

موضوع: درمان اختلالات پیگمانتاسیون پوستی

گردآورنده: دکتر سید سعید امینی (متخصص پوست و مو)

با همکاری: کارشناسان مرکز اطلاع رسانی دارو و سموم

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - معاونت غذا و دارو

شماره تلفن: ۶۲۱۴۱۹۱ - ۰۳۵۱

<http://www.ssu.ac.ir>

E.mail:yazd_fdo@ssu.ac.ir

فهرست مطالب:

شماره صفحه	موضوع
۳	درمان اختلالات پیگمانتاسیون پوستی
۳	ملاسما
۳	Senile یا Lentigo آفتابی یا
۴	Post Inflammatory Hyperpigmentation
۴	freckle یا کک و مک
۴	Oder Eye Circles
۴	Hypopigmenting عوامل
۴	Tyrosinase inhibitor
۴	هیدروکینون (Hydroquinone)
۶	Mequinol
۶	Arbutin

۶	Kojic acid
۶	Licorice (شیرین بیان):
۶	Paper Mulberry (برگ شاه توت)
۷	ویتامین E
۷	Melanocyte Cytotoxic Agents
۷	Azelaic Acid
۷	آلفا هیدروکسی اسیدها و بتا هیدروکسی اسیدها
۷	Resorcinol
۷	ویتامین C
۷	Soy
۸	ترتینوئین
۸	(MBEH/Benoquin/monobenzone) Monobenzyl Ether of Hydroquinone
۸	Adapalene
۸	N-Acetyl -4-S Cysteaminyl Phenol
۸	استروئیدها
۹	لیزر
۹	سؤالات برگزیده
۱۱	References
۱۳	فرم ثبت نام

درمان اختلالات پیگمانتاسیون پوستی

رنگ پوست نتیجه انتقال ملانین تولید شده توسط ملانوسیت ها به کراتینوسیت های اپیدرم می باشد. در پوست تیره ملانوسیت ها، ملانین بیشتری تولید کرده و ملانوزومهای حاوی ملانین درشت تر و بیشتری هستند و تخریب آنها آهسته تر از پوست روشن می باشد.

تولید ملانین در اثر هیدروکسیلاسیون تیروزین به ۳ و ۴ دی هیدروکسی فینل آلانین (DOPA) توسط آنزیم تیروزیناز بوده که خود تبدیل به دوپاکینون شده و سرانجام به ملانین تبدیل می گردد. ملانین به دو شکل یوملانین (Eumelanin) و فنوملانین (Pheomelanin) می باشد و بعد از ملانوزومها به کراتینوسیت های اپیدرم انتقال می یابد.

در هنگام تماس با آفتاب ملانوزن افزایش یافته که یک مکانیسم دفاعی برای جلوگیری از آسیب پوست می باشد. معمولاً اختلالات پیگمانتاسیون به عنوان مسائل زیبایی در نظر گرفته می شوند. شایعترین این اختلالات عبارتند از:

۱- ملاسما:

بیشتر در زنان در سنین باروری دیده می شود. عوامل مطرح شده در ایجاد آن شامل استعداد ژنتیکی، نور، آفتاب، حاملگی، مصرف قرصهای ضد بارداری، داروها مثل فنل تونین، هیدائتونین، ایمی پرامین، عوامل اندوکراین مثل هیپرتیروئیدی و در یک سوم موارد ایدیوپاتیک می باشد که بیشتر در مردها دیده می شود. ملانوسیت ها برای استروژن رسپتور داشته و در نتیجه در حاملگی و مصرف OCP، تحریک شده و افزایش ملانوزن داریم. قبل از درمان بهتر است ابتدا با لامپ وود، تست شوند، که به سه نوع اپیدرمال، درمال و mixed تقسیم می شود که پاسخ به درمان در نوع اپیدرمال عالی، در نوع mixed، خوب و در نوع درمال، بد می باشد. متأسفانه بعد از ابتلاء به بیماری شانس عود مجدد بسیار بالا می باشد. ملاسما سه نوع الگوی بالینی دارد که عبارتند از

Mandibular و Malar، Centofacial

۲- Lentigo آفتابی یا Senile:

بیشتر در افراد مسن و در تماس مزمن با آفتاب در نواحی باز بدن و در کسانی که tanning (حمام آفتاب جهت برنزه کردن پوست) میکنند، دیده می شود.

۳- Post Inflammatory Hyperpigmentation:

بدنبال آسیب پوست افزایش سنتز ملانین داریم.

۴- freckle یا کک و مک:

بیماری اتوزومال غالب است که معمولاً بین ۷-۵ سالگی ظاهر شده و بیشتر در افراد با پوست روشن و موهای بلوند دیده میشود. در ضایعات فرکل ملانوسیت کمتر از پوست اطراف بوده اما ملانوسیت های موجود بزرگتر بوده و ملانین بیشتری تولید می کنند. این ضایعه در تابستان پر رنگ تر و در زمستان کم رنگ تر می شود (برخلاف lentigo که ثابت است).

۵- Oder Eye Circles

علت دقیق حلقه های سیاه دور چشم نامشخص است، ولی اغلب موارد زمینه ژنتیکی وجود دارد. ترکیبات و داروهای زیادی برای درمان این پیگمانتاسیون ها وجود دارد، اما متأسفانه برای حصول نتیجه مطلوب، اغلب باید برای ماهها استفاده شوند. عمدتاً سه روش درمانی وجود دارد:

۱- Hypopigmenting Agents**۲- Chemical Peeling****۳- Laser****عوامل Hypopigmenting:**

این عوامل بر حسب مکانیسم به چند دسته تقسیم می شوند:

۱- Tyrosinase inhibitor**هیدروکینون (Hydroquinone):**

در بسیاری از ترکیبات مشتق شده از گیاهان از جمله سبزیها، میوه ها، حبوبات، قهوه، چای، آجرو و شراب وجود دارد و اثرات سایتوتوکسیک برملانوسیت ها اعمال می کند. تا ۹۰٪ فعالیت تیروزیناز را کاهش داده و باعث کاهش سنتز ملانین می گردد. همچنین باعث مهار تشکیل ملانوزوم ها و یا افزایش تخریب آنها گردیده و نیز باعث مهار

سنتر RNA یا DNA ملانوسیت ها میگردد. فقط سلول های فعال تیروزیناز بوسیله این دارو تحت تاثیر قرار می گیرند و تیروزیناز فعال فقط در ملانوسیت های اپیدرم یافت شده و بنابراین ملانین درمال مقاوم به هیدروکینون می باشد. بسیاری از اوقات با دیگر ترکیبات مثل ترتینوئین و اسید گلیکولیک مخلوط می شود تا باعث افزایش قدرت اثر آن شوند. معمولاً بعد از مدتی هیدروکینون موجود در ظرف، اکسیده شده و اثر آن از بین می رود. ترکیباتی که حاوی هیدروکینون بوده و تغییر رنگ قهوه ای داده اند، غیر مؤثر می باشند.

عوارض آن شامل درماتیت تماسی آلرژیک و تحریکی بوده و برای همین توصیه می گردد تا ابتدا در ناحیه کوچکی از پوست تست گردد. گاهی می توان با مقداری استروئید ضعیف مخلوط کرده و اثرات تحریکی آن را از بین برد. اثرات جانبی دیگر شامل هیپرپیگمانتاسیون غیر قابل برگشت تحت عنوان Ochronosis میباشد که بیشتر در غلظت های بالای ۴٪ و در مصرف طولانی مدت و در افراد تیره پوست دیده می شود که به صورت ماکولهای سیاه آبی بدون علامت، در نواحی که هیدروکینون استفاده شده است، می باشد. این عارضه دائمی بوده و برگشت ناپذیر است. عارضه دیگر آن Colloid milium میباشد که بصورت پاپولهای هم رنگ شفاف پوست حاوی ماده ژلاتینی که یک نوع اختلال بافت همبند بوده، ظاهر می گردد. عوارض دیگر شامل پیگمانتاسیون چشم و آسیب قرنیه می باشد.

بنابراین در صورتیکه با غلظت های خیلی بالا استفاده نگردد و بصورت سیکل های ۴ ماهه مورد استفاده قرار گیرد داروی امنی می باشد.

هیدروکینون به سرعت اکسید شده و قدرت خود را از دست می دهد. بنابراین باید آنتی اکسیدانها مثل اسید آسکوربیک یا سدیم تری سولفات به آن اضافه گردند و ظرف ۳۰ روز استفاده شده و در دمای بین ۲ تا ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شوند. اثربخشی هیدروکینون بستگی به غلظت پایه و پایداری شیمیایی محصول نهایی دارد. بهترین پایه برای آن اتانول یا پروپیلین گلیکول یا یک ژل با ۱۰٪ AHA و یا هیدروفیلیک می باشد.

هیدروکینون ۲٪ اغلب بدون اثر و فقط برای درمان نگهدارنده استفاده می گردد. غلظت ۳ تا ۵٪ یک ترکیب درمانی خوب و غلظت ۵ تا ۱۰٪ بسیار مؤثر اما تحریک کننده است.

:Mequinol

این دارو توسط FDA برای درمان هیپرپیگمانتاسیون با غلظت ۲٪ مورد تأیید قرار گرفته است. مکانیسم دقیق آن نامشخص بوده ولی باعث مهار رقابتی پیش سازهای ملانین می شود. همانند هیدروکینون اثرات سایتوتوکسیک روی ملانوسیت ها ندارد، اما باید با ترکیبات دیگر که باعث افزایش نفوذ آن می گردند، استفاده شود.

:Arbutin

بطور طبیعی در برگ درخت گلابی و بعضی گیاهان خاص وجود دارد و مکانیسم آن مهار برگشت پذیر فعالیت تیروزیناز می باشد. همچنین به عنوان آنتی اکسیداتیو برای هیدروکینون استفاده می گردد.

:Kojic acid

این ماده متابولیت حاصل از بسیاری گونه های آسپرژیلوس، Acetobacter و پنی سیلیوم است. بطور گسترده برای افزودن به غذا جهت جلوگیری از Browning آنزیماتیک استفاده میگردد. همچنین جهت زود قرمز شدن توت فرنگی نارس نیز استفاده می شود.

مکانیسم اثر آن مهار فعالیت تیروزیناز (که عمدتاً توسط شلات کردن مس اتفاق می افتد) می باشد. از عوارض آن آلرژی تماسی است و معمولاً با غلظت ۱٪ استفاده می گردد. تشنج با نوع تزریقی آن دیده شده است. اما نوع خوراکی آن در غذاها امن است.

Licorice (شیرین بیان):

Glabridin ترکیب عمده ریشه شیرین بیان بوده که باعث مهار فعالیت تیروزیناز می گردد.

Paper Mulberry (برگ شاه توت):

این ماده به عنوان Broussonetia papiifera نیز شناخته می شود و در درختان Ornamental deciduow آسیای شرقی وجود دارد، ولی مطالعات بالینی برای اثرات آن در ضایعات پیگمانته انجام نشده است.

ویتامین E:

در مطالعات نوع خوراکی ویتامین ای برای درمان هیپرپیگمانتاسیون صورت بخصوص در ترکیب با ویتامین C مؤثر بوده است و بعضی مطالعات اثرات آن را قویتر از آربوتین و کوژیک اسید ذکر کرده اند.

۲- Melanocyte Cytotoxic Agents:**:Azelaic Acid**

مکانیسم سیتوتوکسیک و آنتی پرولیفراتیو روی ملانوسیت های فعال دارد و نشان داده شده که حداقل به اندازه هیدروکینون مؤثر است. این دارو به خوبی تحمل شده و اثرات جانبی آن محدود به تحریک پوستی خفیف می باشد و یک ترکیب جایگزین عالی برای کسانی است که نمی توانند هیدروکینون را تحمل کنند.

۳- دیگر عوامل:**آلفا هیدروکسی اسید و بتا هیدروکسی اسیدها:**

این ترکیبات بیشتر برای لایه برداری (peeling) استفاده می شود. این ترکیبات در اپیدرم باعث کاهش چسبندگی کورئوسیت ها شده در نتیجه باعث افزایش دسکواماسیون یا پوسته ریزی کراتینوسیت های حاوی پیگمان و افزایش ترن اور (Turn over) کراتینوسیت ها با کوتاه کردن سیکل سلولی می گردد.

:Resorcinol

یک ترکیب باکتریسیدال و قابل حل در الکل، آب و اتر بوده و برای درمان ملاسما، آکنه، فریکل و پوست آسیب دیده ناشی از آفتاب استفاده میشود. این ترکیب نباید در حاملگی و پوستهای تیره استفاده گردد. از عوارض جانبی آن درماتیت تماسی می باشد.

ویتامین C:

آسکوربیک اسید در سبزیجات، برگ سبز و میوه مرکبات یافت می شود. علاوه بر اثر کاهش پیگمان، اثر آنتی اکسیدان و تحریک سنتز کلاژن هم دارد.

Soy: سویا باعث تنظیم هضم ملانوزومها توسط کراتینوسیت ها و در نتیجه کاهش پیگمان شده و همچنین اثرات آنتی اکسیدانی در جلوگیری از ایجاد سرطانها دارد.

ترتینوئین:

مکانیسم دقیق اثر آن نامشخص است. اما مطالعات در حیوانات نشان داده اند که باعث مهار فعالیت تیروزیناز و در نتیجه کاهش ملانوزوم می شود. مکانیسم دیگر آن از دست دادن سریع پیگمان از طریق افزایش Epidermopoeisis و افزایش نفوذ هیدروکینون و جلوگیری از اکسیداسیون آن می باشد. از عوارض آن تحریک پذیری پوست می باشد.

(MBEH/Benoquin/monobenzone) Monobenzyl Ether of Hydroquinone

باعث تخریب دائم ملانوسیت ها و دپیگمانتاسیون دائم می گردد. این ترکیب برای دپیگمانتاسیون پیگمانهای باقیمانده در بیماران Vitiligo که بیش از ۵۰٪ بدن درگیر می باشد، به مدت ۹ تا ۱۲ ماه و تا حصول نتیجه استفاده می گردد.

:Adapalene

این دارو از دسته رتینوئیدها بوده و با همان مکانیسم اثر می کند ولی نسبت به ترتینوئین اثر تحریک پذیری کمتری ایجاد می کند.

:N-Acetyl-4-S Cysteaminy Phenol

نسبت به هیدروکینون کمتر محرک بوده و برای ملانوسیت ها اختصاصی می باشد.

استروئیدها:

باعث مهار تولید ملانین از ملانوسیت ها می شوند. همچنین در ترکیبات، اثر تحریکی دیگر مواد مورد استفاده را کاهش می دهند.

Chemical Peeling و لایه برداری شیمیایی:

بیشتر در مورد تیپ های پوستی روشن بصورت سطحی و گاهی نیمه عمقی انجام می گردد. مواد مورد استفاده بطور معمول اسید گلیکولیک، ۵۰ تا ۷۰ درصد و یا محلول جسنر که ترکیبی از اسید سالیسیلیک، اسیدلاکتیک و

رزورسینول است و همچنین تری کلرواستیک اسید (TCA) ۲۵ تا ۳۵ درصد می باشد که می توان بصورت جداگانه یا حتی ترکیبی، بصورت مکرر با فواصل چند هفته یک بار انجام داد که بعد از آن احتیاج به درمان نگهدارنده با کرم های روشن کننده دارد. در صورتیکه برای افراد تیره پوست انجام شود، خطر Post Peeling Hyperpigmentation را دارد.

Laser:

لیزر مورد استفاده، لیزرهای Q Switched هستند ولی متأسفانه پاسخ ها رضایت بخش نیستند و حتی باعث بدتر شدن ضایعات ملاسما و (Post Inflammatory Pigmentation) PIP می شوند اما برای Lentigo و بخصوص فرکل در صورتیکه پوست روشن داشته باشند، مناسب بوده اما شانس عود به ویژه در فرکل وجود داشته و احتیاج به جلسات متعدد درمان دارد.

سوالات برگزیده:

- ۱- در مورد ملاسما کدام عبارت صحیح است ؟
 - (الف) موارد ایدیوپاتیک بیشتر در زنان مشاهده می گردد
 - (ب) انواع بالینی درمال بهتر از همه به درمان جواب می دهد
 - (ج) بیشتر در زنان مسن و میانسال دیده می شود
 - (د) شانس عود مجدد بعد از درمان بالا می باشد
- ۲- در مورد فرکل یا کک مک کدام عبارت درست می باشد؟
 - (الف) یک بیماری اتوزومال مغلوب بوده و معمولاً در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی ظاهر می شود
 - (ب) در ضایعات فرکل، ملاسوسیت بیشتر از پوست اطراف می باشد
 - (ج) بیشتر در افراد با پوست تیره دیده می شود
 - (د) برخلاف Lentigo در تابستان پررنگ تر و در زمستان کم رنگ تر می شود
- ۳- کدام داروی زیر با مکانیسم مهار تیروزیناز عمل نمی کند؟
 - (الف) هیدروکینون (ب) آزلائیک اسید (ج) آربوتین (د) کوژیک اسید

۴- Ochronosis عارضه کدام دارو می باشد؟

الف) هیدروکینون (ب) ترتینوئین (ج) آربوتین (د) رزورسینول

۵- مناسبترین غلظت درمانی برای هیدروکینون کدام است؟

الف) ۲٪ (ب) ۵-۳٪ (ج) ۱۰-۵٪ (د) بالای ۱۰٪

۶- مکانیسم کدام دارو مهار مناسب تیروزیناز توسط شلات کردن مس می باشد؟

الف) آربوتین (ب) آداپالن (ج) رزورسینول (د) کوژیک اسید

۷- کدام دارو بهترین جایگزین برای کسانی است که نمی توانند هیدروکینون را تحمل کنند؟

الف) آزلائیک اسید (ب) کوژیک اسید (ج) آلفاهیدروکسی اسید ها (د) Licorice

۸- مکانیسم اثر هیدروکسی اسید ها کدام است؟

الف) کاهش چسبندگی کورنئوسیت ها در اپیدرم

(ب) افزایش ترن اور کراتینوسیت ها و افزایش دسکواماسیون کراتینوسیت های حاوی پیگمان

(ج) مهار فعالیت تیروزیناز

(د) الف و ب

۹- کدام ترکیب علاوه بر کاهش پیگمان، باکتریسیدال نیز می باشد ؟

الف) رزورسینول (ب) سویا (ج) آزلائیک اسید (د) آداپالن

۱۰- کدام ترکیب برای دپیگمانتاسیون دائمی بیماران مبتلا به Vitiligo مورد استفاده قرار می گیرد؟

الف) آداپالن (ب) β هیدروکسی اسید ها (ج) آربوتین (د) مونوبنز

۱۱- کدام گزینه در مورد سنتز و انتقال ملانین صحیح نمی باشد:

الف) رنگ پوست نتیجه انتقال ملانین تولید شده توسط ملانوسیت ها به کراتینوسیت های اپیدرم می باشد

(ب) در پوست های تیره ملانوسیت ها، ملانین بیشتری تولید کرده ولی تخریب آنها سریعتر از پوست های روشن

است.

(ج) در هنگام مواجهه با آفتاب افزایش ملانوژنز وجود دارد

(د) ملانین به دو فرم یوملنین و فتوملنین وجود دارد

۱۲- در مورد هیدروکینون کدام گزینه صحیح است؟

(الف) باعث مهار تشکیل ملانوزوم ها و یا افزایش تخریب آنها می شود

(ب) باعث مهار سنتز RNA یا DNA ملانوسیت ها می گردد

(ج) تا ۹۰٪ فعالیت تیروزیناز را کاهش می دهد

(د) همه موارد

۱۳- کدام گزینه نادرست است؟

(الف) Mequinol باعث مهار رقابتی تیروزیناز می گردد

(ب) آربوتین به عنوان آنتی اکسیداتیو هیدروکینون عمل می کند

(ج) نوع خوراکی ویتامین E همراه با ویتامین C در درمان ضایعات پیگمانته مؤثر بوده است

(د) مکانیسم شیرین بیان اثر سایتوتوکسیک روی ملانوسیت ها می باشد

۱۴- کدام ترکیب را در حاملگی نباید استفاده نمود؟

(الف) هیدروکینون (ب) ترتینوین (ج) رزورسینول (د) آداپالن

۱۵- کدام گزینه صحیح می باشد؟

(الف) لایه برداری شیمیایی بیشتر در موارد پوست های تیره مقاوم به درمان استفاده می گردد

(ب) بعد از Peeling احتیاج به درمان نگهدارنده نمی باشد

(ج) غلظت مناسب TCA برای لایه برداری، ۵۰ تا ۷۰ درصد می باشد

(د) لیزر برای ضایعات پیگمانته مثل ملاسما و PIP، باعث بدتر شدن آنها می گردد

References:

- 1/ Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, Second Edition 2004
- 2/ Cosmetic Dermatology, principle practice, 2002
- 3/ Manual of Dermatologic Therapeutics, Seventh Edition, 2007
- 4/ Atlas Of Cosmetic Surgery, 2002
- 5/ Treatment of skin Disease, Comprehensive Therapeutics Strategies, second Edition, 2006

بسمه تعالی
 جمهوری اسلامی ایران
 وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
 معاونت آموزشی - دفتر بازآموزی جامعه پزشکی
 درخواست ثبت نام

عنوان خودآموزی: نشریه DRUG INFORMATION (شماره عنوان:)

محل برگزاری: مرکز اطلاع رسانی دارو و سموم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۳- نام خانوادگی:	۴- نام:	۱۱- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی: ل ل ل ل ل
۵- شماره شناسنامه:	۶- صادره از:	۱۲- شهرستان محل فعالیت:
۷- جنس:	۱- مرد ل ۲- زن ل	۱۳- آدرس پستی (فقط در صورت تغییر آدرس نسبت به شماره قبلی، این قسمت را تکمیل فرمایید):
۸- تاریخ تولد)	ل ل ل ل ل	کد پستی: ل ل ل ل ل
۹- شماره نظام پزشکی:	ل ل ل ل ل ل ل ل ل	۱۴- تلفن:
۱۰- مدرک و رشته تحصیلی:	۱- فوق لیسانس در رشته:	۱۵- شماره اشتراک:
	۲- دکترای در رشته:	۱۶- مهر و امضاء متقاضی:
	۳- تخصص در رشته:	۱۷- تاریخ:
	۴- فوق تخصص در رشته:	۱۸- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:
	۵- دکترای (Ph.D) در رشته:	
	۶- سایر مدارک:	

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

۱۹- کد برنامه: ۱۳۰ ۰ ۰ ۰ ۱ ۰ ۵	۲۰- کد محل برگزاری: ۱ ۱ ۱ ۳ ۳
۲۱- امتیاز: ل ل ل ل	۲۲- تاریخ شروع:
۲۳- تاریخ خاتمه (لغایت):	۲۴- شماره گواهینامه:
۲۵- تاریخ صدور:	

پاسخنامه

	۲۰	۱۹	۱۸	۱۷	۱۶	۱۵	۱۴	۱۳	۱۲	۱۱	۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	
الف																					
ب																					
ج																					
د																					

نمره به درصد