاسخ‌گویی به هر دو روش درمانی و نیز عود ملاسما، مشاهده گردید. یک مورد پس از درمان ترکیبی کلیگمن به همراه لیزر، دچار خشکی پوست صورت شد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، بهبودی قابل ملاحظه در ملاسما در هر دو گروه دیده شد. اما تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو روش مشاهده نشد. به نظر می‌رسد، با افزایش تعداد و کاهش فاصله‌ی زمانی بین جلسات لیزر، پاسخ درمانی مناسب‌تری ایجاد شود. همچنین، با توجه به عود ملاسما پس از اتمام درمان، لزوم تداوم درمان با استفاده از ترکیبات لایه‌بردار و روشن کننده، همچون درمان Kligman، احساس می‌شود.

واژگان کلیدی: ملاسما، درمان ترکیبی Kligman، لیزر Fractional Q switched Nd: YAG

ارجاع: نیلفروش‌زاده محمدعلی، جعفری فریبا، فروغی نکین، هفت برادران الهه. مقایسه‌ی اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به

همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۱۰۶-۱۰۹۵

ماکول‌های مجزا یا پچ‌های به هم پیوسته‌ی هیپرپیگمانته‌ی قهوه‌ای می‌باشد که به خصوص در ناحیه‌ی صورت تظاهر می‌یابد و یک اختلال شایع

مقدمه

ملاسما یا ماسک حاملگی، یک اختلال رنگدانه‌ای اکتسابی به نسبت شایع است که به صورت

- ۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، نجف‌آباد، ایران
- ۴- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: elahe_md2003@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: الهه هفت برادران

یک روشن کننده‌ی موضعی سه‌گانه که برای اولین بار در سال ۱۹۷۵ توسط دکتر آلبرت کلیگمن شناخته شد، کلیگمن می‌باشد که شامل هیدروکینون ۵ درصد، ترتینوئین ۰/۱ درصد و دگزامتازون ۰/۱ درصد است. البته ممکن است دگزامتازون با کورتیکو استروئیدهای به نسبت قوی تا قوی دیگر جایگزین شود. این روش، یکی از رایج‌ترین درمان‌های ملاسما طی ۳ دهه‌ی گذشته به حساب می‌آید (۱۲، ۵).

لیزر، یک منبع نور تک رنگ با انسجام بالا است که در درمان مشکلات پوستی مختلف به کار گرفته می‌شود و بر پایه‌ی تئوری فوتوتمولیز انتخابی، عمل می‌کند. طول موج قابل دریافت برای ملانین ۶۳۰-۱۱۰۰ نانومتر است که قابلیت نفوذ خوبی در پوست دارد (۱۳).

لیزرها و درمان بر پایه‌ی نور در موارد مقاوم و با احتیاط به خصوص در انواع پوستی ۴-۶ باید انجام شود. برخی از انواع لیزر با نتایج متفاوت در درمان ملاسما عبارت از لیزر Q-switched Nd: YAG، Q-switched alexandrite، Q-switched Ruby laser در ترکیب با لیزر CO₂، لیزر ER: Yag لیزرهای غیر لایه‌بردار فرکشنال ۱۵۵۰ nm و Thulium fiber ۱۹۲۷ nm (Intense pulsed light) و IPL می‌باشند (۱۴).

فرکشنال فوتوتمولیز، یک مفهوم جدید در لیزر درمانی است که با انتشار نور به صورت میکروسکوپی، ستون‌های کوچکی از آسیب در پوست ایجاد می‌کند. این نوع لیزر، زخم باز در پوست ایجاد نمی‌کند و با عوارض ناشی از آن مثل هایپو و هایپر پیگمنتاسیون همراهی ندارد. لایه‌ی شاخی پوست، پس از درمان با این لیزر، طی

پیگمانتاسیون در همه‌ی انواع پوست می‌باشد. ملاسما در خانم‌ها در سنین باروری ایجاد می‌شود و شیوع آن در آقایان کمتر است و در نژادهای آمریکای لاتین، سیاهپوستان و آسیایی‌ها، بیش از سفیدپوستان دیده می‌شود (۴-۱).

ملاسما، اغلب باعث ایجاد ناراحتی‌های روحی و روانی- اجتماعی در بسیاری از بیماران می‌شود. این اختلال، به طور مستقیم بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارد (۵).

علت ایجاد ملاسما، شامل هم‌زمانی مجموعه‌ای از عوامل مانند نور خورشید، عوامل هورمونی (حاملگی و استفاده از قرص‌های جلوگیری خوراکی)، استعداد ژنتیکی و داروهای فتوتوکسیک می‌باشد (۱).

ملاسما، در افراد با نوع پوستی ۴-۶، بیش از افراد دارای پوست روشن‌تر دیده می‌شود. تخمین زده شده است که ملاسما در ۷۰-۵۰ درصد از خانم‌های باردار آمریکایی وجود دارد. همچنین، تخمین زده شده است که شیوع آن در خانم‌های باردار آمریکای لاتین، بین ۸۰-۵۰ درصد است و در یک سوم آن‌ها، پس از ختم بارداری ادامه می‌یابد (۶، ۳-۱).

درمان ملاسما، به خصوص در افراد دارای نوع پوستی تیره، با مشکل مواجه می‌شود. اصل درمان آن شامل محافظت در برابر نور خورشید، دوری از عوامل ایجاد کننده و استفاده از روش‌های دیپگمانته کننده می‌باشد (۷).

درمان‌های رایج آن شامل استفاده از ترکیبات موضعی روشن کننده به تنهایی یا در ترکیب با سایر روشن کننده‌ها به عنوان خط اول درمان، استفاده از لایه‌بردارهای شیمیایی و لیزر درمانی و درمان بر اساس منابع نوری به عنوان خط دوم درمان می‌باشد (۸-۱۱).

۲۴ ساعت یکپارچگی خود را به دست می آورد و به طور سریع، بهبودی حاصل می گردد.

همچنین، با داشتن قابلیت نفوذ به قسمت های عمیق پوست، تمامی قسمت ها را پوشش می دهد و در نتیجه، به عنوان استاندارد طلایی درمان ضایعات پوستی مختلفی همچون ملاسما، اسکار آکنه، تغییرات رنگ پوست و ... به حساب می آید (۱، ۱۵).

به دلیل ماهیت مزمن و عود شونده ی ملاسما و از آن جایی که اثرات مفید هیچ درمان منفردی در بهبودی تمام بیماران مبتلا به ملاسما ثابت شده نیست و درمان ترکیبی با مدالیت های رایج، لازم است (۱۴) و همچنین، بین تمام روش های درمانی ملاسما، لیزر Low fluence ۱۰۶۴ nm Q-switched Nd:YAG یک روش موفق در تحقیقات بوده است. هر چند این لیزر، به طور گسترده ای در درمان ملاسما به کار برده می شود، اما استفاده از درمان های ترکیبی جهت بهبود کلینیکی لازم به نظر می رسد (۱۶).

روش ها

طی یک مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده در سال های ۹۳-۱۳۹۲ در مرکز تحقیقات پوست و سالک، ۵۰ بیمار مبتلا به ملاسما با دامنه ی سنی ۲۰-۵۰ سال وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل افراد ۲۰-۵۰ ساله ی مبتلا به ملاسما، عدم وجود عفونت در محل تحت درمان، عدم وجود بارداری و شیردهی، عدم استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی یا هورمون درمانی و رضایت در ورود به طرح بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل تمایل افراد برای خروج از مطالعه، ایجاد حساسیت های پوستی شدید نسبت به

درمان های صورت گرفته، باردار شدن بیماران و عدم حضور به موقع در جلسات لیزر درمانی بود. از ۵۰ بیمار وارد شده به مطالعه، به طور تصادفی ۲۵ نفر تحت درمان با کلیگمن (گروه اول) و ۲۵ نفر تحت درمان ترکیبی کلیگمن و لیزر Fractional Q switched Nd: YAG (گروه دوم) قرار گرفتند. از آن جایی که ملاسما شیوع بیشتری در خانم ها دارد و از طرفی، میزان پیگیری جهت درمان در خانم ها بیش از آقایان می باشد، تمام بیماران تحت درمان را خانم ها تشکیل دادند.

برای تمام بیماران در بدو ورود به مطالعه، پس از تکمیل مشخصات در پرسش نامه و رضایت نامه و پس از توضیح فواید اجرای طرح، MASI score طبق فرمول محاسبه شد.

گروه اول تحت درمان ۴ ماهه با کلیگمن قرار گرفتند. به بیماران روش استفاده از دارو توضیح داده شد؛ به این صورت که هر شب، تمام پوست صورت خود را با این ترکیب پوشش دادند و صبح با آب شستند. در صورت ایجاد قرمزی و سوزش پوست، مصرف ترکیب به مدت چند شب متوقف می شد و سپس دوباره درمان ادامه می یافت. این درمان به مدت ۴ ماه انجام شد. در این بازه ی زمانی، لازم بود بیماران از کرم ضد آفتاب استفاده کنند.

گروه دوم تحت درمان کلیگمن به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG (Helios II, Korea) با مشخصات طول موج ۱۰۶۴ nm، با هند پیس فرکشنال، یک پاس و انرژی ۱۲۰۰-۶۰۰ mj تا جایی که منطقه ی تحت درمان دچار اریتم شود، قرار گرفتند. ابتدا به مدت ۲ هفته، از کلیگمن به همان روش ذکر شده در بالا استفاده

روش محاسبه:

$$[P (RMR) + H (RMR)] + 0/3 A (LMR) \\ = 0/3 A (F) [P (F) + H (F)] + 0/3 A (RMR) \\ \text{MASI score} \\ H (LMR)] + 0/1 A (M) [P (M) + H (M)] \\ [P (LMR) +$$

داده‌های مطالعه پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون آماری Repeated measures ANOVA (Repeated measures analysis of variance) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۵۰ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۵ نفر تحت درمان با کلیگمن و ۲۵ نفر تحت درمان ترکیبی کلیگمن و لیزر Fractional Q switched Nd: YAG قرار گرفتند. از آن جایی که ملاسما، شیوع بیشتری در خانم‌ها داشت و از طرفی، میزان پیگیری جهت درمان در خانم‌ها بیش از آقایان بود، تمام بیماران تحت درمان را خانم‌ها تشکیل می‌دادند.

میانگین سنی در گروه اول، $35/16 \pm 5/62$ سال و در گروه دوم $32/12 \pm 6/24$ سال بود. از لحاظ توزیع سنی بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

پس از بررسی‌های انجام گرفته، قبل از درمان با کلیگمن، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، ۱۴ بود ($5/84 \pm 3/07$). بلافاصله پس از اتمام درمان با کلیگمن، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و

شد و سپس تحت درمان لیزر Fractional Q switched Nd: YAG جلسه با فواصل هر ۲ هفته یک بار قرار گرفتند. سپس، از یک هفته پس از آخرین جلسه‌ی لیزر، استفاده‌ی مجدد کلیگمن را شروع کردند و تا ۴ ماه پس از شروع درمان اولیه، ادامه دادند.

تمام بیماران قبل، بلافاصله و ۶ ماه پس از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند و میزان درصد بهبودی ملاسما از نظر خود بیماران، همچنین MASI score آن‌ها محاسبه و ثبت شد. به علاوه، بیماران از لحاظ ایجاد عوارض درمان مورد بررسی قرار گرفتند.

MASI score یک روش اندازه‌گیری ملاسما قبل و بعد از استفاده از روش درمانی است که در ۴ ناحیه بررسی می‌شود:

پیشانی (F یا Frontal) که ۳۰ درصد را به خود اختصاص می‌دهد. گونه‌ی راست (RMR) یا Right malar region) و گونه‌ی چپ (LMR) یا Left malar region) که هر کدام ۳۰ درصد را به خود اختصاص می‌دهند. چانه (C یا Chin) که ۱۰ درصد را به خود اختصاص می‌دهد.

* وسعت ملاسما (A) که بین ۰-۶ تقسیم‌بندی می‌شود:

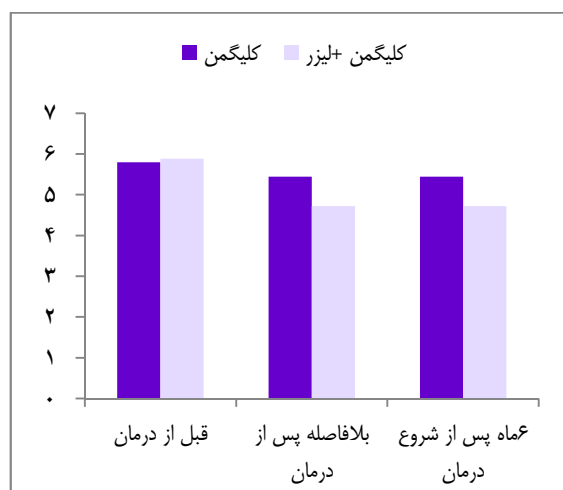
عدم وجود ملاسما = ۰، کمتر از ۱۰ درصد = ۱، ۱۰-۲۹ درصد = ۲، ۳۰-۴۹ درصد = ۳، ۵۰-۶۹ درصد = ۴، ۷۰-۸۹ درصد = ۵ و ۹۰-۱۰۰ درصد = ۶.

درجه‌ی پیگماتاسیون (P یا Pigmentation) و یکنواختی (H یا Humdrum) که بین ۰-۴ تقسیم‌بندی می‌شود:

عدم وجود = ۰، ناچیز = ۱، خفیف = ۲، متوسط = ۳ و شدید = ۴.

۰/۷۵۳ کمتر از استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG بود.

همچنین، تفاوت معنی داری بین تغییر اندازه‌ی وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = ۰/۶۲۵$) (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین وسعت ملاسما در بیماران تحت درمان کلیگمن و ترکیب کلیگمن با لیزر

هر چه سن بیمار کمتر بود، میزان کاهش اندازه‌ی ملاسما پس از دریافت درمان در هر دو روش درمانی بیشتر بود ($P = ۰/۰۳۰$). همچنین، ارتباط مستقیم بین سن بیمار و افزایش اندازه‌ی ملاسما، ۶ ماه پس از شروع درمان، نسبت به زمان اتمام درمان وجود داشت ($P = ۰/۰۳۳$).

قبل از درمان با کلیگمن، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۱۴ بود ($۵/۸۰ \pm ۲/۴۶$). بلافاصله پس از اتمام درمان با کلیگمن، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۱۰ بود ($۴/۰۴ \pm ۲/۱۸$).

بیشترین میزان، برابر با ۱۲ بود ($۵/۴۴ \pm ۲/۵$).

۶ ماه پس از شروع درمان با کلیگمن، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۱۲ بود ($۵/۴۴ \pm ۲/۵$).

قبل از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۱۱ بود ($۵/۸۸ \pm ۲/۴۵$).

بلافاصله پس از اتمام درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان برابر با ۱۱ بود ($۴/۷۲ \pm ۲/۳۸$).

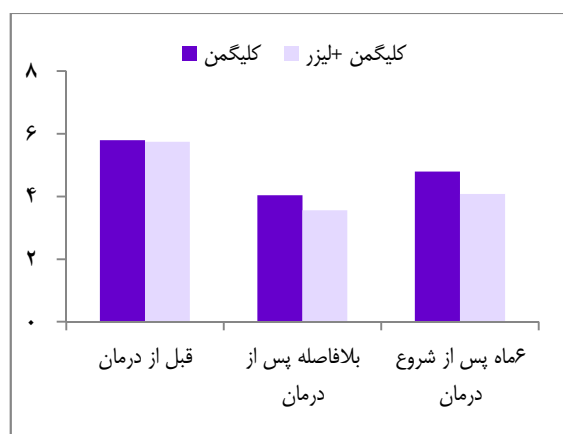
۶ ماه پس از شروع درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۱۱ بود ($۴/۷۲ \pm ۲/۳۸$).

با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA تفاوت معنی دار بین اندازه‌ی وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان در هر دو روش وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، از نظر آماری تفاوت معنی داری بین اندازه‌ی وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان در هیچ کدام از دو روش وجود نداشت ($P = ۱/۰۰۰$).

از لحاظ آماری، تفاوت معنی داری از نظر تغییر اندازه‌ی وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت ۶ ماه پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان، بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = ۰/۶۳۲$)، اما کاهش اندازه‌ی ملاسما، پس از اتمام درمان با کلیگمن، به میزان

پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = 0/950$)؛ اما به ازای هر درجه‌ی پیگمانتاسیون ملاسما، پس از اتمام درمان با کلیگمن، میزان کاهش پیگمانتاسیون $0/4$ کمتر از استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG بود.

همچنین، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین تغییر میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = 0/463$) (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین میزان پیگمانتاسیون در بیماران تحت درمان کلیگمن و ترکیب کلیگمن با لیزر

هر چه سن بیمار کمتر بود، میزان پیگمانتاسیون ملاسما پس از دریافت درمان در هر دو روش درمانی کاهش بیشتری داشت ($P = 0/02$). همچنین، ارتباط مستقیم بین سن بیمار و افزایش میزان پیگمانتاسیون ملاسما، ۶ ماه پس از شروع درمان، نسبت به زمان اتمام درمان وجود داشت ($P = 0/018$).

میانگین MASI score بیماران قبل از درمان با کلیگمن، $4/04 \pm 9/76$ بود. میانگین آن بلافاصله پس از

۶ ماه پس از شروع درمان با کلیگمن، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، ۱۰ بود ($4/80 \pm 2/12$).

قبل از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۹ بود ($5/75 \pm 1/77$).

بلافاصله پس از اتمام درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۶ بود ($3/56 \pm 1/55$).

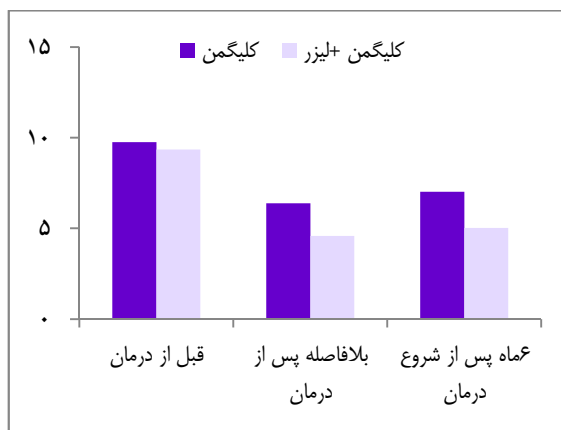
۶ ماه پس از شروع درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۶ بود ($4/08 \pm 1/68$).

با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA، تفاوت معنی‌دار بین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان در هر دو روش وجود داشت ($P < 0/001$).

همچنین، از نظر آماری، تفاوت معنی‌دار بین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان در هر دو روش وجود داشت ($P < 0/001$). تفاوت این متغیر، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به ابتدای درمان نیز معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

این موضوع بیانگر عود پیگمانتاسیون ۶ ماه پس از شروع درمان در هر دو روش می‌باشد. تفاوت معنی‌داری از نظر آماری، بین تغییر میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت بلافاصله

درمانی بیشتر بود ($P = 0/010$). همچنین، ارتباط مستقیم بین سن بیمار و افزایش میانگین MASI score، ۶ ماه پس از شروع درمان، نسبت به زمان اتمام درمان وجود داشت ($P = 0/015$).



شکل ۳. میانگین MASI score در بیماران تحت درمان کلیگمن و ترکیب کلیگمن با لیزر

میانگین میزان بهبودی ملاسما از نظر خود بیماران، بلافاصله پس از اتمام درمان با کلیگمن ۲۶ درصد با انحراف معیار ۸/۷۷ بود. این میانگین، در مورد درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، ۴۵ درصد با انحراف معیار ۱۶/۷۷ بود. میانگین متغیرها قبل از درمان، بلافاصله پس از درمان و ۶ ماه پس از شروع درمان، در جدول ۱ آمده است.

نتایج به دست آمده بیانگر این موضوع هستند که گرچه تأثیر استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما بیشتر از استفاده از کلیگمن به تنهایی بود، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. در استفاده از هر دو روش، عود ملاسما دیده شد؛ میزان عود ملاسما در هر دو روش به طور تقریبی یکسان بود.

اتمام درمان با کلیگمن به $3/52 \pm 6/38$ و ۶ ماه پس از شروع درمان با کلیگمن به $3/64 \pm 7/01$ رسید.

میانگین MASI score بیماران قبل از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، $3/11 \pm 9/34$ بود. میانگین آن بلافاصله پس از اتمام درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG به $3/14 \pm 4/58$ و ۶ ماه پس از شروع درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG به $3/27 \pm 5/02$ رسید.

با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA در هر دو روش، تفاوت معنی دار بین میانگین MASI score بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به زمان شروع درمان وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین کاهش MASI score بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به زمان شروع درمان، $4/107$ بود. همچنین، تفاوت معنی دار بین میانگین MASI score ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به اتمام درمان وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین افزایش MASI score ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به اتمام درمان، $0/547$ بود.

به ازای هر درجه افزایش MASI score پس از اتمام درمان با کلیگمن، میزان کاهش MASI score، $1/478$ کمتر از استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG بود. میانگین MASI score در بیماران تحت درمان ترکیبی و ترکیب کلیگمن با لیزر در شکل ۳ آمده است.

هر چه سن بیمار کمتر بود، میزان کاهش میانگین MASI score پس از دریافت درمان در هر دو روش

در هیچ کدام از بیماران دو گروه درمانی، هایپر یا هایپوپیگمانتاسیون پس از درمان گزارش نشد. یک مورد خشکی پوست پس از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG دیده شد.

بحث

ملاسما نوعی اختلال رنگدانه‌ای پوست می‌باشد که اغلب خانم‌ها را درگیر می‌کند. این اختلال مزمن، با پاسخ درمانی مشکلی همراه است (۱۷). در مطالعه‌ی Lee و همکاران، ۵۲ بیمار مبتلا به ملاسما به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با ۱۰ جلسه لیزر QS-Nd: YAG ۱۰۶۴ nm به همراه لایه‌بردار شیمیایی دارو نما با فاصله‌ی دو هفته قرار

گرفتند. گروه دوم تحت درمان با ۱۰ جلسه لیزر به همراه استفاده از محلول جسندر (ترکیب ۳ گانه‌ی سالیسیلیک اسید، لاکتیک اسید و رزورسینول) با فاصله‌ی دو هفته قرار گرفتند. بررسی بیماران با استفاده از MASI score، نظر کلی پزشک و بیمار صورت گرفت. در نتایج به دست آمده بعد از ۸ هفته، کاهش MASI score در هر دو گروه مشاهده شد؛ اما این کاهش در گروه دوم به میزان بیشتری نسبت به گروه اول بود ($P < 0/001$). اما پس از ۲۰ هفته پس از شروع درمان، تغییر قابل توجهی در MASI score، نظر کلی پزشک و بیمار مشاهده نشد (۱۶). در مطالعه‌ی حاضر نیز کاهش MASI score بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت.

جدول ۱. میانگین متغیرها قبل از درمان، بلافاصله پس از درمان و ۶ ماه پس از شروع درمان

مقدار P (ماه ۰-۶)	مقدار P (ماه ۴-۶)	۶ ماه پس از شروع درمان	مقدار P (ماه ۰-۴)	بلافاصله پس از اتمام درمان	قبل از درمان	روش درمان	مقدار P (۰-۴ ماه)
۰/۶۳۲	۱/۰۰۰	۵/۴۴	< ۰/۰۰۱	۵/۴۴	۵/۸۴	کلیگمن	میانگین وسعت ملاسما
		df = ۲/۵۰		df = ۲/۵۰	df = ۳/۰۷	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۴/۷۲	< ۰/۰۰۱	۴/۷۲	۵/۸۸	کلیگمن	میانگین پیگمانتاسیون
		df = ۲/۳۸		df = ۲/۳۸	df = ۲/۴۵	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۴/۸۰	< ۰/۰۰۱	۴/۰۴	۵/۸	کلیگمن	میانگین MASI score
		df = ۲/۱۲		df = ۲/۱۸	df = ۲/۴۶	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۴/۰۸	< ۰/۰۰۱	۳/۵۶	۵/۷۵	کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۱/۶۸		df = ۱/۵۵	df = ۱/۷۷	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۷/۰۱	< ۰/۰۰۱	۶/۳۸	۹/۷۶	کلیگمن	میانگین MASI score
		df = ۳/۶۴		df = ۳/۵۲	df = ۴/۰۴	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۵/۰۲	< ۰/۰۰۱	۴/۵۸	۹/۳۴	کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۳/۲۷		df = ۳/۱۴	df = ۳/۱۱	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۱۸/۶۰	< ۰/۰۰۱	۲۶/۰۰		کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۸/۳۵		df = ۸/۷۷		کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۳۸/۲۰	< ۰/۰۰۱	۴۵/۰۰		کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۱۶/۲۵		df = ۱۶/۷۷		کلیگمن + لیزر	

MASI score: Melasma area and severity index score

قرار گرفت، میزان MASI score ۲۲ درصد و میزان پیگمانتاسیون، ۱۶/۷ درصد کاهش یافت و در سمتی از صورت که تحت درمان گلیکولیک اسید به تنهایی قرار گرفت، میزان MASI score، ۳۲/۶ درصد و میزان پیگمانتاسیون ۳۷/۴ درصد کاهش یافت ($P < ۰/۰۵۰$). نظر بیمار و پزشک با نتایج حاصل همخوانی داشت (۱۹).

Zhou و همکاران، طی مطالعه‌ای به بررسی تأثیر لیزر ۱۰۶۴ nm QS Nd:YAG بر ملاسما پرداختند و ۵۰ بیمار (۴۷ زن و ۳ مرد) مبتلا به ملاسما را تحت درمان هفتگی با لیزر به میزان ۹ جلسه قرار دادند و تا ۳ ماه پس از اتمام درمان آن‌ها را پیگیری کردند. نتیجه‌ی این مطالعه، نشانگر این موضوع است که میانگین MASI score ۳۸/۵ درصد کاهش داشته است ($P < ۰/۰۰۱$) و ۱۰ درصد بیماران بهبودی کامل پیدا کردند؛ اما پس از ۳ ماه، ۶۴ درصد آن‌ها دچار عود شدند. در نتیجه، ذکر کردند این نوع لیزر، یک روش مطمئن در درمان ملاسما می باشد؛ اما همواره میزان عود آن بالا است. بنابراین، بهتر است به صورت ترکیبی با درمان‌های دیگر ملاسما به کار رود (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر، میزان عود کمتر بود، اما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از لحاظ عود مشاهده نشد.

Bansal و همکاران، ۶۰ بیمار هندی مبتلا به ملاسما را به صورت تصادفی در یکی از سه گروه ۲۰ نفره‌ی زیر قرار دادند:

گروه اول به وسیله‌ی لیزر ۱۰۶۴ nm QS-Nd: YAG با فاصله‌ی یک هفته به مدت ۱۲ هفته تحت درمان قرار گرفتند.

گروه دوم تحت درمان با استفاده از کرم آزلائیک

Suh و همکاران، طی مطالعه‌ای به بررسی کارایی لیزر ۱۰۶۴ nm QS- Nd: YAG در درمان ملاسما پرداختند. به این منظور، ۲۳ بیمار مبتلا به ملاسما به میزان ۱۰ جلسه با فاصله‌ی ۱ هفته تحت درمان با این نوع لیزر قرار گرفتند. سپس بیماران از نظر MASI score، رضایت بیمار و عوارض جانبی در هفته‌های ۴، ۷ و ۱۰ بررسی شدند. نتیجه‌ی این مطالعه، نشان دهنده‌ی کاهش MASI score در هفته‌های ۷ و ۱۰ در بیماران بوده است ($P < ۰/۰۵۰$) (۱۸).

Ferreira و همکاران، به بررسی و مقایسه‌ی اثر ترکیب ۳ گانه (هیدروکینون ۴ درصد، رتینوئیک اسید ۰/۰۵ درصد و فلئوئوسینولون استات ۰/۰۱ درصد)، ۱ مرتبه در روز، با کرم هیدروکینون ۲ مرتبه در روز، طی ۸ هفته در ۱۲۰ بیمار مبتلا به ملاسما پرداختند. نتیجه‌ی این بررسی، نشانگر تأثیر بیشتر ترکیب ۳ گانه در مقابل مصرف هیدروکینون به تنهایی در درمان ملاسمای Moderate و Severe بود ($P < ۰/۰۰۰۱$) (۱۵).

Park و همکاران، طی مطالعه‌ای به مقایسه‌ی اثر درمان ترکیبی لیزر ۱۰۶۴ nm QS-Nd: YAG و گلیکولیک اسید ۳۰ درصد با گلیکولیک اسید ۳۰ درصد به تنهایی، در درمان ملاسما پرداختند. برای این منظور، هر دو طرف صورت ۱۶ بیمار مبتلا به ملاسما را با استفاده از لیزر QS-Nd: YAG با طول موج ۱۰۶۴ nm برای ۶ جلسه با فاصله‌ی ۱ هفته تحت درمان قرار دادند. سپس طی ۳ جلسه با فاصله‌ی ۲ هفته، از گلیکولیک اسید برای نیمی از صورت آن‌ها استفاده کردند. سپس اندازه‌گیری میزان پیگمانتاسیون و بررسی رضایت بیماران ابتدای هر ویزیت بررسی شد. نتیجه‌ی حاصل، حاکی از این است که در سمتی از صورت که تحت درمان ۲ گانه

اسید ۲۰ درصد روزانه دو مرتبه قرار گرفتند.

گروه سوم تحت درمان ترکیبی لیزر و کرم لایه بردار قرار گرفتند.

پس از ۱۲ هفته از شروع درمان، بهبود بیماران با اندازه گیری MASI Score در هر سه گروه، بهبودی قابل توجهی نشان داد، اما میزان کاهش MASI score در گروه سوم بیش از ۲ گروه قبلی بود ($P < 0/001$) (۴).

در طی سال های اخیر، همواره تحقیقات متعددی برای ارزیابی کلیگمن و لیزر nm Qs-Nd: YAG صورت گرفته است که نتایج آن ها حاکی از تأثیر به سزای این روش ها در درمان ملاسما می باشد (۲۱-۳۰).

نتیجه گیری

اگر چه میزان اثربخشی درمان ترکیبی کلیگمن به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در بهبودی ملاسما نسبت به درمان آن به وسیله کلیگمن به تنهایی بیشتر بود، اما از لحاظ آماری این تفاوت معنی دار نبود. همچنین، پس از اتمام استفاده از هر دو روش درمانی، عود ملاسما دیده شد. عدم مشاهده تغییرات معنی دار از نظر آماری بین

دو روش تحت بررسی، می تواند ناشی از کم بودن طول مدت درمان، تعداد جلسات لیزر درمانی، زیاد بودن فواصل لیزر درمانی و همچنین، محدودیت تعداد بیماران تحت درمان در این مطالعه باشد. همچنین، با توجه به عود ملاسما پس از اتمام درمان، لزوم تداوم درمان با استفاده از ترکیبات لایه بردار و روشن کننده همچون کلیگمن احساس می شود.

پیشنهاد می شود درمان ملاسما با تعداد جلسات بیشتر و با فواصل کمتر به وسیله لیزر Fractional Q switched Nd: YAG و همزمان با استفاده از کلیگمن انجام شود. همچنین، درمان ملاسما پس از اتمام دوره ی درمان ترکیبی کلیگمن به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG با ترکیبات موضعی، جهت کاهش عود ملاسما تداوم یابد. توصیه می شود این مطالعه، در سطح وسیع تر و با تعداد نمونه ی بیشتری انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله پژوهشگران از کارکنان بخش لیزر مرکز تحقیقات بیماری های پوست و سالک تشکر و قدردانی می کنند.

References

1. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5(2): 93-103.
2. Goldberg DJ, Berlin AL, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008; 40(2): 134-8.
3. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR, Schulz MR, Verma A, Quandt SA, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. *Int J Dermatol* 2009; 48(1): 22-6.
4. Bansal C, Naik H, Kar HK, Chauhan A. A Comparison of Low-Fluence 1064-nm Q-Switched Nd: YAG Laser with Topical 20% Azelaic Acid Cream and their Combination in Melasma in Indian Patients. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5(4): 266-72.
5. Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T, McMichael AJ, Feldman SR, Balkrishnan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. *J Dermatolog Treat* 2007; 18(1): 5-9.
6. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al.

- Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol* 2014; 53(4): 440-4.
7. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4): 699-714.
 8. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, van der Veen JP, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, et al. Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(3): 516-23.
 9. Faghihi G, Shahingohar A, Siadat AH. Comparison between 1% tretinoin peeling versus 70% glycolic acid peeling in the treatment of female patients with melasma. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(12): 1439-42.
 10. Iraj F, Tagmirriahi N, Gavidnia K. Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 39.
 11. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 753-7.
 12. Majid I. Mometasone-based triple combination therapy in melasma: is it really safe? *Indian J Dermatol* 2010; 55(4): 359-62.
 13. Stratigos AJ, Dover JS, Arndt KA. Laser treatment of pigmented lesions--2000: how far have we gone? *Arch Dermatol* 2000; 136(7): 915-21.
 14. Goldstein BG, Goldstein AO, Callender VD. Melasma. 2014; Uptodate [Online]. [cited 2014 Jan 23]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/melasma>
 15. Ferreira CT, Hassun K, Sittart A, de L, V. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(1): 36-9.
 16. Lee DB, Suh HS, Choi YS. A comparative study of low-fluence 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with or without chemical peeling using Jessner's solution in melasma patients. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(6): 523-8.
 17. Hexsel D, Soirefmann M, Fernandes JD, Siega C. Objective assessment of erythema and pigmentation of melasma lesions and surrounding areas in long-term management regimens with triple combination. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(4): 444-8.
 18. Suh KS, Sung JY, Roh HJ, Jeon YS, Kim YC, Kim ST. Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser in melasma. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(4): 233-8.
 19. Park KY, Kim DH, Kim HK, Li K, Seo SJ, Hong CK. A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(8): 864-70.
 20. Zhou X, Gold MH, Lu Z, Li Y. Efficacy and safety of Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2011; 37(7): 962-70.
 21. Na SY, Cho S, Lee JH. Intense Pulsed Light and Low-Fluence Q-Switched Nd: YAG Laser Treatment in Melasma Patients. *Ann Dermatol* 2012; 24(3): 267-73.
 22. Wang HW, Liu KY. Efficacy and safety of low-energy QS Nd:YAG and QS alexandrite laser for melasma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2009; 31(1): 45-7. [In Chinese].
 23. Cho SB, Kim JS, Kim MJ. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser with low pulse energy. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(8): e847-e850.
 24. Karn D, K C S, Amatya A, Razouria EA, Timalina M, Suwal A. Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet laser therapy for pigmented skin lesions: efficacy and safety. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2012; 10(38): 46-50.
 25. Sim JH, Park YL, Lee JS, Lee SY, Choi WB, Kim HJ, et al. Treatment of melasma by low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(3): 212-7.
 26. Kar HK, Gupta L, Chauhan A. A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(2): 165-71.
 27. Kauvar AN. The evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31(2): 126-32.
 28. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72(1): 67-72.
 29. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111(1): 40-8.
 30. Alikhan A, Daly M, Wu J, Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of a hydroquinone/tretinoin/fluocinolone acetone cream combination in treating melasma in the United States. *J Dermatolog Treat* 2010; 21(5): 276-81.

Comparing the Efficacy of Kligman Formula Alone and with Fractional Q Switched Nd: YAG Laser in Treatment of Melasma

Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD¹, Fariba Jaffary MD², Negin Foroughi³,
Elaheh Haftbaradaran MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Melasma is an acquired pigmentation disorder in all types of skin especially in women. Researchers are certain to find effective and less recurrence rate treatment. This study compared the effectiveness of Kligman formula alone and its combination therapy with fractional Q switched Nd: YAG laser in the treatment of melasma.

Methods: In this clinical trial, 50 patients with melasma were randomly divided into two groups of 25. The first group treated with Kligman formula and the second group treated with combination of Kligman formula and fractional Q switched Nd: YAG laser. Area expansion, pigmentation and melasma uniformity, melasma area and severity index score (MASI) score, patient opinion immediately after the completion of treatment and 6 months after starting it, were recorded. The results were analyzed using ANOVA test.

Findings: In both methods, there were significant differences after treatment in the development of pigmentation and MASI score compared to before it; but no significant differences were observed between the two methods. The inverse relation was observed between the age and the result of treatment and recurrence of melasma in both groups. Dry skin was occurred in one case of combination therapy.

Conclusion: In this study, significant improvement was seen in both groups; but, there was no significant difference between the two approaches. It seems that increasing the number and reducing the time between laser sessions can create a more appropriate response. In addition, due to the recurrence of melasma after the end of treatment, there is a need for continuation the treatment using lightening compounds as Kligman formula and Peel felt.

Keywords: Melasma, Fractional Q switched ND: YAG Laser, Kligman formula

Citation: Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Foroughi N, Haftbaradaran E. **Comparing the Efficacy of Kligman Formula Alone and with Fractional Q Switched Nd: YAG Laser in Treatment of Melasma.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1095-1106

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

4- General Practitioner, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Elaheh Haftbaradaran MD, Email: elah_e_md2003@yahoo.com