

تأثیر مقایسه ای کرم کوژیک اسید و هیدروکینون در درمان ملاسما

دکتر نادیا اسپهبدی*، علیرضا شریعتی**، علی عباسی**، دکتر رابعه فیضی***

*پزشک عمومی- دانشگاه علوم پزشکی گلستان، **مربی گروه پرستاری- دانشگاه علوم پزشکی گلستان، ***استادیار گروه پوست- دانشگاه آزاد اسلامی مشهد.

تاریخ دریافت: ۱۳/۱۱/۸۶ تاریخ تایید: ۱۴/۲/۸۷

چکیده:

زمینه و هدف: ملاسما به هیپرپیگمانتاسیون اکتسابی صورت اطلاق می شود که به طور عمده در خانم های ۳۰-۵۵ سال دیده می شود که در صورت عدم درمان به موقع، می تواند سبب بروز مشکلات زیبایی در آنان شود. هدف از این مطالعه، تاثیر مقایسه ای کرم کوژیک اسید و هیدروکینون در درمان ملاسما بود. روش بررسی: این پژوهش به صورت یک کار آزمایشی بالینی بر روی ۱۰۰ نفر از زنان مبتلا به عارضه ملاسما ایپدرمی، مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد انجام شد. تمام واحدهای مورد پژوهش، حداقل دارای دو ضایعه ملاسمایی به صورت قرینه بوده که شدت و وسعت ضایعات دو طرف نیز نسبتاً یکسان بود. برای هر بیمار در طول مطالعه، کرم کوژیک اسید ۴٪ موضعی جهت ضایعه ملاسمایی یک طرف صورت و کرم هیدروکینون ۲٪ برای ضایعه ملاسمایی سمت دیگر صورت، به طور همزمان تجویز شد. در طول ۳ ماه مصرف دارو، میزان بهبودی توسط محققین مورد بررسی قرار گرفت و داده ها با استفاده از آزمون آماری غیر پارامتری ویلکاکسون تجزیه و تحلیل گردید. یافته ها: یک ماه پس از مطالعه، ۷٪ به کرم کوژیک اسید و ۱۰٪ به داروی هیدروکینون و دو ماه پس از درمان، ۲۴٪ به کرم کوژیک اسید و ۲۲٪ به هیدروکینون پاسخ خوب دادند ($P < 0/05$). اما سه ماه پس از شروع درمان، ۵۸٪ بیماران با استفاده از کرم کوژیک اسید و ۳۵٪ با کرم هیدروکینون بهبود یافتند ($P < 0/001$). نتیجه گیری: با توجه به طول مدت درمان، کرم کوژیک اسید ۴٪ روش درمانی مناسبی برای ضایعه ملاسما می باشد، لذا می تواند در پروتکل های درمانی این اختلال رنگدانه ای مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: کوژیک اسید، هیدروکینون، هیپرپیگمانتاسیون، ملاسما.

مقدمه:

درصد از این افراد طرحی از هیپرپیگمانتاسیون صورت، گزارش شده است (۲).
Grimes در بررسی اتیولوژی ملاسما، قرص های ضد حاملگی را به عنوان یکی از علل مهم ایجاد این بیماری ذکر کرده است (۶).
پروژسترون و استروژن ملانوژنز را تحریک می کنند و به همین دلیل حاملگی و همچنین مصرف قرص های ضد بارداری، عامل اصلی پیگمانتاسیون تلقی می شوند (۷،۲). با این وجود ماهیت دقیق ملاسما تاکنون ناشناخته مانده است و به نظر

ملاسما افزایش اکتسابی رنگدانه های پوستی ناحیه صورت است که اغلب در خانم ها دیده می شود و ممکن است یک تغییر فیزیولوژیک دوره حاملگی باشد (۲،۱). در ایجاد ملاسما مکانیسم های آندوکراین دخیل می باشند، به نحوی که ۵۰ تا ۷۰ درصد خانم های حامله در دوران بارداری این مشکل را تجربه می کنند (۴،۳).
عدالتخواه و همکاران، میزان شیوع ملاسما در زنان حامله شهر اردبیل را ۴۹/۲ درصد گزارش نمودند (۵).
مصرف قرص های ضد بارداری ترکیبی نیز از علل مهم ایجاد ملاسما می باشد به طوری که در ۸ تا ۲۹

^۱ نویسنده مسئول: کیلومتر ۲ جاده گرگان به ساری- دانشگاه علوم پزشکی گرگان (بنیاد فلسفی)- دانشکده پرستاری و مامایی بویه- گروه پرستاری-
تلفن: ۰۱۷۱-۴۴۲۶۹۰۰ E-mail: shariati1382@yahoo.com

می‌رسد عواملی دیگری چون: تماس با اشعه UV، داروهای ضد تشنج، استفاده از مواد آرایشی، کمبود های تغذیه ای، اختلال عملکرد کبد و ژنتیک نیز در ایجاد ملاسما موثر باشند (۸). در مردان این بیماری را ۵ تا ۱۰ درصد گزارش کردند (۹). ملاسما در مردان، همان هیستولوژی و علائم بالینی ملاسما در زنان را دارد، با این وجود هنوز مشخص نیست که عوامل هورمونی نقشی در ملاسمای مردان داشته باشند (۱۰). ملاسما در تمام نژادها بویژه در نژاد لاتین و آسیایی دیده می‌شود و بیشتر در مناطق گرمسیری که تماس با اشعه آفتاب نیز بیشتر است بروز می‌کند به طوری که در طی زمستان این مشکل کمتر گزارش می‌شود (۱۱، ۱). Sanches و همکاران و Erbil و همکاران، نور آفتاب را به عنوان یکی از علل اولیه در ایجاد ملاسما ذکر کرده اند (۸، ۲).

هیپرپیگمانتاسیون اغلب در لب فوقانی، گونه ها، پیشانی، پل بینی و چانه دیده می‌شود. ملاسما به رنگ قهوه ای، دو طرفه، اغلب قرینه و در مقابل نور آفتاب، واضح تر می‌شود (۱۱). این اختلال در سنین ۳۰ تا ۵۵ سالگی شایع است (۱۲).

اقدامات درمانی ملاسما عبارتند از: گفتگو با بیمار مبنی بر طولانی بودن درمان، ارزیابی شدت و عمق ملاسما و تجویز دارو می‌باشد. در این رابطه محققین روش های درمانی متعددی شامل: استفاده از هیدروکینون، ترتینوئین، ایزوترتینوئین، آداپالنس، آزالیک اسید، آربوتین، لیکوریس، سدیم آسکوربیل فسفات (فرم فعال Vitc)، ماندلیک اسید، مگنزیوم آسکوربیل فسفات، هیدروکسی اسید، کوژیک اسید را پیشنهاد نمودند (۳، ۱۳، ۱۴).

در حال حاضر کرم‌های روشن کننده گوناگونی برای درمان ملاسما در دسترس می‌باشد که مهمترین آن کرم هیدروکینون با غلظت های متفاوت و با توجه به شدت و عمق ملاسما می‌باشد، این دارو متداول ترین و موثرترین ماده لک بر موضعی و یک استاندارد طلایی در درمان ملاسما محسوب می‌گردد (۱۳، ۱۵). یکی از کرم‌های روشن کننده و ضد لک شگفت انگیز و

منحصر به فرد در درمان ملاسما کرم کوژیک اسید می‌باشد این ماده اولین بار در سال ۱۹۰۷ در ژاپن توسط سائیتو از تخمیر قند توسط نوعی قارچ کشف شد (۱۶، ۱۷). Spinal-Perez و همکاران در مطالعه ای دو سوکور در مکزیک، ۱۶ بیمار مبتلا به ضایعه قرینه ملاسمایی را مورد بررسی قرار دادند، در این پژوهش کرم اسید اسکوربیک ۵ درصد در یک سمت ضایعه ملاسمایی صورت و کرم هیدروکینون ۴ درصد در سمت دیگر صورت به مدت ۱۶ هفته مورد استفاده قرار گرفت، در پایان مطالعه، ۹۳ درصد ضایعه ملاسمایی تحت درمان با کرم هیدروکینون ۴ درصد و در مقابل ۶۲/۵ درصد ضایعه ملاسمایی که با کرم اسید اسکوربیک ۵ درصد درمان شده بودند، بهبودی مطلوب حاصل گردید (۱۸). اسید کوژیک به خاطر اثرات سفید کننده و لک بری ناشی از پیگمانتاسیون های صورت و بدن و عوارض نادر، در علم زیبایی کاربرد فراوانی دارد، این دارو با مهار آنزیم تیروزیناز، مانع تولید ملانین می‌شود و به این طریق باعث روشن کنندگی و از بین بردن هیپرپیگمانتاسیون های اکتسابی در پوست می‌گردد (۱۷). با توجه به اینکه در مطالعه های انجام شده نتایج متناقض در درمان ملاسما بیان شده است (۱، ۱۴، ۱۸)، این مطالعه با هدف مقایسه اثر کرم کوژیک اسید و هیدروکینون ۲ درصد در درمان ملاسما طراحی و اجرا گردید.

روش بررسی:

مطالعه حاضر از نوع کار آزمایشی بالینی، به مدت ۳ ماه بر روی ۱۰۰ نفر از زنان غیر حامله مبتلا به ملاسما، با شدت و عمق متوسط و شدید، سال ۱۳۸۵ در کلینیک پوست بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد انجام شد. در این پژوهش بیمارانی انتخاب شدند که از نظر شدت و وسعت ضایعه در صورت خود، به حالت یکسان و قرینه درگیر بودند.

شدت ضایعه ملاسمایی بر اساس رنگ، اندازه و علائم بالینی مشاهده شده توسط پزشک متخصص

یافته ها:

میانگین سنی افراد مورد مطالعه $26/91 \pm 7/03$ سال و متوسط سابقه ملاسما در بیماران مورد مطالعه ۲۸ ماه بود. ۲۸ درصد از مبتلایان به ملاسما شروع بیماری خود را قبل از حاملگی و ۷۲ درصد بعد از پایان حاملگی ذکر کردند و ۵۷ درصد آنان به دنبال مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی دچار ملاسما شده بودند. همچنین ملاسمای ۶۹ درصد واحدهای مورد پژوهش با حاملگی تشدید شده بود.

از نظر شدت، ضایعات ملاسمایی ۵۷ درصد متوسط و ۴۳ درصد شدید بود. در این بررسی نیز ضایعه ملاسمایی ۵۸ درصد بیماران با نور آفتاب تشدید شده بود. شایع ترین محل های درگیر ضایعه ملاسمایی، به ترتیب شامل بینی، گونه و پیشانی (۳۳٪)، بینی و گونه (۳۱٪)، گونه به صورت دو طرفه (۱۹٪) و بینی، گونه، پیشانی، چانه و لب فوقانی (۱۷٪) بود. در ۶۷ درصد از واحدهای مورد مطالعه سابقه درمان با هیدروکینون گزارش شده بود، اما هیچکدام از بیماران سابقه استفاده از کرم کوژیک اسید را برای درمان ملاسما ذکر نکرده بودند.

یافته های این مطالعه نشان داد در ۷۴ درصد از بیماران تحت درمان با کرم کوژیک اسید، هیچ عارضه ای مشاهده نشد در حالی که در ۵۳ درصد بیماران درمان شده با هیدروکینون، عارضه اریتم و سوزش ناحیه مبتلا دیده شد.

یک ماه پس از مطالعه، ۷ درصد به کرم کوژیک اسید و ۱۰ درصد به داروی هیدروکینون و دو ماه پس از درمان ۲۴ درصد به کرم کوژیک اسید و ۲۲ درصد به هیدروکینون دو درصد پاسخ خوب دادند ($P < 0/05$). در پایان مداخله (ماه سوم)، ۵۳ درصد از ضایعه ملاسمایی به کوژیک اسید و ۳۲ درصد به هیدروکینون، پاسخ خوب دادند ($P < 0/001$) (جدول شماره ۱).

تعیین گردید و همچنین عمق ضایعه ملاسمایی با استفاده از لامپ Wood مشخص شد (از نوع دستی ساخت شرکت Amjo crop، آمریکا با ولتاژ ۷ v ۱۱۰) لامپ Wood ملاتین اضافی موجود در لایه های اپیدرم یا درم را نشان می دهد (۱۸). بر اساس لامپ Wood، ضایعات ملاسمایی را به سه گروه اپیدرمی، درمی و ترکیبی تقسیم بندی گردید (۲). پس از موافقت کمیته اخلاق دانشگاه و اخذ رضایت نامه کتبی از واحدهای مورد مطالعه، و پر کردن پرسشنامه ویژه حاوی سابقه ابتلا به ملاسما، سابقه مصرف دارو و نوع مصرف دارو و ارایه آموزش های لازم جهت نحوه انجام کار، بیمارانی که از دو هفته قبل از هیچ دارویی برای درمان ملاسما استفاده نمی کردند، انتخاب شدند. از بیماران خواسته شد تا هر شب یک بار، کرم کوژیک اسید ۴ درصد را بر روی ضایعه ملاسمایی سمت راست و کرم هیدروکینون ۲ درصد را بر روی ضایعه ملاسمایی سمت چپ خود بمالند (شرکت سازنده کرم ها: سینا دارو). هر دو گروه برای جلوگیری از اثر اشعه فرابنفش نور خورشید، در روز از کرم ضد آفتاب آردن SPF30 به طور یکسان استفاده می نمودند. همچنین به منظور جلوگیری از اشتباه شدن محل های درمان، بر روی کرم هر بیمار، محل مورد استفاده دارو نوشته شد، مثلا درمان ملاسمای گونه راست با کوژیک اسید و گونه چپ با هیدروکینون انجام شد. بیماران در پایان هر ماه، جهت پیگیری اثر درمان کوژیک اسید و هیدروکینون ۲ درصد به کلینیک پوست مراجعه و توسط پزشک متخصص دیگری (پزشک مورد نظر از محل های درمان ضایعات مطلع نبوده است) مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آزمون آماری غیر پارامتریک ویل کاکسون مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

جدول شماره ۱: نتایج مطالعه درمان ملاسما با کرم های، کوژیک اسید ۴ درصد و هیدروکینون ۲ درصد

نوع درمان	ماه درمان		
	پایان ماه سوم	پایان ماه دوم	پایان ماه اول
کرم کوژیک اسید ۴٪	بدون پاسخ	۲۰٪ (۲۰ ضایعه)	۹٪ (۹ ضایعه)
	خفیف	۵۲٪ (۵۲ ضایعه)	۲۴٪ (۲۴ ضایعه)
	متوسط	۲۱٪ (۲۱ ضایعه)	۴۱٪ (۴۱ ضایعه)
	خوب	۷٪ (۷ ضایعه)	۲۴٪ (۲۴ ضایعه)
کرم هیدروکینون ۲٪	عالی	۰٪ (۰ ضایعه)	۲٪ (۲ ضایعه)
	بدون پاسخ	۱۳٪ (۱۳ ضایعه)	۸٪ (۸ ضایعه)
	خفیف	۵۳٪ (۵۳ ضایعه)	۳۸٪ (۳۸ ضایعه)
	متوسط	۲۴٪ (۲۴ ضایعه)	۳۰٪ (۳۰ ضایعه)
کرم کوژیک اسید ۴٪	خوب	۱۰٪ (۱۰ ضایعه)	۲۲٪ (۲۲ ضایعه)
	عالی	۰٪ (۰ ضایعه)	۲٪ (۲ ضایعه)
	خفیف	۲۹٪ (۲۹ ضایعه)	۳۸٪ (۳۸ ضایعه)
	متوسط	۲۴٪ (۲۴ ضایعه)	۳۰٪ (۳۰ ضایعه)
کرم هیدروکینون ۲٪	خوب	۱۰٪ (۱۰ ضایعه)	۲۲٪ (۲۲ ضایعه)
	عالی	۰٪ (۰ ضایعه)	۲٪ (۲ ضایعه)
	خفیف	۲۹٪ (۲۹ ضایعه)	۳۸٪ (۳۸ ضایعه)
	متوسط	۲۴٪ (۲۴ ضایعه)	۳۰٪ (۳۰ ضایعه)

- $P < 0.05$ در پایان ماه اول و دوم بین دو گروه و $P < 0.001$ در پایان ماه سوم بین دو گروه.

بحث:

در حال حاضر روش های متعددی برای درمان بیماری ملاسما وجود دارد. یکی از داروهایی که در سال های اخیر در درمان ضایعه ملاسما مورد توجه قرار گرفته است، کرم موضعی کوژیک اسید ۴ درصد می باشد. استفاده از کرم هیدروکینون نیز، درمان مرسوم این بیماری می باشد (۱۵۸). نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده، تاثیر مثبت کرم کوژیک اسید ۴ درصد بر ضایعه ملاسمایی است، به نحوی که پاسخ دهی خوب با کرم کوژیک اسید در پایان ماه های اول، دوم و سوم به ترتیب ۷، ۲۴ و ۵۳ درصد بدست آمد، در مقابل پاسخ دهی خوب به درمان، با کرم هیدروکینون ۲ درصد، در پایان ماه های اول، دوم و سوم به ترتیب ۱۰، ۲۲ و ۳۲ درصد بود. در این راستا Lim و همکاران نیز، پژوهشی با هدف بررسی تاثیر ترکیبی سه داروی، کوژیک اسید، هیدروکینون ۲ درصد و گلیکولیک اسید ۱۰ درصد و مقایسه درمانی آن با کرم ترکیبی دو داروی، هیدروکینون ۲ درصد و گلیکولیک اسید ۱۰ درصد بر ضایعه ملاسمایی در چین انجام دادند. در

یافته ها نشان داد که ۵۸ درصد ضایعه ملاسمایی تحت درمان با کرم کوژیک اسید و ۳۵ درصد ضایعه ملاسمایی با کرم هیدروکینون ۲ درصد، بهبود کامل یافتند ($P < 0.001$) (جدول شماره ۱).

عمق ضایعه ملاسمایی تعیین شده توسط لامپ Wood قبل از استفاده از کرم کوژیک اسید به ترتیب ۳۴ درصد اپیدرمی، ۲۷ درصد درمی و ۳۹ درصد ترکیبی (اپیدرم و درم) و قبل از استفاده از کرم هیدروکینون به ترتیب ۳۷ درصد اپیدرمی، ۲۹ درصد درمی و ۳۴ درصد ترکیبی تعیین گردید. عمق ضایعه ملاسمایی، پس از استفاده از کرم کوژیک اسید به ترتیب ۵۷ درصد اپیدرمی، ۲۱ درصد درمی و ۱۲ درصد ترکیبی و پس از استفاده از کرم هیدروکینون به ترتیب ۴۵ درصد اپیدرمی، ۲۶ درصد درمی و ۲۹ درصد ترکیبی بدست آمد ($P < 0.001$). نتایج مطالعه در این بخش نشان داد، عمق ضایعه ملاسمایی پس از استفاده از دو داروی فوق، کاهش یافته و در مجموع ضایعات ملاسمایی از نوع درمی و ترکیبی به سمت اپیدرمی پیش رفته است ($P < 0.05$).

علی رغم اینکه کرم هیدروکینون سال ها به عنوان درمان مرسوم بیماری ملاسما می باشد، اما این روش درمانی در بسیاری از موارد دارای عوارض جانبی همچون تحریک پوستی، اریتم، راش، خارش و سوزش می باشد (۳، ۲۰، ۲۱). در مطالعه حاضر مشخص شد، ۵۳ درصد ضایعه ملاسمایی سمت چپ صورت که تحت درمان با کرم هیدروکینون ۲ درصد قرار داشتند در مقابل ۲۶ درصد بیمارانی که از کرم کوژیک اسید استفاده می کردند (ضایعه ملاسمایی سمت راست صورت)، از عارضه اریتم و سوزش شکایت داشتند. این یافته، با نتایج مطالعه Garcia & Fulton همخوانی دارد، به نحوی که، در این مطالعه ۴۷ درصد بیماران مبتلا به ملاسما، به دنبال استفاده از کرم گلیکولیک اسید و هیدروکینون عوارض اریتم و خارش مشاهده شد و ۸ درصد به علت شدت ضایعه خارش از مطالعه کنار رفتند و ۳۱ درصد از بیماران، عوارض فوق را به دنبال استفاده از کرم گلیکولیک اسید و کوژیک اسید نشان دادند (۱۷).

نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان می دهد استفاده از کرم کوژیک اسید اثرات درمانی مناسبی با توجه به طول مدت درمان، در درمان ملاسما از خود نشان می دهد، لذا می تواند در پروتکل های درمانی، این اختلال رنگدانه ای مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

از زحمات استاد گرانقدر آقای دکتر محمد ابراهیمی راد (متخصص پوست و عضو هیئت علمی)، که در طی انجام این تحقیق از مساعدت و همراهی ایشان بهره مند شدیم صمیمانه سپاسگزار می شود. همچنین مراتب تشکر و قدردانی از همکاری کلیه پرسنل کلینیک پوست بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد به عمل می آید.

پایان هفته دوازدهم، ۶۰ درصد ضایعه ملاسمایی سمت راست صورت، که تحت درمان با کرم ترکیبی حاوی کوژیک اسید بودند، به درمان پاسخ خوب دادند و ۴۷/۵ درصد ضایعه ملاسمایی سمت چپ صورت، که تحت درمان با کرم ترکیبی بدون کوژیک اسید بودند، به درمان پاسخ خوب دادند. دو بیماری که ضایعه ملاسمایی یک طرف صورتشان کاملاً از بین رفته بود، نیز کرم ترکیبی سه دارویی (حاوی کوژیک اسید) دریافت می کردند (۱۶). در تحقیق دیگری Garcia & Fulton تاثیر مقایسه ای دو کرم ترکیبی گلیکولیک اسید و هیدروکینون با گلیکولیک اسید و کوژیک اسید را در درمان ۳۹ بیمار زن مبتلا به ملاسما، به مدت سه ماه مورد بررسی قرار دادند. یافته های این مطالعه نشان داد، ۵۱ درصد از ضایعه ملاسمایی دو طرف صورت، بطور مساوی به درمان با دو کرم ترکیبی فوق پاسخ نسبی داده اند (۱۷). اما نتایج مطالعه ما نشان داد، تاثیر کوژیک اسید در درمان بیماری ملاسما بهتر از هیدروکینون می باشد.

در این رابطه Cotellessa و همکاران در ایتالیا، تاثیر مقایسه ای ژل ترکیبی گلیکولیک اسید ۵۰ درصد و کوژیک اسید ۱۰ درصد را بر روی ۲۰ بیمار زن مبتلا به ملاسما (گروه اول) و ژل تری کلرواستیک اسید ۱۵ درصد را بر روی ۲۰ بیمار دیگر (گروه دوم) مبتلا به ملاسما (۱۶ زن و ۴ مرد)، مورد بررسی قرار دادند. در پایان مطالعه در گروه اول، ۴۲ درصد بیماران بهبودی کامل، ۴۸ درصد بهبودی نسبی و در ۱۰ درصد بیماران مبتلا به ملاسما عدم بهبودی مشاهده شد. در گروه دوم، ۴۰ درصد بیماران بهبودی کامل، ۵۰ درصد بهبودی نسبی و در ۱۰ درصد بیماران، عدم بهبودی گزارش شد. این نتایج نشان می دهد که تاثیر دو روش درمانی فوق در درمان ملاسما مثبت بوده است (۱۹). نتایج این مطالعه نیز همانند مطالعه حاضر، موید تاثیر مطلوب کرم کوژیک اسید در درمان ملاسما می باشد.

منابع:

1. Macedo FS, Kaminsky SK, Bagatin E, Hassun KM, Talarico S. Melasma: a comparative study of the combination of glycolic acid and hydroquinone in association with glycolic acid peelings. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2006; 34(1): 11-16.
2. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultra structural and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Jun; 4(6): 698-710.
3. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec; 55(6): 1048-65.
4. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *Semin Dermatol*. 1989 Mar; 8(1): 7-11.
5. Edalat Khah H, Amani F, Rezaifar G. [Prevalence of melasma in women in Ardebil city in 2002. *Iranian J Dermatol*. 2004; 26(7): 77-2.] Persian
6. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995 Dec; 131(12): 1453-7.
7. Edalat Khah H, Mirza Namadi M. [Relationship between melasma, ovarian cysts and androgenic hormones: a case-control study. *Iranian J Dermatol*. 2003; 22(6): 14-19.] Persian
8. Erbil H, Sezer E, Taştan B, Arca E, Kurumlu Z. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *J Dermatol*. 2007 Jan; 34(1): 25-30.
9. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. *Textbook of dermatology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p: 1790-4.
10. Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men. A clinical and histology study. *Int J Dermatol*. 1988 Jan-Feb; 27(1): 25-7.
11. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002 Feb; 146(2): 228-37.
12. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol*. 1998; 37(12): 897-903.
13. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May; 54(5 Suppl 2): S272-81.
14. 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 Dec; 42(12): 966-72.
15. 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 Jul; 44(7): 599-601.
16. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999 Apr; 25(4): 282-4.
17. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg*. 1996 May; 22(5): 443-7.

18. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol*. 2004 Aug; 43(8): 604-7.
19. Cotellessa C, Peris K, Onorati MT, Fagnoli MC, Chimenti S. The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyper pigmentations. *Dermatol Surg*. 1999 Jun; 25(6): 450-4.
20. Ennes SBP, Paschoalick RC, Mota de Avelar Alchorne M. A double-blind, comparative, placebo controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat*. 2000; 11(4): 173-9.
21. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol*. 2003 Feb; 42(2): 153-6.