

## بررسی مقایسه‌ای اثر کرم اسید کوجیک ۲٪ با کرم گلیکولیک اسید ۱۰٪ و هیدروکینون ۲٪ در درمان ملاسما

دکتر فریبا ایرجی<sup>۱</sup>، دکتر علی اصیلیان<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه فدایی<sup>۳</sup>، دکتر محمد علی نیلفروش زاده<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** ملاسما یک هیپرملانوز اکتسابی شایع در نواحی در معرض آفتاب است که با نور خورشید، حاملگی و بیماری‌های اندوکراین تشدید می‌شود. ملاسما از لحاظ ظاهری، به ویژه در خانم‌ها مشکل‌ساز است و تا کنون داروهای زیادی جهت درمان آن مورد استفاده قرار گرفته است که از لحاظ عوارض، محدودیت مصرف نسبی دارند. بنابراین، بررسی یک داروی جدید با اثرگذاری بیشتر و عوارض کمتر ضرورت دارد. این تحقیق سعی دارد تا اثربخشی کوجیک اسید را بر روی ملاسما بررسی نماید.

**روش‌ها:** این تحقیق در قالب یک کارآزمایی بالینی دو سوکور صورت گرفت. بیماران مورد مطالعه ۴۰ نفر بودند که یک گروه ۲۰ نفری از آنان، کرم کوجیک اسید ۲٪ و یک گروه ۲۰ نفری دیگر، کرم گلیکولیک اسید ۱۰٪ و هیدروکینون ۲٪ دریافت کردند. در گروه اول، ۴۳ ماکول پیگمانته و در گروه دوم، ۲۱ ماکول پیگمانته وجود داشت. روند تغییرات پیگمان‌ها از لحاظ مدت زمان بهبودی، درجه‌ی رنگ و وسعت پیگمان در طی یک دوره‌ی درمانی سه ماهه با کمک ارزیابی بالینی و پرکردن پرسشنامه‌ی ماهانه و در تعداد معدودی از موارد، با کمک لامپ Wood ارزیابی شد. پس از اتمام دوره‌ی درمانی سه ماهه، اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری Friedman و t آنالیز شد.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۷۹ درصد بیماران پس از ۳ ماه بهبودی یافتند. طبق آزمون Friedman، از لحاظ مدت زمان بهبودی پیگمان اختلاف معنی‌داری بین دو گروه اول و دوم وجود داشت ( $P = ۰/۰۰۸$ ). از لحاظ تغییر درجه‌ی رنگ پیگمان در پایان ماه‌های دوم و سوم نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** کرم کوجیک اسید ۲٪ در درمان ملاسما دارای اثربخشی خوب و فاقد عارضه‌ی جدی می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** ملاسما، درمان، درمان موضعی، کوجیک اسید

**ارجاع:** ایرجی فریبا، اصیلیان علی، فدایی فاطمه، نیلفروش زاده محمد علی. **بررسی مقایسه‌ای اثر کرم اسید کوجیک ۲٪ با کرم گلیکولیک**

**اسید ۱۰٪ و هیدروکینون ۲٪ در درمان ملاسما.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۹): ۲۳۰۰-۲۲۹۵

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: sdlrc@mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمد علی نیلفروش زاده

## مقدمه

ملاسما، هیپرملانوز اکتسابی شایع در نواحی در معرض نور می باشد. عوامل متعددی در ایجاد یا تشدید ملاسما مؤثرند. از جمله‌ی این عوامل می‌توان به ژنتیک، نژاد، نور خورشید، بیماری‌های اندوکراین، حاملگی و مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی اشاره کرد (۲). ملاسما، به صورت لکه‌های قهوه‌ای رنگ و متقارن با حاشیه‌ای مشخص در صورت ایجاد می‌شود و به طور معمول روی برجستگی گونه‌ها، چانه و پیشانی به وجود می‌آید (۱).

موارد زیادی از ملاسما پس از زایمان به آرامی و به خودی خود محو می‌گردد (۳). با این وجود، درمان مؤثر شامل قطع علل زمینه‌ای مثل PCP (Ocular cicatricial pemphigoid)، استفاده از ضد آفتاب Opaque وسیع الطیف ضد UVA (Ultraviolet A) و UVB (Ultraviolet A) مثل Zinc oxide مصرف سفید کننده و گذشت زمان است (۴). ترکیبات سفید کننده شامل ژل، کرم‌ها یا محلول‌های حاوی هیدروکینون می‌باشند (۵-۸). استفاده‌ی همزمان از ژل تریتنوئن موضعی اغلب مورد نیاز است.

ملاسما درمال به ترکیب بالا پاسخ نمی‌دهد و در حال حاضر، درمان آن ممکن نیست و حتی درمان‌های لیزر نیز بهبودی قابل ملاحظه‌ای ایجاد نکرده است (۹).

از درمان‌های دیگر ملاسما می‌توان به اسید آزالاتیک و N-Acetyl-4-S-cysteaminylphenol اشاره کرد که به نظر می‌رسد کمتر از هیدروکینون محرک باشد (۱۰-۱۳). لیزرهای مختلف از جمله Q-switched-ruby-laser از دیگر درمان‌های مورد

استفاده جهت ملاسما می‌باشند (۱۴-۱۶). هر کدام از روش‌های درمانی به کار رفته هم از نظر اثرگذاری روی ملاسما و هم از لحاظ عوارض جانبی محدودیت مصرف نسبی دارند؛ از این رو، امتحان داروهای جدید با اثرگذاری بیشتر و عوارض کمتر ضروری به نظر می‌رسد.

سال‌ها است که در مقالات پوستی از کوچیک اسید به عنوان داروی موضعی مؤثر بر ملاسما نام برده می‌شود (۱۷-۲۰). در تحقیقات قبلی اثر بخشی این دارو حدود ۴۰ درصد در بهبود کامل و ۵۰ درصد بهبود نسبی ملاسما تخمین زده شده است. در پی بررسی‌های به عمل آمده، ثابت شده است که اسید کوچیک از لحاظ فارمکولوژیک اثراتی روی کراتینوسیت‌ها و ملانوسیت‌ها دارد (۱۸).

کوچیک اسید یک ماده‌ی طبیعی است که از راه تخمیر توسط قارچی از دسته‌ی آسپرژیلوس‌ها تهیه می‌شود. این ماده که روشن کننده‌ی پوست است، از پیگمانتاسیون جلوگیری می‌کند و در لایه‌های عمقی پوست نفوذ می‌کند. اثر بخشی آن ۴-۶ هفته بعد از شروع مصرف آغاز می‌شود، طول اثر بخشی آن ۶ ماه است و نسبت به سایر داروهای روشن کننده‌ی پوست ایمن تر است؛ چرا که برخلاف آن‌ها اکسیده نمی‌شود و بیمار می‌تواند این دارو را به تمام پوست نمالد و فقط بر روی پیگمان استفاده کند. به علاوه، اثرات تحریکی کوچیک اسید در روی پوست بسیار ناچیز می‌باشد (۲۱).

این روشن کننده‌ی پوستی، روی همه‌ی انواع پوست مؤثر است. این دارو به صورت کرم در ایران در هیچ مطالعه‌ی بالینی به کار گرفته نشده بود؛ بنابراین در این تحقیق، کوچیک اسید به صورت کرم

دارو داده شد که به صورت تصادفی کد A را به یک طرف و کد B را به طرف دیگر بمانند. در ضمن به هر بیمار با توجه به نوع پوست، نوعی ضد آفتاب مناسب توصیه شد که در طی مدت درمان به طور روزانه استفاده کند.

بیماران ۴ بار به فواصل یک ماه ویزیت شدند. در هر نوبت مراجعه، با ارزیابی بالینی و با کمک اطلاعات ثبت شده در پرسش‌نامه و در بعضی از موارد نیز با استفاده از لامپ Wood میزان بهبود ملاسما از نظر Morphometric برای هر فرد سنجیده شد.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌های خام از هر پرسش‌نامه استخراج شد. تجزیه و تحلیل آماری به وسیله‌ی آزمون‌های آماری Friedman و t و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) صورت پذیرفت.

### یافته‌ها

فراوانی نسبی بیماران از نظر سن و جنس به قرار زیر بود:

حدود ۹۱/۷ درصد بیماران زن و ۸/۳ درصد مرد بودند. میانگین سنی گروه A ۲۹/۰۰ سال و میانگین سنی گروه B حدود ۳۵/۵۰ سال و میانگین سنی دو گروه ۳۲/۲۵ سال بود.

طبق آزمون Friedman، پس از سه ماه درمان بین دو گروه از لحاظ میانگین مدت زمان بهبودی اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P = ۰/۰۰۸$ ).

از لحاظ درجه‌ی رنگ پیگمان در بدو مطالعه و یک ماه پس از درمان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P = ۰/۹۴۰$ ).

موضعی ۲٪ در بیماران به کار گرفته شد و پاسخ به درمان بر اساس اندکس مدت زمان بهبودی و تغییر درجه‌ی رنگ پیگمان نسبت به گلیکولیک اسید + هیدروکینون مورد مقایسه قرار گرفت.

### روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دو سو کور می‌باشد. جمعیت مورد مطالعه شامل کلیه‌ی بیمارانی است که مبتلا به ملاسما بودند و جهت درمان به درمانگاه‌های پوست دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده بودند.

پس از تهیه‌ی ماده‌ی اصلی، این دارو در پایه‌ی Cold cream و به صورت دو نوع تیوپ حدود ۴۰ گرمی حاوی کوچیک اسید ۲٪ و ترکیب گلیکولیک اسید ۱۰٪ با هیدروکینون ۲٪ به صورت تیوپ‌های برابر تهیه شد. داروی کوچیک اسید با کد A و داروی گلیکولیک اسید + هیدروکینون با کد B مشخص شد. افرادی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. به تمامی بیماران در مورد نحوه‌ی استفاده از دارو، عوارض احتمالی و زمان مراجعه‌ی بعدی توضیحات لازم داده شد.

در صورت رضایت بیماران، اطلاعات زمینه‌ای ایشان و نیز خصوصیات ضایعات پوستی آنها شامل اطلاعاتی در مورد اندازه‌ی ضایعات (با استفاده از خط‌کش) و تعداد و رنگ آنها در یک فرم پرسش‌نامه توسط پزشک به ثبت رسید. بیمارانی که ضایعات قرینه نداشتند، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و یک گروه داروی کد A و گروه دیگر داروی کد B را دریافت کردند.

به بیمارانی که ضایعات قرینه نداشتند، از هر دو

در مطالعه‌ی Cotellessa و همکاران که اثر بخشی پیلینگ شیمیایی را در درمان هیپرپیگمانتاسیون مورد بررسی قرار داده است، استفاده از ترکیب گلیکولیک اسید ۵۰٪ و کوجیک اسید ۱۰٪ در درمان ملاسمای منتشر پوستی ۲۰ بیمار، باعث بهبودی کامل ۳۰ درصد از بیماران و بهبودی نسبی ۶۰ درصد از آنان شد (۲۱).

در این مطالعه، استفاده از ترکیب TCA (Trichloroacetic acid) ۲۵-۱۵٪ در ۴۰ درصد از بیماران بهبودی کامل و در ۵۰ درصد از آنان بهبودی نسبی به همراه داشته است و نتیجه‌گیری شده است که هر دو ترکیب می‌توانند اثر قابل ملاحظه‌ای در درمان هیپرپیگمانتاسیون پوستی داشته باشند (۲۱).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Lim بر روی ۴۰ زن چینی با ملاسمای منتشر پوستی انجام گرفته است، استعمال کرم کوجیک اسید در پایه‌ی ژل حاوی گلیکولیک اسید و هیدروکینون در یک طرف صورت و کاربرد همین ژل منتهی بدون کوجیک اسید در طرف دیگر صورت، منجر به بهبودی ملاسمای بیماران در هر دو طرف صورت شد؛ با این تفاوت که در نیمه‌ای از صورت که کوجیک اسید دریافت کرده بود، این اثر به مراتب بیشتر بود (۱۷).

با توجه به شواهد پیش‌گفته و این که به دنبال استعمال کوجیک اسید، عارضه‌ی جانبی شدید و جدی رخ نداد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که کرم کوجیک اسید ۲٪ در درمان ملاسما دارای اثر بخشی خوب و فاقد عارضه‌ی جدی می‌باشد.

اما در پایان ماه دوم و سوم درمان، این اختلاف معنی دار نبود (به ترتیب  $P = 0/003$  و  $P = 0/016$ ). طبق آزمون t از نظر وسعت پیگمان در هیچ یک از ویزیت‌های ماهانه بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P = 0/839$ ).

تنها عارضه‌ی دارو در بیماران مطالعه‌ی حاضر، اریتم مختصر پوست در ۱۲ مورد بود که عارضه‌ی جدی محسوب نمی‌شود و در حدی نبود که نیاز به قطع دارو باشد.

### بحث

هدف اصلی از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر کرم موضعی کوجیک اسید به صورت کرم موضعی ۲٪ در درمان ملاسما در مقایسه با کرم موضعی گلیکولیک اسید + هیدروکینون بوده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که کوجیک اسید هم از نظر سرعت بهبود و هم از نظر کم رنگ شدن پیگمان‌ها بهتر از گلیکولیک اسید + هیدروکینون عمل می‌کند. این نتیجه، مشابه نتیجه‌گیری Garcia و Fulton (۲۲) در مورد اثر بخشی بیشتر گلیکولیک اسید + کوجیک اسید نسبت به ترکیب گلیکولیک اسید + هیدروکینون در درمان ملاسما بوده است. در آن مطالعه، ۵۱ درصد بیماران تحت بررسی به هر دو ترکیب دارویی پاسخ یکسان، ۲۸ درصد بیماران پاسخ بیشتری به کوجیک اسید و ۲۱ درصد بیماران پاسخ بیشتری به هیدروکینون دادند.

### References

1. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27(2): 96-101.
2. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorder of melanocyte. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, NY: McGraw-Hill

- Medical Publishing Division; 2003. p. 903-87.
3. Martin AG, Leal-Khouri S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol* 1992; 31(6): 375-8.
  4. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983; 32(1): 92, 95-2, 96.
  5. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 Suppl 2): S272-S281.
  6. Astaneh R, Farboud E, Nazemi MJ. 4% hydroquinone versus 4% hydroquinone, 0.05% dexamethasone and 0.05% tretinoin in the treatment of melasma: a comparative study. *Int J Dermatol* 2005; 44(7): 599-601.
  7. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castaneda-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004; 43(8): 604-7.
  8. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42(12): 966-72.
  9. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin* 2007; 25(3): 337-42, viii.
  10. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991; 30(12): 893-5.
  11. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 58-61.
  12. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett* 2006; 11(9): 1-6.
  13. Jimbow K. N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. *Arch Dermatol* 1991; 127(10): 1528-34.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg* 2010; 36(1): 76-87.
  17. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999; 25(4): 282-4.
  18. Choi H, Kim K, Han J, Choi H, Jin SH, Lee EK, et al. Kojic acid-induced IL-6 production in human keratinocytes plays a role in its anti-melanogenic activity in skin. *J Dermatol Sci* 2012; 66(3): 207-15.
  19. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4): 699-714.
  20. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(4): 417-28.
  21. Cotellessa C, Peris K, Onorati MT, Fargnoli MC, Chimenti S. The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyperpigmentations. *Dermatol Surg* 1999; 25(6): 450-4.
  22. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996; 22(5): 443-7.

## Comparing Kojic Acid Cream 2% with Glycolic Acid 10% and Hydroquinone Cream 2% in Treatment of Melasma

Fariba Iraj MD<sup>1</sup>, Ali Asililan MD<sup>2</sup>, Fatemeh Fadaei MD<sup>3</sup>,  
Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Melasma is a common acquired hypermelanosis in areas exposed to sunlight, which exacerbates with sunlight, pregnancy, and endocrine diseases. Melasma is problematic regarding cosmetic especially in women. Many drugs have been used for its treatment, but regarding side effects, they have limited relative usage. Therefore, testing a new drug with higher effectiveness and fewer side effects is necessary. This study attempted to evaluate the effectiveness of kojic acid on melasma.

**Methods:** In this study double-blind clinical trial study, 40 patients with melasma were enrolled. One group of 20 people received kojic acid cream 2%, and the other used glycolic acid 10% and hydroquinone cream 2%. In the first group, 43 pigmented macules and in the second group, 21 pigmented macules existed. The changes of pigments in terms of recovery time, color tone and size of the pigments over a three-month treatment period was evaluated with clinical assessment, completing monthly questionnaire, and in a few cases with the aid of Wood's lamp. After the three-month treatment period, the collected data using the Friedman test, t-test were analyzed.

**Findings:** In total, 79% of the patients were cured after 3 months. According to Friedman test, regarding healing time of the pigment, there was a significant difference between the groups ( $P = 0.008$ ). Regarding the color tone changes of the pigment at the end of the second and third months, there was a significant difference between the two groups.

**Conclusion:** Kojic acid 2% cream has a good efficacy in the treatment of melasma with no serious complications.

**Keywords:** Melasma, Treatment of melasma, Topical treatment of melasma, Kojic acid

**Citation:** Iraj F, Asililan A, Fadaei F, Nilforoushzadeh MA. **Comparing Kojic Acid Cream 2% with Glycolic Acid 10% and Hydroquinone Cream 2% in Treatment of Melasma.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(269): 2295-300

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

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

2- Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- 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

**Corresponding Author:** Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Email: sdirc@mui.ac.ir