

## بررسی میزان اثربخشی کرم موضعی ترتینوئین ۰/۰۵٪ در مقایسه با پلاسبو در درمان ملاسما

\* دکتر مجید شهرتی<sup>۱</sup>، دکتر سیدمحمدجواد حسینی<sup>۲</sup>، دکتر حمیدرضا سعیدی فر<sup>۳</sup>، دکتر حسن صیرفی<sup>۴</sup>، دکتر علی تاجیک<sup>۳</sup>، محمدمهدی نقی زاده جهرمی<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** ملاسما یک بیماری هیپرملانوز اکتسابی است و در صورتی که به موقع درمان نشود می تواند سبب مشکلات زیبایی در زنان شود. این پژوهش به بررسی تاثیر کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ رایج در ایران جهت درمان بیماری ملاسما خواهد پرداخت. **مواد و روشها:** این پژوهش به صورت یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور، تصادفی کنترل-پلاسبو، بر روی دو گروه ۲۵ نفره از زنان مبتلا به عارضه ملاسما ی اپیدرمی یا مخلوط انجام شده است. به یک گروه از بیماران کرم ترتینوئین موضعی ۰/۰۵٪ و در گروه دیگر، هم پایه کرم بعنوان دارونما تجویز شده است. در طول ۱۲ هفته مصرف روزانه دارو و میزان بهبودی توسط پزشک متخصص مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** ۲ هفته پس از درمان در گروه دارو، ۶ نفر (۲۴٪) بهبود یافتند و در گروه دارونما هیچ پیشرفتی مشاهده نگردید که اختلاف آماری معنی داری را نشان می داد. (p=۰/۰۲۲). چهار هفته پس از درمان، ۱۴ نفر (۵۶٪) در گروه دارو و ۵ نفر (۲۰٪) در گروه دارونما بهبود یافتند. (p=۰/۰۰۶) که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود. پس از ۱۲ هفته، ۲۱ نفر (۸۴٪) در گروه دارو و ۶ نفر (۲۴٪) از گروه دارونما بهبود یافتند (p=۰/۰۰۰۱) که اختلاف آماری معنی داری را نشان می دهد.

**نتیجه گیری:** استفاده از کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ به تنهایی اثرات درمانی مناسبی با توجه به طول مدت دارو در درمان ملاسما از خود نشان می دهد لذا می تواند در پروتکل های درمانی این اختلال رنگ دانه ای مورد توجه قرار بگیرد. **کلمات کلیدی:** ترتینوئین، کرم موضعی، ملاسما.

### مقدمه

ولی غالباً ناکافی اند یا عوارض جانبی زیادی دارند. در حال حاضر هیدروکینون رایجترین داروی مورد استفاده برای درمان است و به صورت منفرد و یا در ترکیب با سایر داروها مثل کورتیکواستروئیدها و اسید رتینوئیک استفاده می شود. با وجودیکه اثر درمانی هیدروکینون و اسید رتینوئیک در سفید پوستان و سیاه پوستان به خوبی شناخته شده است ولی میزان تاثیر آنها در آسیایی ها در مطالعات مختلف ارقام متفاوتی بوده است (۷، ۶، ۵). عدم درمان ملاسما می تواند موجب مشکلات زیبایی و روانی در زنان شود. با توجه به مشکلات ناخوشایند ناشی از این عارضه بخصوص در روحیه بیماران و نیز از جنبه مسائل زیبایی پوست و با توجه به گزارشات و مقالات

ملاسما یک بیماری هیپرملانوز اکتسابی شایع در زنان می باشد و با ماکول های قهوه ای روشن در نواحی در معرض آفتاب دیده می شود. شایعترین محل های درگیر: پیشانی، لب فوقانی و بینی و گونه ها است. این بیماری غالباً در زنان دیده می شود ولی مردان نیز ندرتاً گرفتار می شوند (۱). ملاسما معمولاً در زنان آسیایی دیده می شود که حدود یک سوم زنان جهان را تشکیل می دهند و شیوع بیشتری در این زنان نسبت به زنان مدیترانه ای دارد (۲). در مطالعه ای که توسط معین و همکاران صورت گرفت شیوع ملاسما در زنان ایرانی ۱۵/۸٪ ارزیابی شد (۳). ملاسما معمولاً به سه صورت Malar، Centrofacial و Mandibular دیده می شود (۴). درمان های زیادی توصیه می شود

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی (\*نویسنده مسئول)

۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات بیولوژی

۳- پژوهشگر، پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی

۴- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای پوستی، مرکز آموزشی-درمانی رازی

۵- متخصص آمار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، پژوهشکده طب رزمی، گروه تحقیقات آسیبهای شیمیایی

یا در حال شیردادن نبودند. پس از تهیه فرم اطلاعاتی متناسب با اهداف طرح، بیماران مورد معاینه قرار گرفته و پرسشنامه مربوط به هر بیمار تکمیل گردید. نحوه مصرف دارو بدین ترتیب بود که بیماران شب قبل از خواب صورت را شسته و پس از خشک کردن به اندازه یک نخود از کرم به شکل یک لایه یکنواخت روی محل ضایعات ملاسما میمالیدند. از آنجائیکه ترتیبی ممکن است در دفعات اولیه مصرف، قرمزی، سوزش و حتی پوسته ریزی ایجاد کند، به بیماران توصیه شد که در هفته اول درمان یک روز در میان آن را مصرف کنند تا به تدریج در صورت داشتن این عوارض به آن عادت کنند و یا عوارض از بین برود.

برای همه بیماران هر دو گروه یک ضدآفتاب مناسب با  $SPF=10$  جهت جلوگیری از حساسیت نور ناشی از مصرف کرم در مواقع قرار گرفتن در معرض آفتاب در روز استفاده شد. در طول ۱۲ هفته، بیماران در هفته های ۲ و ۴ و ۱۱ از نظر عوارض جانبی و میزان بهبودی مورد بررسی و معاینه قرار گرفتند.

داده های بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از روش های آماری توصیفی و تستهای مجذور کای، تی و منویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

#### یافته ها

۵۰ بیمار در دو گروه ۲۵ تایی دارو و دارونما به طور کامل در دوره درمانی ۱۲ هفته شرکت کردند. این مطالعه بر روی ۵۰ بیمار مونث مراجعه کننده به درمانگاههای پوست در بیمارستان رازی انجام شده است. میانگین سنی بیماران تحت درمان در دو گروه حدوداً ۳۴ سال و میانگین مدت ابتلا به بیماری ملاسما ۶/۲۹ سال بود. محدوده سنی بیماران ۵۵-۲۳ سال و حداقل سابقه ابتلا به ملاسما، ۵/۵ و حداکثر سابقه ۲۵ سال بود. بیماران دو گروه از نظر سن و طول مدت ابتلا به ملاسما اختلاف معنی داری نداشتند و یکسان بودند. از جنبه سابقه بیماری در افراد خانواده در مجموع ۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۲ نفر (۴۴٪) سابقه ابتلا به ملاسما را در یکی از نزدیکان درجه اول خانواده خود گزارش کردند و ۲۸ نفر (۵۶٪) سابقه خانوادگی را ذکر نکردند. از مجموع ۵۰ بیمار تحت بررسی، میانگین دفعات زایمان ۳ نوبت بود. در گروه دریافت کننده ترتیبی میانگین دفعات ۷/۸۸ و در گروه دریافت کننده دارونما میانگین برابر ۲/۶۰ بود که از لحاظ دفعات زایمان در دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P=0/132$ ). در

منتشر شده در زمینه اثر ترتیبی موضوعی در درمان ملاسما، به نظر می رسد که استفاده از کرم موضعی ترتیبی درمان مناسبی برای این بیماران محسوب شود (۸). غلظتهای بالای هیدروکینون هر چند تاثیر درمانی را افزایش می دهند ولی تحریک موضعی، درماتیت تماسی و لکودرمی را نیز افزایش می دهند (۹). همچنین به خاطر اثر درمانی متفاوت این دارو روی زنان آسیایی (۱۰) برای بررسی بیشتر شکل دارویی رایج در بازار ایران این مطالعه انجام پذیرفته است.

#### مواد و روشها

این کار آزمایی به صورت دوسویه کور تصادفی با کنترل حامل (Vehicle controlled, Randomized, double blind) بر روی ۵۰ بیمار مونث مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان رازی که از عارضه ملاسما اپیدرمی یا مخلوط در صورت رنج می بردند، تشخیص تمام بیماران توسط متخصص پوست و توسط لامپ وود صورت گرفته بود. بیماران به تصادف به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند که در یک گروه از کرم ترتیبی ۰/۵٪ موضعی و در گروه دیگر از پایه کرم دارو به عنوان دارونما (دارو و دارونما ساخت کارخانه ایران دارو) که به طور رایگان در اختیار بیماران قرار می گرفت، استفاده شده است. دارو و دارونما کاملاً شبیه به هم بودند و پزشک و بیمار از محتوی دارو مطلع نبودند. پوست بیماران بر اساس فتوتیپهای مختلف به اقسام زیر تقسیم بندی شد (۱۱) (جدول ۱).

جدول ۱- تقسیم بندی پوست بر اساس فتوتیپهای مختلف

گروه بندی	تعریف
I	همیشه دچار سوختگی شده و هرگز برنزه نمی شود
II	براحی دچار سوختگی شده و خیلی خفیف برنزه می شوند
III	اغلب دچار سوختگی شده و برراحی برنزه می شود
IV	هرگز نمی سوزد و برراحی برنزه می شود
V	در حالت طبیعی قهوه ای هستند، مثل هندیها
VI	در حالت طبیعی و به طور ژنتیکی سیاه هستند، مثل سیاهپوستان

ملاسمای صورت بیماران بر اساس شدت بیماری به سطوح ضعیف، ملایم، متوسط و شدید طبقه بندی شد (۱۲). هیچیک از بیماران شرکت کننده در تحقیق از ۳۰ روز قبل (حداقل) داروهای موضعی یا احیاناً سیستمیک استروئیدی، فرآورده های هیدروکینون و ترتیبی استفاده نمی کردند. هیچکدام سابقه درمان با اشعه نداشتند و هیچیک باردار



قرصهای ضد بارداری (OCP) جواب مثبت و ۱۳ نفر پاسخ منفی داده بودند ( $P=۰/۰۰۰۷$ ) ۳۵ خانم از میان ۵۰ نفر (جمعا ۷۰٪) به میزان متوسط تا زیاد در معرض آفتاب (بر اساس سبک و شرایط زندگی شان) قرار داشتند. با استفاده از آزمون من-ویتنی اختلاف قابل ملاحظه ای از لحاظ فراوانی سه نوع مواجهه مشاهده نشد ( $p=۰/۲۸۹۱$ ) (جدول ۴).

جدول ۴- شدت مواجهه با نور خورشید در گروه دارونما و گیرنده دارو

گروه	مواجهه کم		متوسط		زیاد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
ترتینوئین	۸ (۳۲)	۷ (۲۸)	۱۰ (۴۰)			
دارونما	۷ (۲۸)	۳ (۱۲)	۱۵ (۶۰)			
جمع	۱۵ (۳۰)	۱۰ (۲۰)	۲۵ (۵۰)			

پس از ۲ هفته با استفاده از آزمون کای-دو بین گروه از نظر میزان بهبودی اختلاف آماری وجود داشت ( $P=۰/۰۲۲$ ) (جدول ۵). این اختلاف پس از گذشت ۴ هفته بیشتر شده بود ( $P=۰/۰۰۹$ ) (جدول ۵).

جدول ۵- نتایج درمان پس از ۲ هفته و ۴ هفته

هفته	ترتینوئین		دارونما	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۲ هفته	۶ (۲۴)	۱۹ (۷۶)	۰ (۰)	۲۵ (۱۰۰)
۳ هفته	۱۴ (۵۶)	۱۱ (۴۴)	۵ (۲۰)	۲۰ (۸۰)

همچنین پس از ۱۲ هفته با استفاده از آزمون من-ویتنی، از لحاظ میزان بهبودی بین دو گروه اختلاف آماری معنی دار قابل ملاحظه ای وجود داشت ( $P=۰/۰۰۰۱$ ) (جدول ۶).

جدول ۶- نتایج درمان پس از ۱۲ هفته در دو گروه دارونما و گیرنده دارو

تغییرات بیماری	تغییرات بیماری		دارونما		جمع	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
پیشرفت بیماری	۰ (۰)	۳ (۱۲)	۳ (۶)			
عدم بهبودی	۴ (۱۶)	۱۶ (۶۴)	۲۰ (۴۰)			
بهبود کم	۱۱ (۴۴)	۵ (۲۰)	۱۶ (۳۲)			
بهبود متوسط	۸ (۳۲)	۱ (۴)	۹ (۱۸)			
بهبود خوب	۲ (۸)	۰ (۰)	۲ (۴)			

مورد ۳۹ نفری که حداقل یکبار باردار شده بودند، ۳۰ نفر (۷۶٪) اظهار داشتند که این لکه ها با بارداری آنها ارتباط داشته است و ۹ نفر (۲۴٪) پاسخ منفی دادند یا اظهار داشتند که متوجه این موضوع نشده اند. از لحاظ نوع پوست، از سه نوع پوستی (I و II و III) که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، ۱ نفر (۲٪) نوع II، ۲۳ نفر (۴۶٪) نوع III و ۲۶ نفر (۵۲٪) نوع IV بودند. در جدول زیر تقسیم بندی انواع پوست در هر گروه ثبت گردیده است (جدول ۲).

جدول ۲- شیوع فتوتیپهای مختلف پوست بیماران

گروه	انواع		
	II	III	IV
گروه ترتینوئین	۱ (۴)	۱۴ (۵۶)	۱۰ (۴۰)
گروه دارونما	۰ (۰)	۹ (۳۶)	۱۶ (۶۴)

بر اساس آزمون مجذور کای، اختلاف معنی داری از لحاظ توزیع انواع فتوکپی پوستی در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد ( $P=۰/۱۷۶$ ) در بین ۵۰ بیمار مورد مطالعه از لحاظ شدت ملاسمای صورت، ۱۰ نفر (۲۰٪) ملاسمای ضعیف، ۱۲ نفر (۲۴٪) ملایم، ۱۸ نفر (۳۶٪) متوسط و ۱۰ نفر (۲۰٪) شدید بودند. از لحاظ شدت ملاسمای ملاسمای ملایم تا متوسط ۶۰ درصد کل موارد ملاسمای را در مطالعه ما تشکیل داده است (جدول ۳).

جدول ۳- شدت ملاسمای صورت در گروه دارونما و گیرنده دارو

گروه	شدت			
	ضعیف	ملایم	متوسط	شدید
ترتینوئین	۶ (۲۴)	۶ (۲۴)	۹ (۳۶)	۴ (۱۶)
دارونما	۴ (۱۶)	۶ (۲۴)	۹ (۳۶)	۶ (۲۴)
جمع	۱۰ (۲۰)	۱۲ (۲۴)	۱۸ (۳۶)	۱۰ (۲۰)

بر اساس آزمون منویتنی توزیع فراوانی انواع ملاسمای در ۲ گروه اختلافی با هم نداشت ( $P=۰/۴۱۹۴$ ). از نظر محل ضایعات در صورت، ۲۱ نفر (۴۲٪) در ناحیه مرکزی صورت، ۱۹ نفر (۳۸٪) در ناحیه گونه و ۱۰ نفر (۲۰٪) در ناحیه فک تحتانی ضایعات ملاسمای را داشتند. در مورد استفاده از قرصهای ضد بارداری (OCP) به عنوان عامل خطر برای ملاسمای، ۲۴ نفر (۴۸٪) جواب مثبت دادند و ۲۶ نفر (۵۲٪) اظهار داشتند که مصرف نکرده اند. در هر گروه ۱۲ نفر در مورد استفاده از

## بحث و نتیجه گیری

ملاسما یکی از شایعترین بیماریهای افزایش دهنده رنگدانه ای است که معمولا مناطق در معرض آفتاب را درگیر می کند. فاکتورهای متعددی از جمله حاملگی، قرصهای ضدبارداری (OCP)، ژنتیک، تابش آفتاب و نژاد در بروز آن موثرند (۱۳). امروزه شیوه های درمانی مختلفی برای برطرف نمودن ملاسما وجود دارد. از میان درمانهای موجود، رایجترین آنها هیدروکینون و ترتینوئین می باشد. مطالعات مختلفی در مورد میزان اثربخشی این گروه از داروها انجام شده و برخی نیز به مقایسه اثر آنها با یکدیگر پرداخته اند.

درمانهای کنونی شامل داروهای کمرنگ کننده پوست، کرم های لایه بردارنده و لیزر است. داروهای کمرنگ کننده پوست دو دسته اند: فنولیک ها، شامل هیدروکینون و ترکیبات آن که هیدروکینون موثرترین داروی موضعی برای ملاسما است که توسط FDA پذیرفته شده است. دسته دیگر ترکیبات غیر فنولیک، شامل آزلائیک اسید و ترتینوئین است. با وجودیکه لیزر اثر درمانی موثری دارد از نظر هزینه و جایگاه در درمان ملاسما هنوز مورد بحث است (۱). در مطالعه ای که توسط Nando و همکاران صورت گرفته اثر درمانی هیدروکینون ۲٪ با ترتینوئین ۰/۲۵٪ در درمان ملاسما با هم مقایسه شد. نتایج این بررسی نشان داد که بعنوان یک داروی خط اول درمان، از نظر نتایج درمانی و عوارض پس از درمان از جمله هیپرپیگمانتاسیون و اکششی، هیدروکینون برتری لازم را نسبت به ترتینوئین دارد (۱۴). Griffiths و همکاران نشان دادند که ترتینوئین موضعی ۰/۱ درصد موجب تاثیرات درمانی قابل ملاحظه ای در درمان ملاسما می شود که تاثیر درمانی آن بعلت کاهش رنگدانه اپیدرمی است، ولی تاثیر درمانی به کندی ظاهر می شود (۱۵). در بررسی که توسط Khunger و همکاران صورت گرفت استفاده از ترتینوئین موضعی ۱٪ به صورت سریال به خوبی توسط بیماران تحمل شد و اثرات درمانی مشابه گلیکولیک اسید ۷۰٪ داشته است. (۱۶) در مطالعه Balkrishnan و همکاران ترکیب دارویی فلوئوسینولون استونید ۰/۰۱٪، هیدروکینون ۴٪ و ترتینوئین ۰/۰۵٪ کاملاً توسط بیماران تحمل شد و بعد از ۸ هفته درمان، بیماران اعلام کردند که اثر درمانی زیادی داشته و به بهبود کیفیت زندگی آنها افزوده است (۸). ترتینوئین موضعی، مدت زمان مدیدی برای پوستهایی که مدت زیاد در معرض آفتاب قرار گرفته بودند مورد استفاده قرار گرفته است. این درمان در حدود چند ماه بیشتر برای اثر بخشی زمان نیاز

ندارد، بنابراین لایه برداری توسط ترتینوئین یک انتخاب بسیار خوب برای درمان ملاسما خواهد بود (۱۷). عوارض ترتینوئیدی حاصل از مصرف ترتینوئین که شامل عوارض پوستی ملایم چون اریتم و پوسته پوسته شدن است، در ۷۷٪ بیماران تحت درمان با ترتینوئین ۰/۰۵٪ و ۲۹٪ از بیماران گروه کنترل در مطالعات قبلی گزارش شده است. در مطالعه ای دیگر ۶۷٪ بیماران تحت درمان با ترتینوئین در برابر ۷٪ در گروه کنترل عوارض ناشی از ترتینوئین را نشان دادند (۱۵، ۱۸). در مطالعه ما ۶۸٪ در گروه دریافت کننده ترتینوئین و ۴ نفر یعنی ۱۶٪ در گروه دریافت کننده دارونما، عوارض خفیفی مشابه درماتیت ترتینوئیدی گزارش شده از مطالعات مذکور را ابراز داشتند که این عوارض بیشترین شیوع را در ۲ هفته اول داشتند و بعد از آن بتدریج هیچگونه شکایتی از بابت عوارض نداشتند. شاید بتوان ۴ موردی که از ۲۵ نفر افراد در گروه دارونما عوارض سوزش و خارش و التهاب را گزارش دادند به حساسیت یافتن پوست بیماران مزبور به فرمولاسیون کرم حامل نسبت داد که این موضوع امری اجتناب ناپذیر است. بررسی نتایج بدست آمده از درمان بیماران، پس از ارزیابی ۲ هفته ای از شروع درمان، تنها ۶ نفر از گروه دریافت کننده ترتینوئین یعنی حدود ۲۴٪، بهبودی یا شروع بهبودی را نشان دادند و هیچگونه بهبودی در گروه دارونما مشاهده نگردید. پس از ۴ هفته بررسی در گروه دریافت کننده ترتینوئین، ۱۴ نفر (۵۶٪) آنها بهبودی ضعیف و ۱۱ نفر (۴۴٪) کماکان بهبودی را نشان ندادند. تا این مرحله از درمان همانگونه که با آزمون های آماری نیز دیده می شود اختلاف در پاسخ درمان در دو گروه دیده می شود که این امر می تواند ناشی از شروع تدریجی و بهبود با سرعت کم در گروه دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل باشد. در مطالعه Griffiths و همکاران، ۶۸٪ از بیماران از نظر بالینی بهبودی خوب یا بهبودی زیاد را پس از ۲۴ هفته ظاهر ساختند (۱۵). در مطالعه دیگری در ۹۰٪ بیماران مصرف کننده ترتینوئین در مقابل ۳۳٪ در مصرف کننده پایه کرم جواب به درمان گزارش شد (۱۰) و نیز در مطالعه ای که به مدت ۴۰ هفته انجام شد، ۷۳٪ بهبودی خوب و عالی داشتند و در مقابل ۴۶٪ بهبودی ضعیف در گروه دارونما مشاهده شد (۱۸). در مطالعه ما پس از ۱۲ هفته ۴۴٪ بهبودی کم در گروه گیرنده ترتینوئین و ۱۶٪ عدم بهبودی مشاهده شد. ۳۲٪ بهبودی متوسط در گروه دریافت کننده ترتینوئین رقم قابل ملاحظه ای است و ۸٪ بهبودی خوب که حالت مناسب درمانی تلقی

در حد خوب در هفته گزارش شد که خود می تواند دلیلی بر اثرات مفید ترتینوئین ۰/۰۵٪ به تنهایی در برطرف کردن ضایعات ملاسمایی با توجه به زمان درمان باشد. با توجه به یافته های قبلی که در درازمدت (حتی به مدت ۱۰ ماه)، بهبودی کامل را در بیماران گزارش کرده اند (۱۹) و با نگاه به نتایج بدست آمده از این تحقیق، می توان اظهار امیدواری کرد که کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ که شکل دارویی رایج در ایران است، در صورت استفاده به تنهایی اثرات درمانی مناسبی را در درمان ملاسما از خود نشان دهد و از این نظر می تواند در پروتکل های درمانی ملاسما مورد توجه قرار بگیرد. از بهترین توصیه ها به این بیماران برای تسریع بهبودی، پرهیز از قرار گرفتن در معرض نور خورشید و استفاده از یک ضد آفتاب با قدرت مناسب جهت حفاظت در برابر اشعه های مضر آفتاب و جلوگیری از بروز اثرات ناراحت کننده ناشی از نور آفتاب در پوست می باشد.

## References

1. Grimes PE. Melasma . Etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol. 1995; 131:1453-7.
2. Sivayathorn A. Melasma in orientals. Clin Drug Invest. 1995;10 (suppl2): 34-63.
3. Moin A, Jabery Z, Fallah Nader. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. International Journal of Dermatology. 2006; 45: 285-90.
4. Sanchez NP, Pathank MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JI, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural and immnofluorescence study. J AM Acad Dermatol. 1981; 4:698-710.
5. 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; 22:443-7.
6. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. Int J Dermatol. 1991; 30: 893-5.
7. Pathak MA, Fitzpatrick TB. Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. J AM Acad Dermatol. 1986;15: 894-9.

می شد نیز از نکات برجسته نتایج در گروه درمانی با ترتینوئین بود. عبارتی ۸۴٪ افراد دریافت کننده ترتینوئین حداقل علائم بهبودی را نشان دادند که این مقدار در میان دریافت کنندگان دارونما ۲۴٪ بود. این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود و تاثیر چشمگیر دارو را نشان می دهد. در گروه دریافت کننده ترتینوئین، ملاسمای هیچکدام از زنان پیشرفت نکرد. آنچه جلب توجه میکند این است که در پایان ۱۲ هفته، بیشترین حالت درمانی کم و متوسط بود (مجموعاً ۷۶٪)، یعنی ۷۶٪ بیماران بهبودی کم و متوسط داشتند در مقابل ۲۴٪ بهبودی کم تا متوسط در گروه کنترل، که این نتایج قابل قیاس با سایر تحقیقات بود (۱۰، ۱۸، ۱۵). در مطالعه ما، از مجموع ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده ترتینوئین، در ۲ هفته اول شروع درمان ۲۴٪، در هفته چهارم ۵۶٪ و در هفته دوازدهم، ۸۴٪ شروع بهبودی و پاسخ درمانی دیده شده است. در گروه گیرنده ترتینوئین پس از دوازده هفته، ۸٪ بهبودی

8. Balkrishnan R, Kelly AP, MC Michael A, Torok H. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial. J Drugs Dermatol. 2004; 3(4):377-81.
9. Findlay GH, Morison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. Br J Dermatol. 1975; 93:613-22.
10. Christopher EM, Griffiths CE. Topical tretinoin treatment of hyperpigmentation lesions associated with photo aging in Chinese and Japanese. J AM Acad Dermatol. 1994; 30:76-84.
11. Rees JL. Molecular phototypes. In: Ortonne JP, Ballotti R, eds, Mechanism of Sun tanning. London: Martin Dunitz. 2002; 45: 333-9.
12. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. J Cutan Med Surg. 2004; 8(2): 97-102.
13. Kauh YC, Zachian TF. Melasma. Adv exp Med Biol. 1999; 455: 491-9.
14. Nanda S, Grover C, Reddy BS. Efficacy of hydroquinone (2%) versus tretinoin (0.025%) as adjunct



topical agents for chemical peeling in patients of melasma. *Dermatol Surg.* 2004; 30(3):385-8.

15. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves melasma, a vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol.* 1993; 129(4):415-21.

16. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg.* 2004; 30(12 Pt 2):1609-15.

17. Cuce LC, Bertion MC, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peeling. 2001; 27(1):12-4.

18. Kimbrough CK, Griffiths CE. Topical retinoic acid for the melasma in black patients. *Arch Dermatol.* 1994; 13(6):727-33.

19. Goh CI, Delova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. *Singapore Med J.* 1999; 40(7):455-8.

## Comparison of efficacy of topical tretinoin 0.05% cream with placebo in treatment of melasma

\*Shohrati M; PhD<sup>1</sup>, Hosseini SMJ; MD<sup>2</sup>, Saeedfar HR, MD<sup>3</sup>, Seyrafi H; MD<sup>4</sup>, Tajik A; MD<sup>3</sup>,  
Naghizadeh-Jahromi MM; MSc<sup>5</sup>

### Abstract

**Background:** Melasma is a common disorder of macular hyperpigmentation, which involves mostly in sun-exposed areas of face and neck. Women are more affected. Multiple factors have been postulated to involve in the etiology and pathogenesis of melasma including pregnancy, oral contraceptives, genetics, sun exposure, cosmetics and race.

**Materials and methods:** Fifty women completed a randomized, double blind vehicle controlled clinical trial, in which they applied 0.05% tretinoin (n=25) or vehicle cream (n=25) once daily on the face for 12 weeks.

**Results:** 2 weeks after treatment 6 out of 25(24%) tretinoin-treated patients (group 1) were clinically improved, compared with 0 out of 25(0%) in the vehicle group (group2)(p=0.022). 4 weeks after treatment 14(56%) of group1 and 5(20%) of group2 improved (p=0.006). After 12 weeks, 21(84%) of group1 and 6(24%) of group2 were improved(p=0.0001) which demonstrated significant improvement in the tretinoin-treated patients compared with the vehicle group.

**Conclusions:** This controlled study demonstrates that topical 0.05% tretinoin alone is considered to be effective in the treatment of melasma patients.

**Key words:** Melasma, Topical cream, Tretinoin

1- (\* Corresponding author) Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Chemical Injury Research Center

2- Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Molecular Biology Research Center

3- Researcher, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Chemical Injury Research Center

4- Associate professor, Tehran University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Razi Medical Center

5- Biostatistics expert, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Chemical Injury Research Center