

Efficacy of a Triple-Drug Combination (Hydroquinone 5%, Salicylic Acid 4% and Fluocinolone 0.1%) in Treatment of Melasma

Zohre Hajheydari¹,
Milad Bahari²,
Masood Golpour¹,
Jamshid Yazdani³,
Mina Baes²,
RezaAli Mohammadpour³

¹ Associate Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 23, 2014 ; Accepted March 4, 2015)

Abstract

Background and purpose: Melasma is a pigmentation of facial area that is seen mostly in women. Endocrine disorders are involved in development of melasma. This study was designed to evaluate the topical effect of a triple combination therapy in patients with melasma.

Materials and methods: This clinical trial was conducted in 70 patients with melasma attending a Dermatology Clinic. All patients with melasma received triple combination (hydroquinone 5%, salicylic acid 4%, and fluocinolone 0.01%) and vitamin C 2% for 6 months. The efficacy of treatment was evaluated based on Melasma Area and Severity Index (MASI) Score and patients' satisfaction was evaluated according to a questionnaire based on Satisfaction Index (SI). Data analysis was performed applying chi square test, binomial test, and repeated measures ANOVA.

Results: Among the patients 93% were women and the mean age of participants was 35.21±7.5. Mean MASI Score was 27.07±10.24 at the beginning of the treatment and a significant decrease was seen at the end of first month (7.17±3.64), second (6.97±2.97), third (8.64±3.77), fourth (8.96±4.77), and sixth months (7.77±4.86).

Conclusion: Triple combination therapy (hydroquinone 5%, salicylic acid 4%, and fluocinolone 0.01%) was found effective in treatment of melasma and could be used as a new protocol.

Keywords: Melasma, treatment, hydroquinone, fluocinolone, salicylic acid

بررسی اثرات درمانی ترکیب سه دارویی [هیدروکینون موضعی ۵ درصد، سالیسیلیک اسید ۴ درصد، فلوسینولون ۰/۱ درصد] در بیماران مبتلا به ملاسما

زهرة حاج حیدری^۱

میلاذ بهاری^۲

مسعود گلیپور^۱

جمشید یزدانی چراتی^۳

مینا باعث^۲

رضاعلی محمد پور^۳

چکیده

سابقه و هدف: ملاسما نوعی از پیگمانتاسیون صورت است که عمدتاً در خانم‌ها دیده شده و مکانیسم‌های آندوکراین در آن دخیل می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر موضعی سه دارویی در بیماران مبتلا به ملاسما انجام شده است.

مواد و روش‌ها: حاضر به صورت شبه کارآزمایی بالینی روی ۷۰ بیمار مبتلا به ملاسما، مراجعه کننده به کلینیک تخصصی پوست انجام شد. بیماران تحت درمان سه دارویی هیدروکینون موضعی ۵ درصد، سالیسیلیک اسید ۴ درصد، فلوسینولون ۰/۱ درصد به همراه ویتامین ث ۲ درصد قرار گرفتند. اثرات درمانی بر اساس معیار Melasma area and severity index (MASI Score) سنجیده شد و میزان رضایت‌مندی بیماران (Satisfaction index) نیز ثبت شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های آماری نسبت مربع کای و دوجمله‌ای و آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری استفاده شد.

یافته‌ها: از ۷۰ بیمار مورد مطالعه ۹۲/۹ درصد بیماران را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه ۷/۵ ± ۳۵/۲۱ سال بود. میانگین MASI Score در بدو ورود ۲۴/۱۰ ± ۲۷/۰۷ بود و در پایان ماه‌های اول (۶۴/۷ ± ۷/۱۷)، دوم (۹۷/۲ ± ۶/۹۷)، سوم (۷۷/۳ ± ۸/۶۴)، چهارم (۷۷/۴ ± ۸/۹۶) و ششم (۸۶/۴ ± ۷/۷۷) کاهش معنی‌داری در میزان آن مشاهده شد.

استنتاج: استفاده از ترکیب سه دارویی هیدروکینون ۵ درصد، سالیسیک اسید ۴ درصد، فلوسینولون ۰/۱ درصد در درمان بیماران مبتلا به ملاسما موثر بوده و می‌تواند به عنوان پروتکل مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: ملاسما، درمان، هیدروکینون، فلوسینولون، سالیسیک اسید

مقدمه

ملاسما یکی از شایع‌ترین اختلالات هیپریگمانتاسیون در نژاد آسیایی به ویژه خاورمیانه است که با تظاهر لکه‌های قهوه‌ای لوکالیزه و اغلب قرینه در قسمت‌هایی از صورت که در معرض بیش‌تر نور آفتاب است، خود را نشان می‌دهد. اتیولوژی اصلی ملاسما ناشناخته است و پژوهشگران فاکتورهای آندوکراین، عوامل ژنتیکی و نژادی، حاملگی و مصرف کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی (OCP)، استرس و تماس با اشعه ماورابنفش را در

ملاسما یکی از شایع‌ترین اختلالات هیپریگمانتاسیون در نژاد آسیایی به ویژه خاورمیانه است که با تظاهر لکه‌های قهوه‌ای لوکالیزه و اغلب قرینه در قسمت‌هایی از صورت که در معرض بیش‌تر نور آفتاب است، خود

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۹۲-۹۰ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین شده است.

E-mail: zhajheydari@yahoo.com

مؤلف مسئول: زهرة حاج حیدری - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، گروه بیماری پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه آمار حیاتی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۲/۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۲/۱۳

بروز آن دخیل می‌دانند (۲،۱). اگر چه این عارضه در هر دو جنس و هر نوع پوستی ممکن است بروز نماید اما به طور معمول در زنان و در افرادی که پوست تیره‌تر (تیپ سه تا پنج) دارند و به ویژه کسانی که در مناطقی زندگی می‌کنند که تابش شدید آفتاب وجود دارد و نژاد آسیایی‌ها (خاورمیانه و شرق آسیا) و آفریقا- آمریکا این عارضه بیش‌تر بروز می‌کند (۳). ملاسما در مردان نیز حدود ۱۰ درصد رخ می‌دهد که در مردان خاورمیانه، جزایر کارائیب و شرق آسیا بیش‌تر است (۴-۷) اگر چه ضد آفتاب‌ها اهمیت حیاتی در درمان دارند، سایر درمان‌ها نیز ضروری می‌باشند. درمان‌های موضعی شامل داروهای سفیدکننده پوست (Bleaching) (هیدروکینون-کوچیک اسید)، ترتینوئین و ازالثیک اسید و پلینگ‌های شیمیایی (رتینول-تری کلرواستیک) و انواع لیزر وجود دارند (۸-۱۱).

از آن‌جا که منطقه جغرافیایی و میزان تماس اشعه فرابنفش، نژاد، سطح فرهنگ در همکاری برای درمان، در پاسخ به درمان موثر بوده و همچنین به دلیل درماتیت تحریکی به دنبال مصرف ترتینوئین موضعی در داروی ترکیبی رایج (هیدروکینون و ترتینوئین و استروئید موضعی) و برای جایگزینی سالیسیک اسید به جای ترتینوئین در بیماران مبتلا به ملاسما مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر درمانی ترکیب سه دارویی هیدروکینون، سالیسیک اسید و فلوئوسینولون در این بیماران میزان رضایت‌مندی آن‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت شبه کارآزمایی بالینی بوده و روی ۷۰ بیمار مبتلا به ملاسما انجام گردید. خانم‌های حامله و شیرده، خانم‌های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک، مصرف‌کنندگان هر نوع OCP از ۳ ماه قبل، مصرف‌کنندگان فنی توین و اسپیرینولاکتون از مطالعه خارج شدند. بیماران تحت درمان سه دارویی هیدروکینون موضعی ۵ درصد، سالیسیلیک اسید ۴ درصد،

فلوسینولون ۰/۰۱ درصد به همراه ویتامین ث ۲ درصد به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. دارو را هر شب نیم‌ساعت قبل از خواب استفاده کرده و طی روز بعد از کرم ضد آفتاب استفاده نمودند. اثرات درمانی بر اساس معیار MASI Score در بدو ورود به مطالعه و پایان ماه اول، دوم، سوم، چهارم و هم‌چنین بررسی از نظر عود ضایعه در پایان ماه ششم ثبت شد (۱۲). این کار با استفاده از دستگاه Skin check up و با نرم‌افزار Ck.electronic courage 50829 koln germany انجام شد. طی مصاحبه پرسش‌نامه‌ای مبنی بر میزان رضایت‌مندی بیماران یا (SI) از درمان تکمیل گردید. در نهایت MASI Score قبل و بعد درمان در بیماران با هم مقایسه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از شاخص‌های آماری (فراوانی، میانگین انحراف معیار) به منظور مقایسه MASI Score و بررسی ارتباط بین MASI Score و محل ضایعه و سن و مدت ابتلا و مصرف داروهای ضد بارداری از آزمون‌های آماری نسبت مربع کای و دوجمله‌ای و آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری استفاده شد.

یافته‌ها و بحث

از ۷۰ بیمار مورد بررسی ۶۵ (۹۲/۹ درصد) نفر زن و ۵ (۷/۱ درصد) نفر مرد بودند که با سایر مطالعات هم‌خوانی داشت (۱۳، ۱۴). توزیع فراوانی سایر متغیرهای مورد بررسی در جدول شماره ۱ عنوان گردیده است. میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه $35/21 \pm 7/5$ (۲۱ تا ۵۰ سال) بود که کم‌تر از سایر مطالعات قبلی به نظر می‌رسد. یکی از دلایل این یافته اهمیت آسیب‌زیبایی صورت در خانم‌های کشورهای مذهبی و سنتی بوده به‌طوری‌که در این کشورها بر خلاف کشورهای اروپایی به دلیل وجود پوشش بیش‌تر در سایر مناطق بدن، صورت در معرض دید و تماس بیش‌تر با نور آفتاب است. هم‌چنین میانگین طول مدت ابتلا به بیماری $7/76 \pm 4/62$ (۱ تا ۱۸) سال بود. تیپ پوستی بیماران III و IV بود که

مشابه سایر مطالعات بود (۱۷-۱۵). شایع ترین محل برای بروز ملاسما در پیشانی و گونه‌ها با ۴۴ مورد و کم ترین محل درگیری چانه با ۴ مورد بود. MASI Score بدو مطالعه حداقل ۱۷ و حد اکثر ۳۸ بوده و پس از درمان حداقل ۷ و حد اکثر ۱۲ بوده است. MASI Score بدو مراجعه ۲۷ بود که با مطالعه Sarkar و همکاران در هند که ۱۹ بود قابل مقایسه است ولی بسیار بیش تر از بقیه مطالعات بوده است (۱۶). در مطالعه حاضر از بیمارانی استفاده شد که بیماریشان به درمان های دیگر پاسخ نداده بود که یکی از دلایل بالا بودن MASI Score بدو ورود به حساب می آید. MASI Score در پایان ماه اول و دوم و سوم و چهارم و ششم نسبت به بدو ورود کاهش معناداری داشت که با نتایج سایر مطالعات هم خوانی دارد (۱۷، ۱۸) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران بر اساس متغیر های مورد بررسی

نام متغیر	دارد		سطح معنی داری
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
سابقه خانوادگی	۳۵ (۲) ۴۶	۶۴ (۸) ۴۶	۰/۳۳۴
حساسیت به نور	۵۸ (۶) ۴۱	۴۱ (۴) ۲۹	۰/۱۸
تماس با اشعه ماوراء بنفش	۳۷ (۲) ۲۶	۶۲ (۸) ۴۴	با توجه به عدم تعیین در فرانس مقایسه انجام نشد
سابقه مصرف داروی ضد بارداری (OCP)	۲۵ (۷) ۱۸	۷۴ (۳) ۵۲	۰/۶۴ (مقایسه با ۳۰ درصد فرانس برای ملاسما)

جدول شماره ۲: مقایسه MASI Score در ابتدا و پایان مطالعه

آمار متغیر	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
MASI Score بدو ورود	27.07 ± 10.24	
MASI Score ماه ششم	7.77 ± 4.86	< 0.001

طبق فرمول Repeated Measurement، تغییرات MASI Score طی بدو ورود تا پایان ماه ششم درمان روند کاهشی را نشان می دهد ($p < 0.001$) (جدول شماره ۳). در مطالعه حاضر بیش ترین اثر درمانی در پایان ماه های اول و دوم مشاهده شد که دلیل آن رعایت کامل اصول درمانی مورد نظر مطالعه توسط بیماران بوده است و کاهش معنی داری در میزان MASI Score مشاهده شد. میزان رضایت بیماران نیز در پایان این دو

ماه قابل توجه بود. با این حال میزان MASI Score در پایان ماه های سوم و چهارم درمان افزایش داشت که یکی از دلایل افزایش این است که بیماران به دلیل اثر درمانی موفق در طی ماه های اول و دوم و درمان موقتشان، اصول درمانی را طی این دو ماه به طور منظم رعایت نمی کردند. این یافته در میزان رضایت در پایان ماه های سوم و چهارم نیز مشاهده می شود و میزان رضایتشان در پایان این دو ماه کاهش داشت (نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۳: مقایسه MASI Score در پایان ماه ششم به تفکیک نوع تیپ پوستی، حساسیت به نور، سابقه خانوادگی، سابقه مصرف داروهای ضد بارداری

آمار متغیر	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
زنان	8.83 ± 2.66	
مردان	11.8 ± 9.47	۰/۱۱
تیپ پوستی III	6.47 ± 3.83	۰/۰۵۷
تیپ پوستی IV	9 ± 5.67	
داشتن حساسیت به نور	7.83 ± 5.49	
عدم حساسیت به نور	7.69 ± 3.88	۰/۱۱
تماس با اشعه UV	10.31 ± 6.26	۰/۰۰۴
عدم تماس با اشعه UV	6.27 ± 2.98	
سابقه خانوادگی	8.92 ± 4.67	
عدم سابقه خانوادگی	7.17 ± 4.90	۰/۶۵
سابقه مصرف داروهای ضد بارداری	7.06 ± 4.39	۰/۴۷
عدم سابقه مصرف داروهای ضد بارداری	8.02 ± 5.02	



نمودار شماره ۱: مقایسه رضایت بیماران در ماه اول و پایان مطالعه

مطالعات مختلفی دوره درمانی بیماری ملاسما را ۴ تا ۶ ماه ذکر کردند (۸، ۷) که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد و میزان MASI Score در پایان ماه ششم کاهش معنی داری با میزان آن در بدو ورود و ماه سوم و چهارم داشته است. این یافته در مورد افزایش میزان رضایت

نشان می‌دهد استفاده از ترکیب سه دارویی در درمان بیماران مبتلا به ملاسما اثرات درمانی مناسب دارد و می‌تواند به عنوان پروتکل جدیدتر به جای درمان قبلی (هیدروکینون، ترتینوئین و استروئید موضعی) مورد استفاده قرار گیرد.

بیماران در پایان ماه ششم نیز صدق می‌کند ولی میزان رضایت در پایان ماه ششم با تیپ پوستی، حساسیت به نور، سابقه خانوادگی، مصرف داروهای ضد بارداری، سن، دفعات درمان و تماس با اشعه ارتباط معناداری نداشت. نتایج این مطالعه با بقیه مطالعات (۹) هم خوانی دارد و

References

1. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Kats SI, Feedberg IM, Austen F, et al. dermatology in general medicine. 5th ed. NewYork: McGraw-Hill; 1999.
2. Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, et al. Cutaneous Medicine and Surgery: An integrated program in dermatology. N Engl J Med 1996; 335: 826.
3. Grimes PE. Melasma: Etiologic and therapeutic considerations. 1995; 131(12): 1453-1457.
4. Serrano G, Pujoll J, Cuadra J, Gallo S, Aliaga A, et al. Riehl's melanosis: pigmented contact dermatitis caused by fragrance. J Am Acad Dermatol 1989; 21(5): 1057-1060.
5. Sivayathorn A. Melasma in Orientals. Clin Drug Invest 1995; 10(suppl 2): 34-40.
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol 2011; 65(4): 689-697.
7. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(11): 1254-1262.
8. Rendon M, Berneburg M, Arellanom I, Picardo M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol 2006; 54(suppl2): s272-282.
9. Nanda S, Grove Ch, Reddy BS. Efficacy of hydroquinone (2%) versus tretinoin (0.025%) as adjuvant topical agents for chemical peeling in patients of melasma. Dermatol Surg 2004; 30(3): 385-388.
10. Jarratt M. Mequinol 2% /tretinoin 0.01% solution: an effective and safe alternative to hydroquinone 3% in the treatment of solar lentigines. Cutis 2004; 74(5): 319-322.
11. Manaloto RM, Alster T. Erbium: YAG laser resurfacing for refractory melasma. Dermatol Surg 1999; 25(2): 121-123.
12. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol 2011; 64(1): 78-83.
13. ChanR, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinoloneacetone 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. Br J Dermatol 2008; 159(3): 697-703.
14. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(5): 611-618.
15. Kodali S, Guevara I, Carrigan CR, Daulat S,

-
- Blanco G, Boker A, et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(6): 1030-1035.
16. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The Combination of Glycolic Acid Peels with a Topical Regimen in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients: A Comparative Study. *Dermatol Surg* 2002; 28(9): 828-832.
17. A study to assess the safety and tolerability of salicylic acid peels for melasma in dark skinned patients. American Academy of Dermatology 70th Annual Meeting. 2012; 66(4): AB178.
18. Balkrishnan R, Kelly AP, McMichael A, Torok H. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(4): 377-381.