الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

معالجة الكلف بالتقشير بحمض اللبن 88% بالمقارنة مع حمض الصفصاف 30%، دراسة على نصفي الوجه.

بحث علميّ أُعدِّ لنيل شهادة الدّراسات العليا في الأمراض الجلديّة والمنقولة بالجنس

إعداد:

د. نور محمد خليل

إشراف:

م.د. سوزان قطيني

2025م

شكر

إلى الذين مدوا أكفهم وقلوبهم جسراً كي أعبر نحو النجاح: أبي وأمي وأخي

كل الشكر لا يكفي وكل الكلمات تعجز عن وصف امتناني لكم

أبي كنت السند والأمان وأمي كنت النور والدعاء الصادق، وأخي كنت الرفيق والظهر في كل المواقف. بوجودكم أنا اقوى، وبحبكم أنا أغنى، أسئل الله يحفظكم لي ويديمكم نعمة في حياتي لا تزول.

إلى الذين كان وجودهم دوماً رقيق النسمة، طيب الحضور: أصدقائي.

إلى أساتذة مشفى الأمراض الجلدية في جامعة دمشق، الذين لم يبخلوا يوماً بالمعلومة والتدريب، وكانوا خيرة الأساتذة، ونعم المعلمين، أخص بالذكر منهم الأستاذة الدكتورة سوزان قطيني لتفضلها بالإشراف على هذا البحث. أتقدم إليك بخالص الشكر وعظيم الامتنان على مواقفك النبيلة ودعمك اللامحدود، شكراً لك من القلب، شكراً لانك كنت أكثر من مجرد معلمة.. كنت أماً في حضورك، واماناً في كلماتك، ودافعاً لي لأن أكون أفضل دائماً، أسئل الله ان يوفقك ويسدد خطاك دائماً، سيبقى امتنان قلبي لك حاضراً ما حييت.

تصريح خطي:

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما ينتج عن هذا البحث هو ملكية فكريةٌ ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث، أو أيّ جزء منه نصّاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اقتبس من عمل علمي آخر، أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

د. نور خليل

الفهرس

الملخص	1
الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث	3
1-المقدمة	3
2-هدف البحث	3
3-السؤال البحثي	3
4-الفرضية البحثية	4
5-أهمية البحث	4
6- محدوديات البحث	4
7-الدراسات المرجعية	5
الجزء الأول: أدبيات البحث	6
الفصل الأول: الكلف	6
1-مقدمة	6
2-الآلية الإمراضية	6
3-المظاهر السريرية	9
4-الكلف عند الرجال	12
5-تأثير الكلف على نوعية الحياة	13
6-التشريح المرضي	13
7-قياس شدة الكلف	16
8-التشخيص	18
9-التشخيص التفريقي	20

10-التدبير	21
-الفصل الثاني: التقشير الكيميائي	36
1-مقدمة	36
2-العوامل المستخدمة في التقشير الكيميائي للكلف	37
3-لمحة عن مركبات التقشير الكيميائي المستخدمة في التقشير الكيميائي للكلف	37
أولاً: حمض الخل ثلاثي الكلور	38
ثانياً: حمض الرتنوئيك	38
ثالثاً: حمض الغليكوليك	39
رابعاً: حمض الماندليك	40
خامساً: حمض اللبن (اللاكتيك)	40
سادساً: حمض الصفصاف (الساليسيليك)	43
الجزء الثاني: منهجية البحث	47
الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد	47
أدوات البحث	47
معايير الدخول، معايير الاستبعاد	48
متابعة المرضى	49
تقييم الاستجابة على العلاج	50
الاعتبارات الأخلاقية	50
الموافقة المستنيرة	51
تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة.	54
الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية	57
أولاً: الدراسة الوصفية	57
1- وصف العينة حسب الجنس	57
2- وصف العينة حسب العمر	57
3- وصف العينة حسب مدة ظهور الآفات	58
4-وصف العينة وفقاً للنمط اللوني حسب فيتزباتريك	58
5- وصف العيّنة وفقاً للدرجة اللونية للكلف عند أول زيارة حسب مقياس L’oreal skin tone scale	59
6-وصف العيّنة وفقاً لنمط الكلف عند أول زيارة بعد الفحص بمصباح وود	60

7-وصف العيّنة حسب قيمة مشعر MASI قبل العلاج في كلا الجهتين	61
ثانياً نتائج الدراسة	61
1-دراسة التغير في مشعر MASI بعد الجلسة الثالثة (بعد 6 أسابيع من بدء العلاج) بين الجهتين	61
2-دراسة التغير في مشعر MASI بعد الجلسة السادسة (12 أسبوعاً من العلاج) بين الجهتين	62
3-دراسة التغير في مقياس لون البشرة للوريال:L'Oreal Skin Tone Scale	63
4-دراسة النسبة المئوية لدرجة رضا المريض	64
5- دراسة الآثار الجانبية	64
6-دراسة العلاقة بين العمر والآثار الجانبية	65
7-دراسة العلاقة بين العمل والآثار الجانبية	68
8-دراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والعمر وفقاً للعلاجين	70
9-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% ومدة الإصابة وفقاً للعلاجين	71
10-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% وقيمة مشعر MASI قبل العلاج	72
11-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% ونمط الكلف	74
12-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% والنمط اللوني للجلد حسب فيتزباتريك	75
13-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% والعمل (داخل المنزل/خارج المنزل)	76
14-المتابعة وتقييم النكس	77
الفصل الثالث: مناقشة النتائج	79
المقارنة مع الدراسات العالمية	80
صور بعض مرضى الدراسة	85
الخاتمة	90
الخلاصة والتوصيات	91
المراجع	92

فهرس الجداول

الجدول رقم (1): العوامل الموضعية المستخدمة في علاج الكلف	35
الجدول رقم (2): الليزرات ومنابع الضوء المستخدمة لعلاج الكلف	35
الجدول رقم (3): المقشرات الكيميائية المستخدمة في تدبير الكلف وآلية تأثير كل منها	37
الجدول رقم (4): التراكيز المختلفة المستخدمة من حمض الصفصاف واستخداماتها	44
الجدول رقم (5): مضادات استخدام حمض الصفصاف	44
الجدول رقم (6): الآثار الجانبية لحمض الصفصاف	45
الجدول رقم (7): استمارة مرضى الدراسة- المعلومات الشخصية	55
الجدول رقم (8): التغير في مشعر: MASI	55
الجدول رقم (9): توثيق الآثار الجانبية	55
الجدول رقم (10): تقييم رضا المريض	56
الجدول رقم (11): التغير في الدرجة اللونية للكلف حسب سلم l'Oreal	56
الجدول رقم (12): المتوسط والانحراف المعياري لمرضى الدراسة حسب العمر	57
الجدول رقم (13): المتوسط والانحراف المعياري لمدة ظهور الآفات لدى مرضى الدراسة	58
الجدول رقم (14): التوزع التكراري والنسبي لدرجات اللون حسبL'Oreal skin tone scale	60
الجدول رقم (15): التوزع التكراري والنسب المئوية للمرضى حسب نمط الكلف	60
الجدول رقم (16): المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI قبل العلاج	61
الجدول رقم (17): المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI بعد 6 أسابيع من العلاج	61
الجدول رقم (18): المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من العلاج	62
الجدول رقم (19): تغير المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI قبل وبعد العلاج	63

الجدول رقم (20): مقدار التناقص في مشعر MASI كنسبة مئوية بعد 6 أسابيع وبعد 12 أسبوعاً من العلاج	63
الجدول رقم (21): التوزع التكراري والنسبي لمقدار التناقص في درجة لون الكلف حسب مقياس لوريال للون الجلد	64
الجدول رقم (22): التوزع التكراري والنسبي لدرجة رضا المريض وفقاً للعلاجين	64
الجدول رقم (23): التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية وفقاً لنوعي العلاج	65
الجدول رقم (24): التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية بين الفئات العمرية بالنسبة لنوعي العلاج	67
الجدول رقم (25): التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية حسب العمل بالنسبة لنوعي العلاج	69
الجدول رقم (26): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين العمر وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج	71
الجدول رقم (27): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين مدة الإصابة وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج	72
الجدول رقم (28): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين قيمة MASI قبل العلاج، وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج	73
الجدول رقم (29): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين نمط الكلف وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج	74
الجدول رقم (30): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين النمط اللوني للجلد وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج	75
الجدول رقم (31): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين العمل وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج	77
الجدول رقم (32): التوزع التكراري والنسبي للنكس وفقاً لنوعي العلاج	78

فهرس الصور

الصورة رقم (1): أنماط مختلفة من الكلف وفرط التصبغ الشبيه بالكلف	10
الصورة رقم (2): الليزرات ومنابع الضوء المستخدمة لعلاج الكلف.	11
الصورة رقم (3): أنماط الكلف في الوجه	11
الصورة رقم (4): النمط الفكي السفلي من الكلف	12
الصورة رقم (5): مقطع نسيجي ملون بال H&E يبين زيادة الميلانين في البشرة.	14
الصورة رقم (6): توضح التبدلات التّشريحيّة المرضيّة في الأدمة في الكلف	15
الصورة رقم (7): التبدلات التشريحيّة المرضيّة في الأدمة في الكلف بتلوينH&E	15
الصورة رقم (8): بيانات حساب مشعرMASI	16
الصورة رقم (9): مشعر MASI المعدل	17
الصورة رقم (10): المظهر السريري والمظهر تحت مصباح وود ومنظار الجلد للأنماط الثلاثة من الكلف	19
الصورة رقم (11): التصوير بال OTC لآفات الكلف	20
الصورة رقم (12): تمغر الجلد خارجي المنشأ	24
الصورة رقم (13): آليات تأثير حمض اللبن وخصائصه	41
الصورة رقم (14): الجهة اليمنى قبل العلاج	85
الصورة رقم (15): الجهة اليمنى بعد العلاج	85
الصورة رقم (16): الجهة اليسرى قبل العلاج	85
الصورة رقم (17): الجهة اليسرى بعد العلاج	85
الصورة رقم (18): الجهة اليسرى قبل العلاج	86
الصورة رقم (19): الجهة اليسرى بعد العلاج	86

الصورة رقم (20): الجهة اليمنى قبل العلاج	86
الصورة رقم (21): الجهة اليمنى بعد العلاج	86
الصورة رقم (22): قبل العلاج	87
الصورة رقم (23): بعد العلاج	87
الصورة رقم (24): الجهة اليمنى قبل العلاج	88
الصورة رقم (25): الجهة اليمنى بعد العلاج	88
الصورة رقم (26): الجهة اليسرى قبل العلاج	88
الصورة رقم (27): الجهة اليسرى بعد العلاج	88
الصورة رقم (28): استخدام L'Oreal skin tone scale في تحديد الدرجة اللونية للكلف	89
الصورة رقم (29): استخدام L'Oreal skin tone scale في تحديد الدرجة اللونية للكلف	89

فهرس المخططات البيانية

المخطط البياني (1): توزع المشاركين حسب الجنس	57
المخطط البياني (2): توزع النسبة المئوية للمرضى وفقاً للنمط اللوني حسب فيتزباتريك.	58
المخطط البياني (3): التوزع التكراري لدرجات لون الكلف حسب مقياس L'real skin tone scale	59

الاختصارات:

MASI	**Melasma Area and Severity Index**
UVB	**Ultra Violet Radiation B**
UVA	**Ultra Violet Radiation A**
MCR	**MelanoCortin Receptor**
SCF	**Stem Cell Factor**
MSGF	**Mast Cell Growth Factor**
MSH	**Melanin Stimulating Hormone**
ER	**Estrogen Receptor**
FSH	**Follicular Stimulating hormone**
MITF	**Microphthalmia Associated Transcription Factor**
GM-CSF	**Geanulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor**
TGF-β	**Transorming Growth Factor- Beta**
VEGF	**VasoEpithelial Growth Factor**
Wnt	**Wingless- related intergration site**
DLQI	**Dermatology Life Quality Index**
MMTs	**Matrix Metallproteinases**
mMASI	**Modified Melasma Area and Severity Index**
MSI	**Melasma Severity Index**
MSS	**Melasma Sevefrity Scale**
SHI	**Skin Hyperpigmentation Index**
OTC	**Optical Coherece Tomography**
LH	**Luteinizing Hormone**
ACTH	**Adrenocorticotropic Hormone**
VEGF	**Vascular Endothelial Growth Factor**
NADH	**Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen**

NADPH	**Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen**
TRPV3	**Transient Receptor Potential cation channel, subfamily V, member 3.**

الملخّص

المقدمة: يعد الكلف اضطراباً مُكتسباً شائعاً، يتميز بفرط تملن موضع في الجلد على المناطق المعرضة للضياء، ويتظاهر على شكل بقع ولطخ متناظرة مفرِطَة التصبغ، ذات حواف غير منتظمة.[1]

هو أكثر شيوعاً لدى النساء اليافعات إلى متوسطات العمر، ومن العوامل المفاقمة للكلف التعرّض للشمس، والحمل، ومانعات الحمل الفموية [2]، بالإضافة إلى أمراض الدرق المناعية الذاتية، وبعض الأدوية مثل الأدوية السّامة ضيائياً، ومضادات الاختلاج [3][4]

أشيع مناطق الإصابة هي الخدين، الشّفة العُلويّة، الذقن، والجبهة، ولكن من الممكن إصابة مناطق أخرى.[5]

يصيب الكلف كل الأعراق، ولكنّه أشيع عند ذوي النمط اللوني IV-VI حسب تصنيف فيتزباتريك [6-9].

يوجد ثلاثة أنماطٍ للكلف حسب التوزع يمكن تمييزُها سريريّاً: الوجهي المركزي، الوجني، الفكي السفلي. [10]

يوجد ثلاثة أنماط للكلف يمكن تمييزها بالاعتماد على الفحص بمصباح وود: البشروي، الأدمي، البشرويّ الأدميّ (المختلط).[8].

هدف البحث: مقارنة فعاليّة التقشير الكيميائي بواسطة حمض الصّفصاف بتركيز 30%، بفعاليّة التّقشير الكيميائي بواسطة حمض اللبن بتركيز 88% في معالجة الكلف، وتحديد الآثار الجانبيّة الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل المرضى لكل منهما.

طرق البحث: دراسة تجريبية سريرية مقارنة أحاديّة التعمية، شملت واحداً وثلاثين مريضاً، ذكران بنسبة (6.451%)، و29 أنثى بنسبة (93.548%)، وبمتوسط عمر34.87 سنة، تم علاج الكلف لديهم عن طريق قسم الوجه إلى نصفين:

تم علاج الجهة اليمنى بحمض الصفصاف بتركيز 30%، والجهة اليسرى بحمض اللبن بتركيز88%.

مدة الدراسة: 3 أشهر بمعدل جلسة كل أسبوعين ل 6 جلسات، أو حتى شفاء جميع الآفات، بالإضافة إلى زيارات شهرية لمدة ثلاثة أشهر بعد الانتهاء من العلاج لتقييم النكس.

النتائج: كانت النسبة المئوية لتحسن MASI بعد 12 أسبوعاً من العلاج (49.25%) في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف، و(55.818%) في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن، دون وجود فارق هام بين العلاجين.

حصل النكس عند (12.903%) من المرضى في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف، و(16.129%) من المرضى في الجهة المعالجة بحمض اللبن، من دون وجود فارق إحصائي هام بين الجهتين.

كانت التأثيرات الجانبية المسجلة في دراستنا خفيفة، ومتحملة عموماً من قبل المرضى.

الاستنتاج: يعد كل من حمض اللبن وحمض الصفصاف من العلاجات البديلة الفعالة لتدبير الكلف، مع مجال أمان واسع ومعدل نكس منخفض.

الكلمات المفتاحية: الكلف، حمض اللبن، حمض الصفصاف، التقشير الكيميائي.

الجزء التمهيديّ: الإطار العام للبحث

1- المقدّمة Introduction:

يعد الكلف اضطراباً مكتسباً شائعاً، يتميز بفرط تملن موضع في الجلد على المناطق المعرضة للضياء، ويتظاهر على شكل بقع ولطخ متناظرة مفرطة التصبغ، ذات حواف غير منتظمة. [1]

هو أكثر شيوعاً لدى النساء اليافعات إلى متوسطات العمر، ومن العوامل المفاقمة للكلف التعرض للشمس، والحمل، ومانعات الحمل الفموية [2]، بالإضافة إلى أمراض الدرق المناعية الذاتية، وبعض الأدوية مثل الأدوية السامة ضيائيّاً ومضادّات الاختلاج [3][4]

أشيع مناطق الإصابة هي الخدين، الشفة العلوية، الذقن، والجبهة، ولكن من الممكن إصابة مناطق أخرى.[5]

يصيب الكلف كل الأعراق، ولكنه أشيع عند ذوي النمط اللوني IV-VI حسب تصنيف فيتزباتريك [6-9].

بالنسبة للآلية الإمراضية للكلف، فإنها غير محددة بشكل كامل، ومن المفترض أن العوامل الوراثية، التعرض للأشعة فوق البنفسجية وغيرها من العوامل، تحفز الخلايا الميلانينية ذات النشاط الزائد في الجلد المتعرض على إنتاج كميات متزايدة من الميلانين. [11,12]

يوجد ثلاثة أنماط للكلف حسب التوزع يمكن تمييزها سريرياً: الوجهيّ المركزي، الوجني، الفكي السفلي. [10]

يوجد ثلاثة أنماط للكلف يمكن تمييزها بالاعتماد على الفحص بمصباح وود: البشروي، الأدمي، البشروي الأدمي (المختلط).[8].

2- هدف البحث Objective:

الهدف الرئيسي: مقارنة فعاليّة التقشير الكيميائي بواسطة حمض الصفصاف بتركيز 30%، بفعالية التقشير بواسطة حمض اللبن بتركيز 88% في معالجة الكلف.

الأهداف الثانوية: تحديد ومقارنة الآثار الجانبيّة الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل المرضى لكلٍّ منهما، وربط الاستجابة ببعض المتغيّرات مثل العمر، والجنس، والنّمط اللوني، وشدة الكلف حسب مقياس MASI (Melasma Area and Severity Index).

3- السؤال البحثي The Research Question:

هل يوجد فرق في الفعاليّة بين التقشير الكيميائي باستخدام حمض الصفصاف بتركيز 30%، والتقشير باستخدام حمض اللبن بتركيز88% في تدبيرالكلف؟

هل العلاج آمن ومحتمل من قبل المرضى؟

4- الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

فرضية العدم أو البطلان Null Hypothesis: لا يوجد فرق في الفعالية بين التقشير الكيميائي باستخدام حمض الصفصاف بتركيز30%، والتقشير الكيميائي باستخدام حمض اللبن بتركيز 88% في تدبير الكلف.

الفرضية البديلة Alternative Hypothesis: يوجد فرق في الفعالية بين التقشير الكيميائي باستخدام حمض الصفصاف بتركيز30%، والتقشير الكيميائي باستخدام حمض اللبن بتركيز 88% في تدبير الكلف.

5- أهمية البحث The Importance of this Research:

يعد الكلف مرضاً جلدياً شائعاً ومهماً، إذ يؤثر على المظهر الجمالي، وقد يشكل عبئاً على المريض [1]، وعلى الرغم من تنوّع العلاجات المتاحة، إلا أن معظمها يحقّق تحسّناً خفيفاً أو متوسطاً، ويبقى الشفاء الكامل صعباً، لذلك ما تزال الدّراسات تُجرى للبحث عن العلاج الأكثر فعالية وملاءمة للمرضى والعاملين الصحيين.

أثبتت المقشرات الكيميائية بما فيها حمض الصفصاف وحمض اللبن فعاليّتها وأمانها في علاج الكلف [15-13]، بالإضافة لسرعة تطبيقها وبساطته، إذ لا تحتاج معدات خاصة، كما يتم تطبيق الدواء بيد الطبيب مما ينقص الآثار الجانبية، ويوفر مطاوعة أفضل من قبل المريض مقارنة بالعلاجات التقليدية للكلف.

6- محدوديات البحث Limitations of this Research:

- الحاجة إلى عدة جلسات حتى تحقيق الشفاء أو التحسن، وفترة المتابعة الطويلة التي قد تسبب فقدان المتابعة لعدد من المرضى.
- سيتم استخدام حمض الصفصاف بتركيز30%، وحمض اللبن بتركيز88%، علماً أن الدراسات العالميّة اعتمدت تراكيزَ مختلفة من كلا المادتين، ولا يوجد دراسات واضحة تحدد علاقة التركيز بالاستجابة.
- لا يوجد دراسات تحدّد علاقة شدة الكلف المعالَج بالتركيز المطلوب من المقشر لتحقيق الاستجابة المثلى، لذلك سيتمّ تطبيق نفس التّركيز لدى جميع المرضى في كل جلسة.
- ترتبط درجة الاستجابة بمدى التزام المريض بالتعليمات ما بعد الجلسة لا سيّما الوقاية الشمسيّة، مما قد يقلّل من دقّة النّتائج.

7- الدراسات المرجعية Reference Studies:

الدراسة المرجعية لهذا البحث أجراها Salman وزملاؤه [1] في العراق عام 2020، وهي بعنوان:

Treatment of melasma with 88% lactic acid versus 30% salicylic acid peels, a split face study.

تم علاج المرضى الذين يعانون من كلف معند بواسطة التقشير الكيميائي بحمض اللبن بتركيز 88% على نصف الوجه الأيسر، وحمض الصفصاف بتركيز 30% على نصفه الأيمن، وتم إجراء جلسة كل أسبوعين لمدة ثلاثة أشهر.

وجدت هذه الدراسة أن حمض اللبن وحمض الصفصاف كلاهما فعال في علاج الكلف مع آثار جانبية خفيفة، مثل الإحساس الخفيف باللسع، والحمامى العابرة.

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: الكلف

1-مقدمة Introduction:

الكلف هو مرض جلدي شائع مكتسب موضع، يتظاهر على شكل بقع ولطخ بلون بني متدرج فاتح أو غامق، ويظهر تقريباً على نحو حصري على المناطق المعرضة للشمس، وبتوضع متناظر غالباً [1,16,17]

تشكل النساء 90% من الحالات، سيما النساء الحوامل، والموضوعات على موانع الحمل الفموية، أو اللاتي يتلقين علاجاً هرمونيّاً معيضاً [18].

يصيب كل الأعراق وأكثر شيوعاً عند النساء من أصلٍ إسباني، الشرق الأوسط، من العرق الأسود والآسيوي [2] وعند الأشخاص ذوي النمط اللوني (IV حتى VI) حسب تصنيف فيتزباتريك، الذين يعيشون في مناطق فيها تعرض عالٍ للأشعة فوق البنفسجية، حيث يسهم التعرض للشمس في زيادة درجة التصبغ. [6-9]

تشتمل العوامل المحرضة على الاستعداد الوراثي، التعرض للأشعة فوق البنفسجية، بعض الأدوية السامة ضيائياً وأدوية أُخرى مثل هرمونات الدّرق، ومضادّات الاختلاج. [4]

قد تكون آفة وحيدة أو متعدّدة، تظهر على الوجه غالباً، وقد تظهر على العنق بشكل حرف V. [19]

يوجد ثلاثة أنماط سريرية للكلف: الوجهي المركزي، الوجني، الفكّي.[10]

يوجد ثلاثة أنماط من الكلف يمكن تمييزها بالاعتماد على الفحص بمصباح وود Wood's Lamp: بشروي، أدمي، بشروي أدمي مختلط. [8]

2- الآلية الإمراضية Pathogenesis:

ما تزال الآلية الإمراضية للكلف غير محددة بدقة، وقد ذُكر دور لمورثات شاذة في مواقع التعرض للضوء، مسؤولة عن السّبيل الاستقلابيّ للميلانين، كما تعد كل من الشدّة التأكسديّة، خلل وظيفة الحاجز البشروي، الوسائط الالتهابية والتركيب غير الطبيعي لبعض الجزيئات الفعّالة عصبيّاً، من العوامل التي تتدخّل كذلك في آلية حدوث الكلف. [20]

يظهر الكلف نتيجة التداخل بين العوامل البيئيّة والهرمونيّة على أرضيّةٍ وراثيّةٍ.

<u>أولاً- الاستعداد الوراثي:</u> تعد القصة العائلية عامل خطر مهماً للكلف [21]، حيث وجدت قصة عائلية إيجابية في 48% من الحالات، 97% منهم كانوا أقارب درجة أولى للمرضى، وذلك في دراسة إحصائية عالمية شملت 324 مريضة [22]، هذا وتعتبر القصّة العائلية عامل خطر أقل أهمية لدى الأفراد ذوي النمط اللوني II وIII حسب تصنيف فيتزباتريك، بالمقارنة مع الأنماط اللونية من IV إلى VI [23].

يميل الكلف الذي يصيب الوجه أن يتّخذ نمط وراثة سائداً، ومن ثم يقود التعرّض للعوامل المحرّضة إلى بدء وتفاقم المرض لدى الأفراد المستعدين [23].

حدد الترسيم الانتساخي transcriptional profiling 279 مورثة موجودة في البشرة المصابة وما حولها [24]، ولكن لم يتم إجراء دراساتٍ وراثية واسعة، ويعتقد أن لهذه المورثات دور في اصطناع الصباغ، ومقاومة الشدة التأكسدية، واستقلاب الطاقة [25]، وبالتالي فإن التعبير الشاذ عنها قد يلعب دوراً في حدوث الكلف.

ثانياً-التعرض للأشعة فوق البنفسجية والضّوء المرئيّ: يحفز كلٌّ من الضوء المرئي والأشعة فوق البنفسجية إنزيم التيروزيناز، ويسهمان في شيخوخة الجلد الضيائية [26].

التعرض للشمس هو العامل البيئي الأكثر أهمية في حدوث الكلف، حيث تحفز أشعة الشمس الخلايا الميلانينية على نحو مباشر وغير مباشر، عن طريق إفراز العوامل المولِّدة للميلانين من الخلايا القرنية، الخلايا البطانية، أورمات الليف وغيرها [26].

أظهرت دراسة أن استخدام الواقيات الشمسية واسعة الطيف قد أنقص حدوث الكلف أثناء الحمل بنسبة 50% [27]

تحفز الأشعة فوق البنفسجية إنتاج الهرمون المحفِّز للخلايا الميلانينية-ألفا، وموجهة قشر الكظر، وفرط تأكسد اللبيدات [28]، كما أن النمط B منها (UVB) على نحو خاص يحفز التيروزيناز Tyrosinase، البروتين المرتبط بالتيروزيناز-النمط الأول Tyrosinase related protein-1، الدوباكروم توتوميراز Dopachrome tautomerase، البروأوبيوميلانوكورتين Proopipmrlanocortin، ومستقبل الميلانوكورتين-1و2 Melanocortin Receptor 1,2(MC1R-MC2R)، وكلها عوامل أساسية في دورة اصطناع الميلانين، بينما تفتقر UVA لهذه التأثيرات. [29,30]

ينشط التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية تكاثر الخلايا الميلانينية في الجلد المصاب عن طريق إطلاق عملية التهابية، وتحفيز أورمات الليف لرفع تنظيم إفراز عامل الخلية الجذعية Stem Cell Factor (SCF) الذي يعرف بعامل نمو الخلايا البدينة Mast Cell Growth Factor (MCGF)، وهو ربيطة ligand لمستقبل التيروزيناز C- [31]

ثالثاً- العوامل الهرمونية: قد تتسبب المستويات غير الطبيعية من الهرمونات في إحداث أو مفاقمة الكلف.

في دراسةٍ مقطعية مستعرضة على النّساء الهنديّات، بلغت نسبة حدوث الكلف 15.2% [32]، كما تم الإبلاغ عن حدوث الكلف لدى 8-34% من النساء اللاتي يأخذن حبوب منع الحمل الفموية، أو العلاج الهرموني المعيض، وقد ذكر تقرير حالةٍ أن الاستعاضة عن موانع الحمل الفمويّة المركبّة بجهازٍ داخل الرحم مُطلِق للهرمون، أدى إلى تراجع الكلف [33]

تعتبر الهرمونات الجنسية خاصة البروجسترون و17-β استراديول، من العوامل المنظمة للتصبغ، عبر مستقبلات غير تقليدية مرتبطة بالغشاء [34]، وقد بيّنت دراسة زيادة التعبير عن مستقبلات هذه الهرمونات في الجلد المصاب بالكلف لدى المرأة الحامل [35]، كما يزداد التعبير عن مستقبل الأستروجينβ (ER-β)، في البشرة المصابة بالمقارنة مع غير المصابة [36]

يبقى تأثير البروجسترون محطّ جدل، حيث بينت دراسة أنه يقوم بتحفيز نشاط الخلايا الميلانينية [32]، بينما اقترحت دراسة أُخرى أنه يثبط تكاثر هذه الخلايا [37]، بالمقابل فإن الأستروجين يحفز الخلايا الميلانينية في المزارع على تركيب الإنزيمات ال المكوّنة للميلانين مثل التيروزيناز وال Tyrp1-2[38]، كذلك فإنه يزيد تعبير MC1R و α- MSH في الآفات [39]

تمتلك الأندروجينات تأثيراً مثبِّطاً للتصبغ [40]، وقد كانت مستويات الهرمون المحفز للجراب FSH، والهرمون الملوتِن LH، أعلى لدى النساء المصابات بالكلف مقارنة بمجموعة الشاهد، في حين كان مستوى FSH لدى الرجال المصابين وغير المصابين بالكلف متقارباً، ولكن كان مستوى الأندروجين لدى مجموعة المصابين أقل. [41]

يقوم كل من α-MSH، وACTH بتفعيل MC1R، وهو عامل أساسي يحدّد النمط اللّوني الظاهري، وعند تفعيله يزداد الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP ضمن الخلية، مما يؤدي إلى زيادة انتساخ MITF (Microphthalmia Associated Transcription Factor)، وهو عامل النسخ الأساسي في اصطناع الميلانين.[42]

رابعاً-الاتصال بين الخلايا الميلانينية وخلايا أُخرى: تلعب عدة خلايا دوراً في الآلية الإمراضيّة للكلف، حيث وجدت دراسة أن عدد الخلايا الميلانينية لم يزدد في البشرة المصابة بالكلف، ولكنها كانت أكبر حجماً، وأكثر تغصناً، ومفرطة التصبغ مقارنة بالخلية الطّبيعية، كما كانت الميلانوزومات في كل من الخلايا الميلانينية والمقرنة أكبر حجماً وأكثر عدداً[43]، وهذا ما ذكرته دراسة أخرى باستخدام المجهر الالكتروني [44].

هذا يعني وجود تفاعل بين شبكة معقدة من الخلايا إلى جانب الخليّة الميلانينية، منها الخلايا القرنية، والبدينة، وأورمات الليف، والخلايا البطانية الوعائية. [26,45]

أهم العوامل المفعِّلة للخليّة الميلانينية، والمُفرَزة من الخليّة القرنية: α-MSH، ACTH، GM-CSF، البروستاعلاندين E2.[46]

تفرز أورمات الليف سيتوكينات متعددة، وعوامل نمو ترتبط بمستقبلات الخلايا الميلانينية، وتعدل الإشارة داخل الخليّة المتعلقة باصطناع الميلانين [47]، ولكنها تفرز أيضاً عامل النمو المحوّل بيتا TGF-β، الذي يثبط تشكُّل الميلانين.[40]

خامساً-المكونات الأدمية والوعائية: يوجد خلل بنيوي في الغشاء القاعدي للجلد المصاب بالكلف، حيث يترقق ويتقطع، وتقل سماكة الصفيحة الكثيفة، وكثافة ألياف الإرساء [44]

يزداد المرنين(الإلاستين) والأوعية الدموية في الأدمة، مما يدل على وجود أذية شمسية مزمنة [48]، كما ترتشح الأدمة بالخلايا الميلانينية، بالإضافة إلى أن وجود خلايا بدينة وكريات دم بيضاء يشير إلى حدوث عملية التهابية مزمنة في الجلد [44]

يزداد التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي VEGF في الآفات [49]، وهو يفرز من الخلايا القرنية المتضرّرة من الأشعة فوق البنفسجيّة، ويفعل الخلايا الميلانينية [50]

تحفّز الخلايا البطانيّة الوعائية تكوين الميلانين من خلال إفراز عدة وسائط مثل البروستاغلاندينات وأوكسيد النتريك [51.52]، الذي يحفز إنتاج الميلانين كاستجابة للأشعة فوق البنفسجيّة [40] من خلال تأثيره على سبيل ال MITF [53]، وبالتالي له دور هام في إحداث الكلف.

سادساً-عوامل أُخرى: أظهرت دراسة زيادة هامة في التعبير عن عامل الخلية الجذعية Stem Cell Factor، ومستقبلات c-kit، في أدمة وبشرة الجلد المصاب [54].

من العوامل الهامة في تكاثر الخلايا الجذعية للخلية الميلانينية، زيادة مستوى فعالية المورثات المرتبطة بإشارة Wnt (Wingless- related intergration site) [24].

يمكن لمشتقات حمض الأراشيدونيك مثل البروستاغلاندينات والثرومبوكسانات واللوكترينات، تعزيز نشاط إنزيم التيروزيناز[55].

بينت دراسة مقطعية مستعرضة أن مرضى الكلف لديهم معدل نكس عالٍ لفرط التصبغ التالي للالتهاب [56]، ويزداد لديهم التعبير عن مستقبل عامل النمو العصبي على سطح الخلايا القرنية في الجلد المصاب [57]

قد يكون لوظيفة الغدد الزهمية علاقةٌ بإمراضية الكلف، حيث يظهر الكلف في المناطق التي تمتلك كثافة عالية من الغدد الزهمية، حيث يعتبر الزّهم مصدراً لمضادّات الأكسدة مثل فيتامين E والكوإنزيم Q-10، كما أن لها دوراً التهابياً [58].

3- المظاهر السريرية:

يتظاهر الكلف سريرياً على شكل بقعٍ ولطخٍ مفرطة التصبغ، حدودها غير واضحة تماماً على المناطق المعرضة للشمس خاصة الوجه، ونادراً على الصدر والأطراف. [59-61]

يُقسم الكلف حسب توزعه إلى 3 أنماط:

أ- الوجهي المركزي (الأكثر شيوعاً): يشمل الجبهة، والأنف، والخدين، والشفة العليا، والذقن.
ب- الوجني: يشمل الخدين والأنف، والبعض يعتبره نمطاً من الوجهي المركزي.
ج- الفكي السفلي. [59,62]

أشارت دراسة في تونس إلى نتائج مماثلة حيث شكل الكلف الوجهي المركزي 76.1% من الحالات، في حين شكل الوجني 22.9% منها، أما الفكي السفلي فقد بلغت نسبته 1.6%[63]، في حين أشارت دراسة أُجريَت في سنغافورة إلى كون النمط الفكّي السفلي هو الأكثر شيوعاً حيث شكل 89% من الحالات[64]، أما في دراستين مختلفتين إحداهما في البرازيل والأُخرى في الهند، فقد بلغت نسبة النمط الفكي السفلي 3.7% و 1.6% على الترتيب، وهو يحدث غالباً لدى المرضى المسنين الذين لديهم تعرض شديد ومزمن للشمس [19,59]، وبسبب وجود أذية سفعية واضحة [65]، فقد اقترحت بعض الدراسات أنه يمثل نمطاً من تبكل الجلد لسيفات poikiloderma of Civatte [63,66]

يصيب الكلف خارج الوجهي العنق، منطقة القص والذراعين. كما لوحظ أن الكلف الذي يصيب الأطراف في النّساء بعد سنّ اليأس اللواتي يأخذن علاجاً هرمونياً معيضاً، هو مماثل للكلف الوجهي سريرياً ونسيجيّاً [67,68].

يساعد الفحص بمصباح وود، والفحص بمنظار الجلد، على تمييز الكلف السطحي البشروي من الأدمي، وعلى تقسيم الكلف ضمن فئات: [19]

أ- بشروي: لونه أسمر بني عادة، حدوده منتظمة، تظهر أكثر وضوحاً بالفحص بمصباح وود، ويبدي بالفحص بمنظار الجلد جزراً شبكية بنية متفرّقة مع حبيبات ناعمة غامقة، ويستجيب جيداً للعلاج.

ب- أدمي: لونه بني فاتح أو رمادي مزرق، أقل انتظاماً من النمط البشروي، حيث يتوضع الصباغ في البالعات الأدمية السطحية والعميقة، ولا يظهر الفحص بمصباح وود اشتداداً، ويظهر الفحص بمنظار الجلد نموذجاً كروياً شبكياً، وتوسع شعيرات، كما أن استجابته للعلاج سيئة [60]

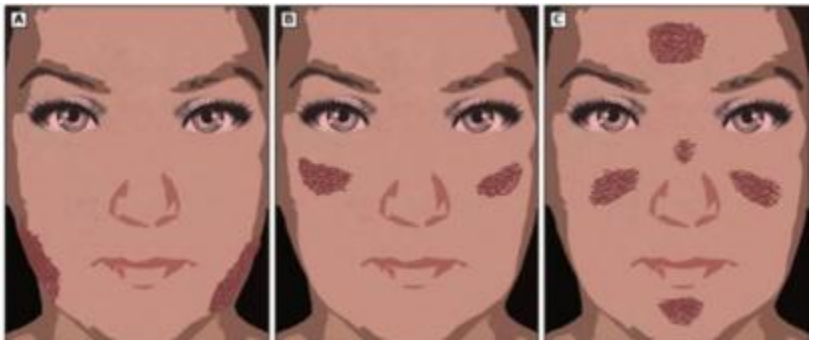
ج- مختلط: مزيج من الألوان البني الفاتح والغامق والرمادي المزرق، يظهر الفحص بمصباح وود ومنظار الجلد مزيجاً من النماذج المختلفة، ويتحسن بالعلاج جزئياً [12,60,69].

يكون الكلف غير عرضي عادة، ولكن اقترحت دراسة أن الحكة، الحرقة، الجفاف، الحمامى وتوسع الشعيرات قد تُنذِر بالكلف الالتهابي، الذي يتميَّزُ بتوسّع الشّعيرات، الحمامى وزيادة التوعية [70].

Fig. 67.5 Various forms of melasma and melasma-like hyperpigmentation. A Malar variant. B Mild centrofacial type with sparing of the philtrum. C Extension of the hyperpigmentation onto the mandible. D Involvement of the extensor forearm; note the same irregular outline as is seen on the face. E Melasma-like appearance in a patient with previous acute cutaneous lupus erythematosus. C–E, Courtesy Jean I. Bolognia, MD.

الصورة رقم (1): أنماط مختلفة من الكلف وفرط التصبغ الشبيه بالكلف : A، النمط الوجني :B .نمط منتصف الوجه . C:امتداد فرط التصبغ إلى الفك السفلي :D .إصابة الوجه الباسط للساعد :E .مظهر مشابه للكلف في مريض مع إصابة سابقة بالذئبة الحمامية الجلدية الحادة.[2]

الصورة رقم (2): الكلف لدى سيدة بعمر 30 سنة بعد فترة قصيرة من البدء بموانع الحمل الفموية، بعد التعرض الشديد ألشعة الشمس، يشمل الساعدين وأعلى الصدر والوجه [71]



الصورة رقم (3): أنماط الكلف في الوجه :A :فكي سفلي :B .وجني :C .مركز الوجه [71]

الصورة رقم (4): النمط الفكي السفلي من الكلف وهو الأقل شيوعاً [71]

يمكن تصنيف المراحل السريرية للكلف إلى مرحلتين: فعالة، وغير فعالة.**[72]**

ففي المرحلة الفعالة، تزداد مساحة الإصابة، وتزداد درجة لون الآفة، كما تظهر الآفات حمراء بعد الخدش، ويظهر اللون بالفحص الشفوفي للآفة أفتح، ويظهر الفحص المجهري الانعكاسي متحد البؤر Reflection Confocal Microscopy خلايا ميلانينية عديدة شديدة التغصن في البشرة، ووحيدات نوى وبلاعم الميلانين في الأدمة السطحية [73]، في حين لا تزداد مساحة الآفة ولا درجة لونها في المرحلة غير الفعالة، كما لا يؤثر الخدش أو الفحص الشفوفي على اللون، ويكون عدد الخلايا الملانينية المتغصنة والوحيدات أقل.[74]

كما يمكن تصنيف الكلف بالاعتماد على وجود الأوعية الدّموية من عدمه، ففي النمط المتملن Melanized(M)، لا يغيّر الفحص الشفوفي للجلد لون الآفة، في حين يزداد التباين بين الآفة والجلد السليم المجاور عند الفحص بمصباح وود، أما النمط المتملن الوعائي Melanized Vascular type (M+V)، فيجعل الفحص الشفوفي للجلد لون الآفة فيه أفتح، كما أن الفحص بمصباح وود لا يزيد وضوح الآفة. [74]

4- الكلف عند الرجال:

الكلف لدى الرجال لديه خصائص وبائيّة وسريريّة ونسيجيّة مماثلة لنظيره عند النساء، وقد بلغت نسبة الرجال 25.8% من مجمل المرضى في دراسة تمت في الهند [60]، و10% في دراسة أُخرى في بورتوريكو [75]، مع متوسط عمر ومدّة إصابة بالمرض وعوامل خطر للإصابة مشابهة للنساء، مما يقترح أنه على الرغم من الدور الهام للهرمونات الجنسيّة الأنثوية، إلّا أنها ليست العامل الوحيد[75,76]، حيث بلغت نسبة حدوث الكلف 41% من عمال

الحقول الرجال في الهند[77]، وبالتالي يعد التعرض للشمس عامل الخطر الأشيع لدى الرجال بنسبة (48.8%)، ومن ثم العوامل الوراثية، في حين يعتبر الحمل عامل الخطر الأشيع لدى النساء بنسبة(45.3%). [75]

5- تأثير الكلف على نوعية الحياة:

وثقت عدة دراسات التأثيرات النّفسية للكلف في نوعية الحياة. [81-78]

أبلغ العديد من هؤلاء المرضى أن الكلف كان مرتبطاً بمظاهر الكرب العاطفي مثل الاكتئاب (72%)، الإحراج (71%)، الإحباط والشعور بعدم الجاذبية (42%) في أغلب الوقت، كما أن له تأثيراً سلبيّاً على العلاقات مع الآخرين (42%).[78]

وفي مراجعة منهجية وتحليل تلويٍّ ل14 دراسة شملت 1398 مريضاً، سبّبَ الكلف شدة عاطفية واضحة، وكان له تأثير سلبي في الحياة الاجتماعية. [82]

كما بيّنت دراسة أُجريَت على 104 مرضى، وتم فيها دراسة شدّة الكلف بالاعتماد على مشعر MASI(Melasma Area and Severity Index) المعدَّل، وعلاقته بمشعر نوعية الحياة DLQI(Dermatology Life Quality Index)، أن نوعيّة الحياة كانت أفضل عموماً لدى المرضى الذكور، والطبقات الاقتصادية والاجتماعية المتوسطة والعليا.[83]

ولكن لا يمكن اعتبار شدة الكلف لوحدها معياراً كافياً لدراسة تأثيره على نوعية الحياة [83]، حيث بيّن الباحثون في دراسة تحليليّة نُشرت عام 2025 أنه على الرّغم من ارتباط شدة الحالة بمعيار MASI، إلّا أن تأثيرها على مشعر نوعية الحياة كان متواضعاً، وبالتالي يجب دوماً الأخذ بعين الاعتبار العوامل الشخصية والاجتماعية لكل مريض. [84]

هذا ما اقترحته كذلك دراسة أُجريت في مشفى الأمراض الجلدية في جامعة دمشق، حيث كان تأثيرالكلف أكبر لدى المريضات ذوات المستوى التعليمي الأقل، والأصغر سناً، وغير المتزوجات، والعاطلات عن العمل، في حين لم تتأثر نوعية الحياة باختلاف النمط اللوني للبشرة، أو توزع الكلف، أو شدّته.[85]

6- التشريح المرضي:

لوحظ زيادة الميلانين في البشرة، خاصة في خلايا الطبقة القاعدية على شكل قبعة Cap تغطّي نواة الخليّة القاعديّة [86]. بالإضافة إلى وجود بنى فجويّة ضمن الخلايا القرنية، وجسيمات ميلانينية كثيرة العدد [87]

ذكرت بعض الدّراسات زيادة عدد الخلايا الميلانينية، ولكن معظمها أشار إلى أن عدد الخلايا الميلانينيّة يكون طبيعيّاً في جميع الحالات [12,88]، أو حتى ناقصاً [86]

ولكن يزداد حجم الخلية الميلانينية [22,88]، ويزداد عدد تغصناتها [12,88]، وتصبح بعضها متبارزة من الغشاء القاعدي ضمن الأدمة العليا وتدعى بالخلايا المُدَلْدَلة Pendulous melanocytes. [87]

كما يلاحظ تنكس فجوي في الغشاء القاعدي (4% من الحالات)، حيث تفكك المستويات المتزايدة من ميتالوبروتينازات المطرق Matrix Metallproteinases (MMTs) النمط 2 و 9 الكولاجين، مما يسهل نزول الخلايا الميلانينية والميلانين إلى الأدمة [89, 86]

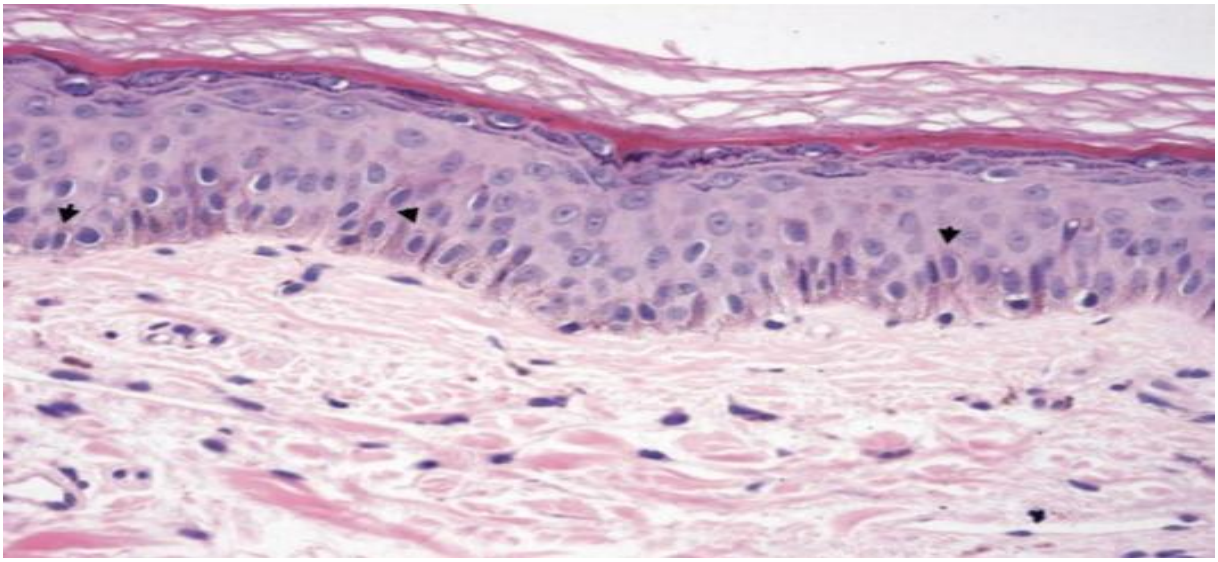
ويظهر أن نفاذ الخلايا الميلانينية والميلانين عبر الأدمة سببٌ مهمٌّ لنكس الكلف وكونه معنداً على العلاج [89]

تشاهد رشاحة من الناسجات واللمفاويات حول الوعائيّة، بالإضافة إلى اللمفاويات التائية إيجابية CD4، والبالعات الكبيرة إيجابية CD68 [22,89] ، كما تزداد مستويات إنترلوكين -17، وإنزيم السايكلوأوكسيجيناز COX2، الذي ينتج بروستاغلاندينات ما قبل التهابية، مقارنة بالجلد السليم [89,90]

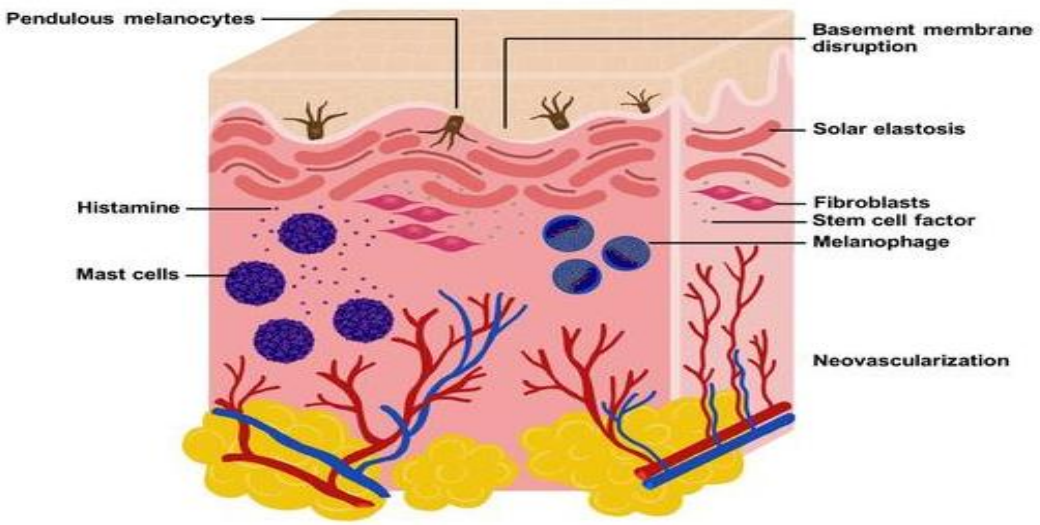
يلاحظ وجود مران شمسي، وهو العلامة الواسمة لشيخوخة الجلد الضيائية [48,86]

تشاهد زيادة عدد الخلايا البدينة [86]، كما يسبِّب التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية زيادة التوعية، إذ تبدي آفات الكلف زيادة في عدد الأوعية الدموية، وحجمها وكثافتها مقارنةً بالجلد السليم [89,91]، بسبب زيادة التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) الذي يؤثر بدوره في عملية التملن، إذ أن الخلايا الميلانينية تعبّرعن مستقبلات (VEGF) [90,92].

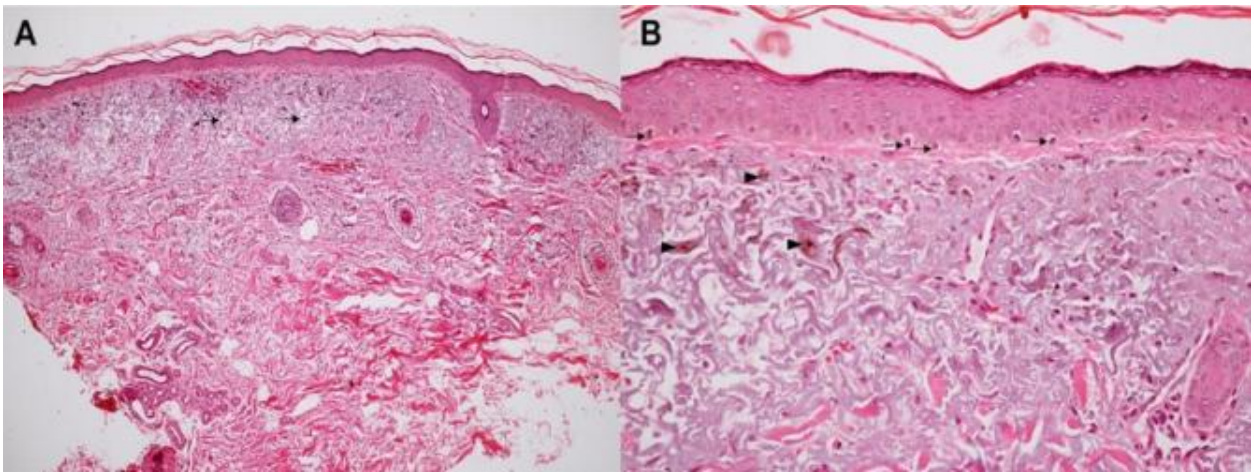
تمّ الإبلاغ عن وجود أورمات الليف الهرمة في آفات الكلف [93,94]، وتمتلك هذه الخلايا القدرة على إنتاج السيتوكينات الالتهابية، مسببة تدرك الكولاجين في الجلد المصاب، ما يدعم نظرية شيخوخة الجلد [95].



الصورة رقم (5): مقطع نسيجي ملون بال H&E يبين زيادة الميلانين في البشرة بشكل قبعة على رؤوس نوى الخلايا القاعدية (الأسهم) [86]



الصورة رقم (6): توضح التبدلات التشريحية المرضية في الأدمة في الكلف: تمزق الغشاء القاعدي، الخلايا الميلانينية المدلدلة melanocytes pendulous ، بالعات الميلانين، الخلايا البدينة، المران الشمسي، واستحداث الأوعية [87]



الصورة رقم (7): التبدلات التشريحية المرضية في الأدمة في الكلف بتلوين H&E: (A) توضعات الميلانين في البشرة، والمران الشمسي في الأدمة (السهم)، تكبير100. (B) الخلايا الميلانينية المدلدلة في الطبقة القاعدية للبشرة (السهم)، وازدياد بالعات الميلانين في الأدمة (رأس السهم)، تكبير400.[87]

7- قياس شدة الكلف:

يتم قياس شدة الكلف بالاعتماد على عدّة مشعرات:

1- **مشعر مساحة وشدة الكلف Melasma Area and Severity Index(MASI):** طور من قبل Green-Kimbrough وزملائه بناء على نظام التقييم المماثل المصمم للصداف، ليعطي تقديراً أدق لشدّة الكلف، والتغيرات خلال العلاج، وقد أثبت موثوقيته وثباته الزمني، تتراوح قيمته بين 0 و48، ويحسب وفق الصيغة التالية [96,97]:

MASI= 0.3A(D+H) forehead + 0.3A(D+H) right malar + 0.3A(D+H) left malar + 0.1A(D+H) chin.

حيث:

Area -(A)،مساحة الإصابة: لا يوجد (0)، أقل من 10% (1)، بين 10- 29% (2)، بين 30- 49% (3)، بين 50- 69% (4)، بين 70- 89% (5)، بين 90- 100% (6).

Darkness -(D)، درجة اللون: لا يوجد (0)، خفيف (1)، متوسط (2)، ملحوظ (3)، شديد (4)

Homogeneity -(H)، التجانس: لا يوجد (0)، بقع (1)، لطخ أقل من 2 سم (2)، لطخ أكبر من 2 سم- (3)، متجانس- (4)

وهو المشعر المستخدم في دراستنا.

Area (A)	0=No involvement; 1=<10% involvement; 2=11-29% involvement; 3=30-49% involvement; 4=50-69% involvement; 5=70-89% involvement; and 6=90-100% involvement.
Darkness (D)	0=normal skin color; 1=barely visible hyperpigmentation; 2=mild hyperpigmentation; 3=moderate hyperpigmentation; 4=severe hyperpigmentation.
Homogenity (H)	0=normal without evidence of hyperpigmentation; 1=specks of involvement; 2=small patchy areas of involvement <1.5 cm diameter; 3=patches of involvement >2 cm diameter; 4=uniform skin involvement without any clear areas.

الصورة رقم (8): بيانات حساب مشعر MASI [98]

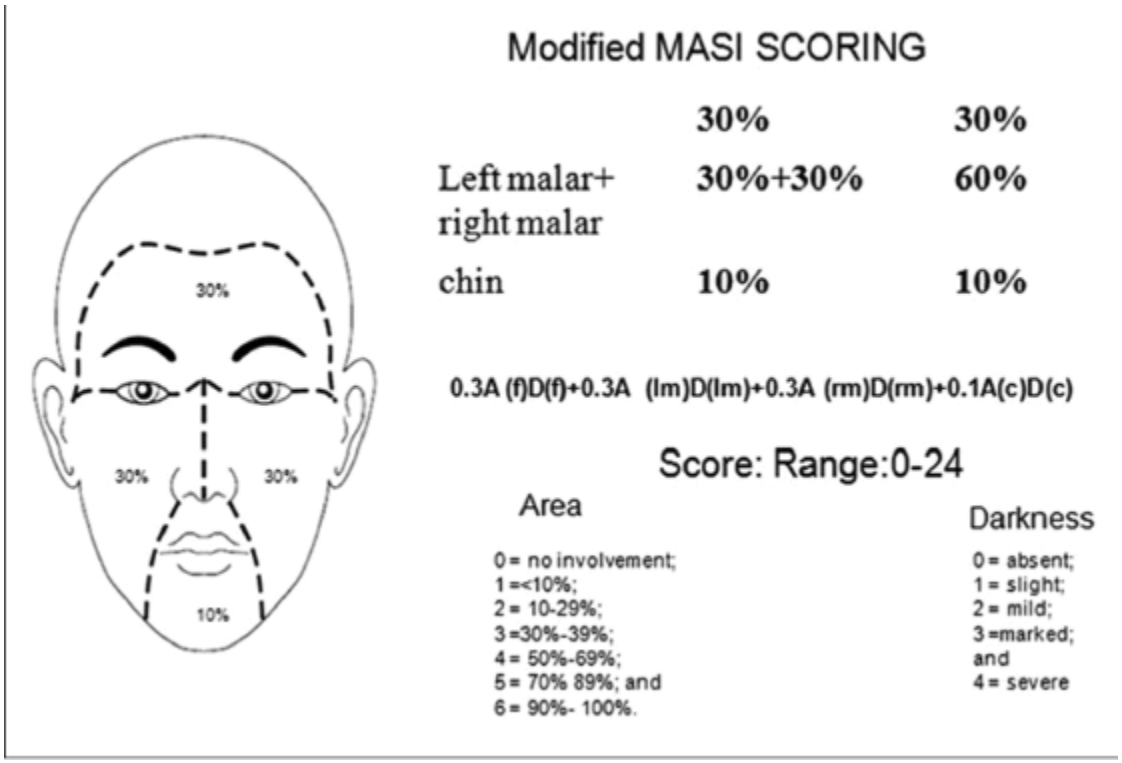
2- **مشعر مساحة وشدة الكلف المعدل Modified MASI (mMASI)**، طور من مشعر MASI بعد حذف التجانس (H)، كونه المكون الأصعب للتقييم بشكل موضوعي، ولم يغير خذفه موثوقيّة القياسات ومصداقيتها، فأصبح أكثر سهولة وبساطة، وتتراوح قيمته بين 0 و24، ويحسب وفق الصيغة التالية [96,97]:

mMASI= 0.3A*D forehead + 0.3A*D right malar + 0.3A*D left malar + 0.1A*D chin.

حيث:

(A)- Area،مساحة الإصابة: لا يوجد (0)، أقل من 10% (1)، بين 10- 29% (2)، بين 30- 49% (3)، بين 50- 69% (4)، بين 70- 89% (5)، بين 90- 100% (6).

(D)- Darkness، درجة اللون: لا يوجد (0)، خفيف (1)، متوسط (2)، ملحوظ (3)، شديد (4)



الصورة رقم (9): مشعر MASI المعدل [99]

3- **مشعر شدة الكلف Melasma Severity Index (MSI)**، ويحسب وفق الصيغة: [100]

MSI= 0.4($A*P^2$) right face + 0.4($A*P^2$) left face + 0.2 ($A*P^2$) nose.

حيث:

(A)- Area، مساحة الإصابة: لا يوجد (0)، أقل من 10% (2)، بين 11-30% (3)، بين 31-60% (4)، أكثر من 60% (4).

(P)- Pigmentation، التصبُّغ: لا يوجد (0)، بالكاد يرى (1)، متوسط (3)، شديد (4).

4- **مقياس شدة الكلف Melasma Sevefrity Scale (MSS)**، [96]:

حيث: لا يوجد (0)، خفيف (1)، متوسط (2)، شديد (3).

5- **مشعر فرط تصبغ الجلد Skin Hyperpigmentation Index(SHI)**، وتحسب نسبته وفق ألغوريثم رقمي معقد، بعد أخذ صورة رقمية للآفة والجلد السليم المجاورعبر منظار الجلد، وتتراوح قيمته بين 1(لا تصبغ) و4 (تصبغ أعظمي) [101].

8- التشخيص:

يمكن تشخيص الكلف بالاعتماد على:

القصة السريرية، والفحص السريري على نحوٍ أساسي.

يدعم التشخيص عناصر من القصة المرضية مثل علاقة حدوث الحالة مع الحمل، استخدام موانع الحمل الفموية، القصة العائلية للكلف، والتعرض للأدوية السامة ضيائياً.

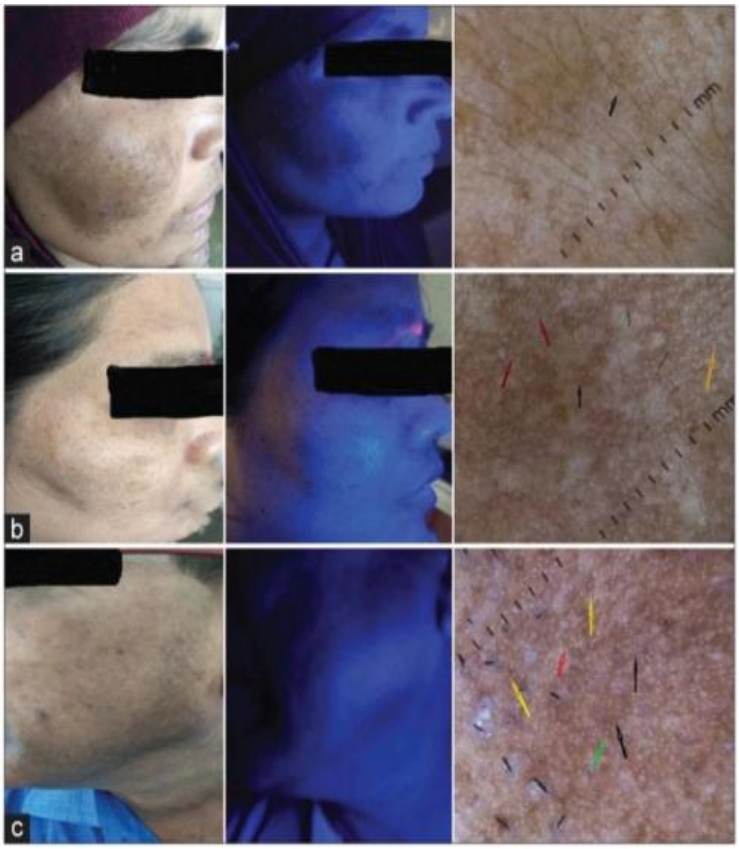
ومن الوسائل المساعدة في التشخيص: الفحص بمصباح وود والمعاينة الشفوفية Diascopy، التي تسهل التصنيف وتحديد المرحلة كذلك.[74]

الفحص بمصباح وود: قد يساعد على تحديد موقع التصبغ، خاصة في الأفراد ذوي البشرة الفاتحة (فيتزباتريك من I إلى III)، إذ يتظاهر التملن البشروي عادة كتصبغ واضح الحدود، على عكس التملن الأدمي الذي يكون غير محدد بوضوح، ولا يتوضح بالإضاءة بمصباح وود، ولكن الفحص بمصباح وود أقل موثوقية في أنماط فيتزباتريك (IV، V ، VI)، فيمكن لكثافة الميلانين لدى هؤلاء المرضى أن تجعل التغيرات بين طبقات الجلد صعبة التمييز [102,103].

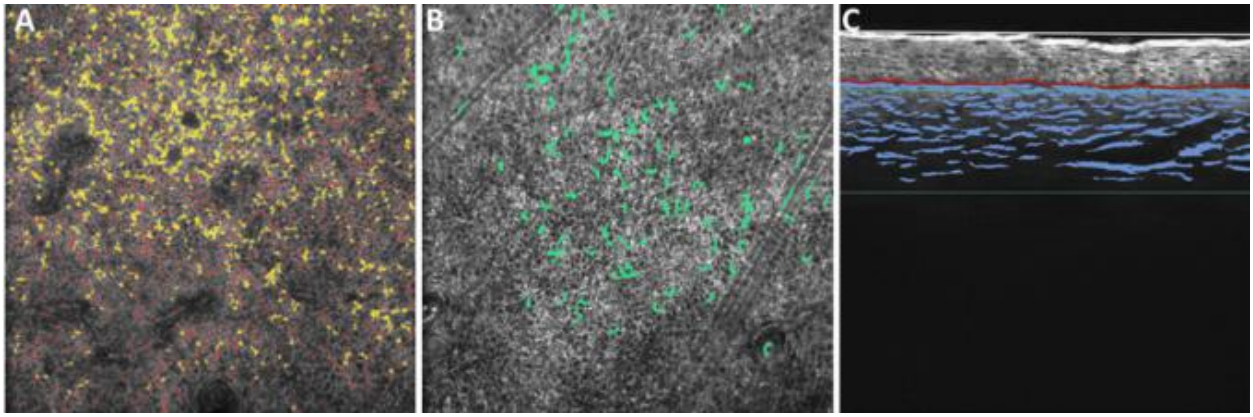
الفحص بمنظار الجلد: يحدد مستويات توضّع الصّباغ، ويمكن أن يوضح الشبكة الصباغية الشّبكيّة الكاذبة الطبيعية (pigmentary pseudoreticular normal network)، زيادة التّوعية، التوسُّعات الشعريّة، البنى التصبغية والبنى الشّبيهة بعين البوم، وقد يفيد منظار الجلد أيضاً في تقييم شدّة الكلف بالاعتماد على نمط البنى التصبغية وكثافتها [104].

التصوير المقطعي المتسق البصري Optical Coherece Tomography (OTC): هو طريقة تصوير غير غازية، تستخدم طيفاً شاعياً قريباً من طيف الأشعّة تحت الحمراء لتصوير البنى غير الشفافة العميقة، حيث يسمح برؤية الآفات الجلدية حتى الادمة الشبكية، يظهر في الكلف الخلايا الميلانينية المُدلدَلة، وتوضع الميلانين التراكمي في كل طبقات البشرة والأدمة الحليمية، كما يظهر زيادة الخلايا التغصنية، وتدرك كولاجين البشرة [105].

فحص الطيف الضوئي بواسطة Mexameter (مقياس الميلانين ومقياس الحمامى) و(colorimeter)، وهي أجهزة موضوعية يمكن استخدامها لتقييم شدة التصبغ في آفات الكلف [106,107].



الصورة رقم (10): المظهر السريري والمظهر تحت مصباح وود ومنظار الجلد للأنماط الثلاثة من الكلف :a . الكلف البشروي. مصباح وود: تعزيز منتظم. منظار الجلد: شبكة بينة شبكية كروية b: الكلف المختلط. مصباح وود: مناطق قليلة من التعزيز. منظار الجلد: شبكة لطخية بنية شبكية كروية (السهم الأسود) مع بعض المناطق الرمادية (السهم الأصفر). حبيبات بنية ورمادية (السهم الأحمر)، نموذج قرص العسل ونموذج قوسي (السهم الرمادي). C: الكلف الأدمي. مصباح وود: مناطق من التعزيز. منظار الجلد: نموذج شبكي كروي رمادي بني (السهم الأسود)، حبيبات رمادية (الأسهم الحمراء)، نموذج قرص العسل ونموذج قوسي (الأسهم الصفراء) وتصبغ حول جريبي (السهم الأخضر) [108].



الصورة رقم (11): التصوير بال OTC لآفات الكلف: A. الميلانين المبعثر (باللون الأصفر)، والميلانين الحبيبي (باللون الأحمر) فوق الوصل البشروي الأدمي بقليل. B. الخلايا التغصنيّة في الوصل البشروي الأدمي.C. ألياف الكولاجين تحت الوصل البشروي الأدمي.[105]

9-التشخيص التفريقي:

فرط التصبغ التالي للالتهاب: تتميز الآفات بلونٍ بني فاتح أو غامق أو بني-بنفسجي، تبعاً للحالة المرضيّة الالتهابية(حادة/مزمنة)، تقتصر الإصابة على المنطقة المصابة بالالتهاب ولها حدودٌ واضحة، وتساعد القصة المرضيّة في تمييزه عن الكلف [74].

وحمة هوري Hori Nevus: تحدث لدى معظم المرضى بين 20-30 سنة، وتشاهد بشكلٍ رئيسيّ في الإناث اليابانيات والّصينيات، تتميز ببقع مستديرة معزولة ومتناثرة بلون أصفر بني أو رمادي، ثنائية الجانب تصيب المنطقتين الوجنيتين والصدغيتين، وتتميز بوجود محتوى طبيعي من الميلانين في الطّبقة القاعدية [109]، شائعةٌ في الأفراد الآسيويين، وهي معنّدة على العلاجات الموضعية المستخدمة لتدبير الكلف.[22]

الحمامى عسيرة التصبغ المستمرة (الجلاد الرمادي): جلاد غير شائع بطيء التطور، يتظاهر بلطخ مفرطة التصبغ بأحجام وأشكال مختلفة بلون رمادي. [22]

الحزاز المسطّح المصطبغ: هو شكل نادر من الحزاز المسطح الذي يتظاهر بلطخ وبقعٍ بيضوية أو غير منتظمة، بنية إلى بنية رمادية، تقع في أغلب الأحيان على المناطق المعرضة للشمس من الجلد مثل الوجه والمناطق العاطفة.[22]

الطفوح الدوائية الثابتة: الطفح الدوائي الثابت هو تفاعل جلدي دوائي ينكس في الموقع ذاته بعد إعادة التعرض للدواء المتهم، يتظاهر وصفياً بلطخ حمراء قاتمة إلى بنية سوداء، دائرية إلى بيضوية مفردة.[22]

الذئبة الحمامية القريصية: تتظاهر آفات الوجه بتصبغ تالٍ للالتهاب، وفرط تصبغ بنفسجي، لكن الآفات مفرطة التصبغ تختلط غالباً مع مناطق ناقصة التصبغ بشكل الندبة .[22]

التهاب الجلد السمي الضيائي: قد يحدث مع عدد من الأدوية الجهازية، مثل التتراسيكلينات، والمدرات الثيازيدية، والفلوروكينولو نات، ومضادات الالتهاب اللاستيرو ئيدية. وتتظاهر عادة كحرق شمسي متفاقم محدد في المناطق المعرضة للشمس وقد يتلوه فرط تصبغ تال.[22]

التهاب الجلد الضوئي نباتي المنشأ Phytophotodermatitis : طفح جلدي سمي ضيائي يسببه التماس مع مواد مشتقة من النباتات، كالليمون والزيزفون، قد يتظاهر ببقع ولطخ مفرطة التصبغ بأشكال غريبة متوافقة مع مناطق التماس مع المادة المحسسة.

الشامات: الشامات الشمسية تتظاهر ببقع متعددة بنية سمراء إلى غامقة بحواف غير منتظمة عادة .تحدث عادة في الأفراد كبار السن على المناطق المعرضة للشمس بشكل مزمن كالوجه وظهر اليدين والجذع العلوي

التمغر خارجي المنشأ: بسبب العلاجات الموضعية لفترات طويلة مثل الهيدروكينون .تظهر كتلون رماديي مزرق موضَّعٍ متناظرٍ في الجلد مع حطاطات مفرطة التصبغ شبيهة بالكافيار في المناطق المعرضة للضياء [22,110].

وحمة أوتا Nevus of Ota: تظهر هذه الوحمة عند الولادة أو خلال فترة قصيرة بعدها، على شكل لطخة بلون أزرقٍ غامق، أحادية الجانب، آخذةً توزعاً وجنياً صدغيّاً، وقد تصيب الملتحمة، وكذلك يبقى محتوى الميلانين في الطبقة القاعدية طبيعياً [109]

التملُّن melanosis: عند الأشخاص الذين يستخدمون منتجات القطران لفترة طويلة، أو المنتجات التجميلية سيئة الصناعة، أو الذين يعانون من داء جلدي التهابي مزمن، في المرحلة الأولى يتظاهر التملن على شكل تغيرات شبيهة بالالتهاب مثل الحمامى والتوسف، ثم في المرحلة اللاحقة يصبح نمط التصبغ شبكياً مع توسع شعيرات. غالباً تأخذ الآفة لوناً بنياً رمادياً [111]

10-التدبير:

اعتبارات عامة:

يكون تدبير الكلف صعباً عادةً، واستجابته للعلاج غير كاملة في حالات كثيرة.[112]

يهدف العلاج عموماً إلى تفتيح اللون أو إزالته بشكل كامل، وإنقاص مساحة الإصابة، ومنع النكس.[74]

أكبر التحديات التي تواجهنا أثناء علاج الكلف هي النكس بعد إيقاف العلاج، والحاجة إلى علاجات صيانة للمحافظة على النتيجة.[113]

يوفر العلاج المشارك أفضل النتائج [22]، ونعمل على استهداف عدّة آليات تتدخل في حدوث الكلف:

- إنقاص تركيب الميلانين.

- تثبيط الالتهاب.

- تثبيط التكوّن الوعائي.

- إصلاح وظيفة الحاجز البشروي.

- معاكسة عمليّة الشيخوخة الضيائيّة.[74]

قبل العلاج يجب تقييم شدّة ومدّة الكلف، وعوامل الخطر النّوعية والعوامل المحرِّضة، ومستوى مطاوعة المريض، واستعداده للالتزام بتدابير صارمة للحماية من الضوء، وتقييم العلاجات السابقة أيضاً ومدى الاستجابة عليها، كما يجب التأكيد على التوصيات المتعلِّقة باستخدام الهرمونات بناءً على الاحتياجات الخاصة بكل مريض.[114]

منهجية التدبير:

لا يوجد نهج معياري محدد لتدبير الكلف، وعلى الرغم من اقتراح مبادئ توجيهية وخوارزميات عديدة للعلاج، إلا أنها تعتمد على إجماع الخبراء وليس على أدلة من دراسات قوية ومعتمَدة، وبالتالي توضع خطة العلاج بما يتناسب وحالة كلّ مريض [117-114]

يرتكز تدبير الكلف على تعديلات نمط الحياة، إصلاح وظيفة الحاجز البشروي، الوقاية الشمسية واستخدام منتجات التفتيح الموضعية والجهازية.

أولاً: تعديلات نمط الحياة [74]:

- تجنب المحرضات، التعرض لأشعة الشمس، حرارة الطهي والمهن التي تتطلب العمل في بيئةٍ حارّةٍ.
- تجنب استخدام منتجات التّجميل الرخيصة، الحاوية على نسبة عالية من الزئبق والرّصاص.
- تجنب الأدوية المحسسة ضيائياً، والادوية التي تسبب تغير مستوى الهرمونات الجنسيّة.
- النّوم الجيّد والحفاظ على مزاج معتدل.

ثانياً: إصلاح وظيفة الحاجز البشروي:

يعد كل من حمض الهيالورونيك، السّيراميدات، الكولسترول والحموض الدسمة الحرة، مركبّات مهمة للحفاظ على ترطيب البشرة، وإصلاح بنية ووظيفة الحاجز الجلدي. [118,119]

اقترحت دراسة أن حقن حمض الهيالورونيك غير المتشابك مع مضادات الأكسدة في آفات الكلف يحسن فعالية ليزر Nd:YAG [120]

يحتوي زيت الكرز الجبلي البري *Prinsepia utilis* على ليبيدات تحفز الخلايا القرنية على إنتاج السّيراميدات والكولسترول والحموض الدسمة الحرة. [118,119]

ثالثاً: الوقاية الشّمسية:

يتحرض تكون الميلانين بالأشعة فوق البنفسجية من النمطين A وB، والضوء المرئي قصير الموجة، ويصل الجلد كميات كبيرة من الإشعاع حتى في الظل وقرب النوافذ، حيث بإمكان UVA والضوء المرئي العبور من خلال الزجاج [121,122].

تعد الوقاية من الشمس بما في ذلك تجنب الأشعة الشمسية المباشرة وغير المباشرة، وارتداء الملابس الواقية من الشمس، واستخدام الواقيات الشمسية واسعة الطيف عنصراً أساسياً في جميع بروتوكولات العلاج والوقاية من الكلف [22,114,112]، وعلى الرغم من ذلك فإن أداء معظم الواقيات الشمسية يكون غير كاف، إما بسبب قلّة الكميّة المستخدمة أو طريقة التطبيق الخاطئة من قبل المريض، وبالتالي يجب تنبيه المريض إلى ضرورة الالتزام بحماية صارمة من الشمس [123,124]

يوصى باستخدام الواقيات الشمسية على مدار العام، واستخدام عامل حماية 30 فما فوق، يطبق بمقدار 2غ/سم^2 ويجدد كل ساعتين [125]، كما توصي بعض الدراسات بتطبيق عامل حماية 50 فما فوق [126, 127] لأن المرضى يميلون لتطبيق كمية واقي شمسي أقل من اللازم.

توفر الواقيات الشّمسيّة الملونة tinted حماية إضافية من الضوء المرئي، على عكس الواقيات غير الملونة واسعة الطيف الكيميائية والفيزيائية المعتمدة على أوكسيد الزنك وثنائي أوكسيد التيتانيوم، ويعد مركب أوكسيد الحديد بتركيز 2-3% المركب الأساسي المستخدم في الواقيات الملونة [124]

وضّحت قليل من الدراسات الممنهجة دور الواقي الشمسي في علاج الكلف والوقاية منه، حيث بيّنت دراسة في الهند حدوث تراجع في مشعر MASI بمعدل 26.9%، بعد 12 أسبوعاً من استخدام واقيٍ شمسي واسع الطّيف [128]، كما أنقص استخدام الواقي الشمسي الملون نسبة النّكس بعد العلاج لدى 39 امرأةً في فرنسا [125]

وفي دراسة تجريبيّة عشوائية في المكسيك، تم فيها علاج 68 مريضاً بالهيدروكينون الموضعي 4% ل 8 أسابيع، قسموا إلى مجموعتين عولجت الأولى بواقي شمسي تقليدي، والثانية بواقي شمسي ملون واسع الطيف (أضاف حماية لل UVA والضوء المرئي)، فوجد أن تناقص MASI لدى مجموعة الواقي الملون بلغ 78% بالمقارنة مع 62% لدى مجموعة الواقي العادي [129]

رابعاً:استخدام منتجات تفتيح البشرة الموضعية والجهازية:

إن منتجات تفتيح البشرة الموضعية هي الخط الأول في علاج الكلف، ومن الأمثلة عليها:

- الهيدروكينون.
- الأربوتين.
- الغلوتاثيون.
- حمض الآزليك.
- حمض الكوجيك.
- مستخلص العرقسوس.
- حمض الأسكوربيك.
- n-4- بوتيل ريزورسينول.
- مستخلص ورق ال mulberry. [130]
- من المركبات المدروسة أيضاً: notoginseng *Camellia yunnanensis, Purslane, P.utilis, Panax* [131]

لمحة عن المركبات المستخدمة في علاج الكلف:

<u>الهيدروكينون</u>: يمنع الهيدروكينون تحول التيروزين إلى الميلانين عن طريق التثبيط التنافسي لإنزيم التيروزيناز (الإنزيم البدئي في الاصطناع الحيوي للميلانين)، ويسبب أذية انتقائية للميلانوزومات والخلايا الميلانينية عبر إنتاج الجذور الأوكسيجينية الحرة [132-134]

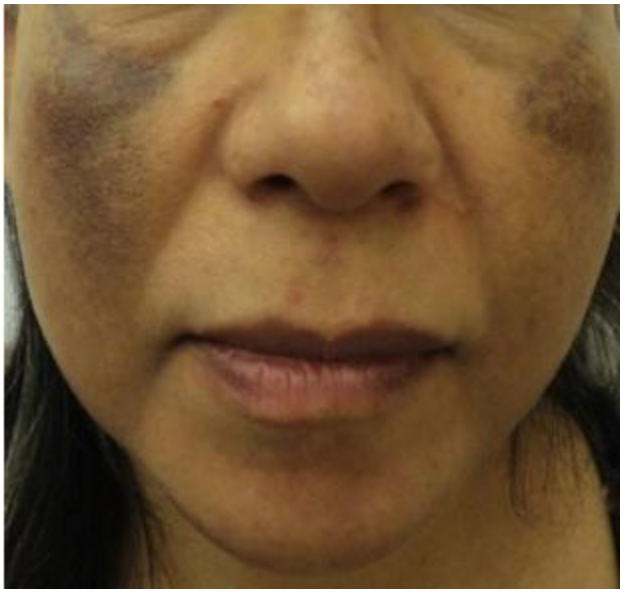
تتوفر العديد من مستحضرات الهيدروكينون، إما كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع عوامل تفتيح البشرة الأخرى أو المقشرات، مثل حمض الغليكوليك أو تريتينوين [135]

يقترح استخدام الهيدروكينون كخط أولي لعلاج الكلف الخفيف [136]، وتزداد فعاليته وكذلك الآثار الجانبيّة بازدياد التّركيز [137]، يطبق على شكل كريم بتركيز 2-5% مرة مساءً، ومن الممكن أن يطبق مرتين يوميّاً، وبعد 6-10 أسابيع من العلاج يحقّق معدّل تحسّن بين 38-72% [137]

يمكن الاستمرار باستخدام الهيدروكينون بأمان حتى 6 أشهر، وفي بعض الدراسات حتى سنة.[124]

من أهم آثاره الجانبيّة: التهاب الجلد التّماسيّ التّخريشيّ، الحكة، الإحساس بالحرقة، نقص التصبغ الدائم (عادة ينقص الهيدروكينون الصباغ الطبيعي للجلد، ولكن يعود اللون لطبيعته بعد التوقف عن استخدام المنتج) [138]، وتمغّر الجلد خارجي المنشأ exogenous ochronosis بالاستخدام المديد والتراكيز العالية.

يظهر التمغر خارجي المنشأ عادة على شكل فرط تصبغ لاعرضي، حمامى، حطاطات ودخنيات رمادية مزرقة على الجلد المعرض للشمس، وغالباً يصعب علاجه.[139]



الصورة رقم (12): تمغر الجلد خارجي المنشأ [110]

يمنع استخدام الهيدروكينون عند النساء الحوامل والمرضعات وفي المرضى الذين يعانون من أرجية موثقة له .يصنف ضمن الفئة C في الحمل [140]

تتحسّن فعالية الهيدروكينون عند مشاركته مع الترتنوئين والستيروئيدات الموضعيّة فيما يعرف بالعلاج الثلاثيّ المركب TCC، حيث وصف Kligmanو Willis عام 1975 استخدام خلطة مكونة من هيدروكينون بتركيز 5%، وترتنوئين 0.1%، وديكساميتازون 0.1%في تفتيح الجلد [141]

أما حالياً فتستخدم خلطة العلاج الثلاثي المركب المكونة من هيدروكينون بتركيز 4%، وترتنوئين 0.05%، و0.01% فلوسينولون أسيتونيد، وتعتبر العلاج المعياري الذهبي لعلاج الكلف نظراً لتأثيرها السريع والفعال،

[114,142]، وهي العلاج الوحيد المعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية [143]، وتطبق هذه الخلطة مرة مساءً لمدة 5-7 أسابيع [144].

يوصى باستخدام طريقة التطبيق المتناوبة ل 6 أشهر، إذ أن الاستخدام المتقطع للعلاج الثلاثي قد يكون فعالاً في منع النكس لدى بعض المرضى [145,146]، ففي تجربة عشوائية، شملت 242 مصاباً بالكلف المتوسط إلى الشديد، عولجوا بـالخلطة الثلاثية مرة يومياً ل 8 أسابيع، ثم حوّل المرضى الذين أصبح لديهم الكلف خفيفاً أو غير موجود إلى علاج صيانة ل 6 أشهر بالخلطة الثلاثية مرتين أسبوعيّاً، أو بطريقة السحب(3 مرات أسبوعيّاً لشهر، ثم مرتين أسبوعيّاً لشهرين، ثم مرة أسبوعيّاً لشهر)، وبعد 6 أشهر فإن 54 و 53% من المرضى على الترتيب لم يعانوا من النكس[145].

يتوقع حدوث تحسن بمشعر MASI المعدل بمقدار 30-40% بعد 8 أسابيع من تطبيق العلاج الثلاثي مع واقي شمسي واسع الطيف، و50-60% بعد 16 أسبوعاً. [149-147]

كذلك يعتبر الأربوتين والديوكسي أربوتين، وهي مشتقّات سكريّة للهيدروكينون، أقل تهييجاً للجلد ولكنها أقل فعاليّة [144]

الرتنوئيدات: مثل التريتنوئين، الأدابالين والتازاروتين، تعمل على تحسين الكلف عن طريق زيادة معدّل تقلُّب الخلايا الكيراتينية ، وقد تثبط الرتنوئيدات الموضعية التيروزيناز لأنها تعزز نفاذية الهيدروكينون، لكن زمن بدء عمل الرتنوئيدات عند استعمالها كعلاج وحيد يكون أطول عادة من زمن بدء الهيدروكينون حيث تستغرق 24 أسبوعاً لتعطي تفتيحاً ملحوظاً [22,135,143].

يتوفر الترتينوئين بجرعات مختلفة (من 0.01 إلى 0.1%)، وسواغات متعددة مثل كريماتcreams، وهلاماتgels، ودهوناتlotions، ومحاليلsolutions ، ولكنه غير معتمد في الولايات المتحدة كعلاج وحيد للكلف.[112]

تستخدم مرة يومياً مساءً، ويمكن استخدامها حتى 6 أشهر، ومن الآثار الجانبية للرتنوئيدات الموضعيّة الجفاف، الحمامى، الحكة واللسع [74]

الستيروئيدات الموضعية: قد تمنع تكون الميلانين مباشرة عن طريق تقليل إنتاج الوسائط الالتهابية، مثل البروستاغلاندينات واللوكوترينات، لكن دراسات قليلة قيمت فعالية الستيروئيدات كعلاج وحيد للكلف [112]

يقلل الستيروئيد الموضعي الموجود في العلاج الثلاثي التخريش الناجم عن المكونين الآخرين [115]

حمض التّرانيكزاميك Tranexamic acid: هو مثبط للبلازمين، وينقص تركيب الميلانين عن طريق التثبيط التنافسي لإنزيم التّيروزيناز، كما يثبّط تشكُّل الأوعية فينقص الحمامى. [150]، وينقص نشاط الخلايا البدينة [151,152]، ويعطى فمويّاً بمعدّل 250-500 ملغ مرة إلى مرتين يوميّاً لمدة 3-6 أشهر، كما توجد بروتوكولات بجرعات أعلى تصل إلى 1500 مغ يومياً، ولكنها لا تحقق فرقاً هاماً من حيث الفعالية النهائية رغم كونها أسرع تأثيراً [153,154].

يوجد على شكل كريم بتركيز 2-5% ولكن فعاليّته أقل من الشكلين الفموي وداخل الأدمي، يدهن مرتين يومياً ل 4 أسابيع، وله فعاليّة مماثلة للهيدروكينون مع آثار جانبيّة أقل، ولكنّه قد يسبب حمامى وجفافاً ووسوفاً [155].

من الآثار الجانبية للمركب الفموي الأعراض الهضمية، قلة دم الطمث، الآلام العضلية الهيكلية، الصداع والطّفح الشروي، كما يحذر من استخدامه عند وجود سوابق خثار أو سكتة أو خنّاق صدري، وعند مرضى سوء الوظيفة الكلوية، والخباثة، ويجب استخدامه بحذر عن النساء اللاتي يستخدمن العلاج الهرموني المعيض والنساء المدخنات[157-155]، وفي دراسة رجعية شملت 561 مريضاً، حدثت الآثار الجانبية لدى 40 منهم (7%)، وكانت أغلبها عابرة، وتم تشخيص حالة واحدة لخثار وريدي عميق تبين فيما بعد أنها تعاني من عوز البروتين S العائلي [158]

قارنت دراسة بين فعالية حمض الترانيكزاميك الموضعي بتركيز5%، والهيدروكينون بتركيز4%، بين نصفي الوجه عند 100 امرأة مصرية، فتبيّن تناقص مشعر MASI بعدع 12 أسبوعاً بمقدار46%، و45% على الترتيب [159]، في حين قارنت دراسة عشوائية أخرى بين فعالية كريم حمض الترانيكزاميك وفعالية العلاج الثلاثي المركب ل 8 أسابيع في الهند، وتبين تناقص مشعر MASI بمعدل 5% و30% على الترتيب [160]

في دراسة تجريبية معشّاة شملت 44 امرأة عولجن بحمض الترانيكزاميك الفموي 250مغ مرتين يومياً لثلاثة أشهر، تناقص مشعر MASI بمقدار 49% مقارنة ب 18% عند اللواتي استخدمن واقي الشمس لوحده [161]، ولكن وجد نكس ملجوظ بعد 3 أشهر من إيقاف العلاج.

بينت دراسات أن حمض الترانكيزاميك الفموي يحسن أداء العلاج بكريم المشاركة الثلاثية مع الواقي الشمسي [162,163]

<u>حمض الآزليك</u>: هو حمض مشتق من خميرة *Pityrosporum ovale* ، يثبط التّيروزيناز وجزيئات أُخرى تنظّم التقرن الخلوي، كما يثبّط تخليق DNA الخلايا الميلانينية الطبيعية والمفرطة الوظيفة، وينقص تشكّل الجذور الحرة [164]، ويتوافر على شكل كريم بتركيز15-20% مرتين يوميّاً ل 6 أشهر، وينقص MASI بمقدار 50% بعد 8 أسابيع.[138]

من آثاره الجانبيّة الحكة واللسع والحرقة والخدر في 1-5% من الحالات، وعند أقل من 1% من الحالات يحدث توسف والتهاب جلد تماسي [74]، وهي آثار خفيفة تزول بعد عدة دقائق من التطبيق مما يجعله جيد التحمّل من قبل المرضى، وهو آمن للاستخدام عند الحامل والمرضع [138]

في دراسة تجريبية عشوائية قارنت بينت فعالية كريم حمض الآزليك 20% بالمشاركة مع كريم الهيدروكينون 5%، وكريم الهيدروكينون 5% لوحده، تبين أن مقدار التناقص في مشعر MASI في مجموعة العلاج المشارك 69%، بالمقارنة مع 58% في مجموعة الهيدروكينون مع فارق هام إحصائيّا لصالح العلاج المشارك بعد 4 أشهر من العلاج [165]

بينت دراسة أخرى تم فيها علاج جميع المرضى بحمض الترانيكزاميك الفموي 250 مغ مرتين يومياً ل 6 أشهر، وقسموا إلى مجموعتين إحداهما عولجت بحمض الترانيكزاميك الموضعي 3%، والثانية بحمض الآزليك الموضعي 20%، بالإضافة إلى العلاج الجهازي، أن فعالية حمض الآزليك مماثلة لفعالية حمض الترانيكزاميك [166].

بينت مراجعة منهجية أن حمض الآزليك يتفوّق على الهيدروكينون2%، وعلى الدواء الغفل في تدبير الكلف، كما أن العلاج المركب من حمض الآزليك والهيدروكينون فعالٌ أكثر من الهيدروكينون لوحده [167].

ال Glycyrrhizin (خلاصة العرقسوس): يثبّط نزع تحبّب البدينات، وإنتاج اللوكترينات ووسائط التهابيّة أُخرى، يعطى عن طريق الوريد بجرعة 40-8- مغ مرتين أسبوعيّاً، وقد يسبّب نقص بوتاسيوم الدم، وهبوط الضغط، وفي حالات نادرة انحلال العضلات المخططة [168].

وعلى الرغم من قلة الدراسات المنهجية التي تدرس فعالية المستخلصات النباتية في الكلف، يعد العرقسوس من أكثرها دراسةً، وأثبتت مراجعة عام 2024 فعاليّة هذا المركب في التدبير العلاجي للكلف [169].

السستيامين Cysteamine: شكل من الأمينوثيول aminothiol، مع خصائص مضادة للأكسدة، يثبط التيروزيناز والبيروكسيداز، وينقص الدوباكينون، ويخلب الحديد والنحاس، كما يزيد مستوى الغلوتاثيون الخلوي، وينقص الميلانين في الطبقة القرنية [170].

في دراستين تجريبيتين عشوائيتين ثنائيتي التعمية، شملت الأولى 50 مريضاً، والثانية 53 مريضاً، تم تطبيق طبقة رقيقة من كريم السستيامين بتركيز 5% مساءً، وتركها ل 3 ساعات ثم غسلها، لمدة 16 أسبوعاً، وحقق تحسن في MASI بنسبة 50%و59% على الترتيب [171,172].

قارنت دراسة بين فعالية السستيامين والهيدروكينون 4%، ل 16 أسبوعاً، وكان التحسن في مشعر MASI بمعدل 21%، و32% على الترتيب [173].

له رائحة كريهة ولكن تم حل هذه المشكلة في المستحضرات الحديثة، فعاليتة مماثلة تقريباً لباقي المركبات المفتِّحة مع تهييج شديد في الجلد [174].

فيتامينC وفيتامينE: يمنع فيتامين C أكسدة الدّوبامين وبالتالي ينقص تركيب الميلانين بتفاعله مع النحاس في التيروزيناز،ويعطى موضعيّاً بتركيز 5-20% في الكلف، ونظراً لعدم ثباتيته، تم تطوير العديد من الأشكال لتبييض الجلد والكلف.[175] كما يُعطى جهازيّاً بجرعة 0.2 غ 3 مرات باليوم فمويّاً، في حين يعدّ فيتامين E مضادّ أكسدةٍ قوياً، ويعطى بجرعة 0.1 غ مرة يوميّاً [176]

بيّنت دراسة في الزجاج أن التركيز الأعظمي لفيتامين c حتى يتم امتصاصه عبر الجلد هو 20%، ولم تدعم استخدام مركبات ذات تراكيز أعلى في العلاج [177]

اقترحت دراستان أن العلاج بالليزر لمرضى الكلف يحسن اختراق الجزيئات العلاجية عبر الجلد وبالتالي يزيد من عمق نفاذيّة فيتامينC ويحسن من النتائج [178,179]

وفي مراجعةٍ منهجية شملت 139 مريضاً لتقييم فعاليّة فيتامينC الموضعي في عكس علامات الشيخوخة الضيائية، وتدبير الكلف، تبين أن لفيتامينC قدرة على تفتيح الجلد وتحسين التجاعيد الدقيقة [180]

مراجعة منهجيّة أخرى شملت 127 مريضاً، وقارنت بين العلاج داخل الأدمة بحمض الترانيكزاميك، والعلاج داخل الادمة بفيتامينC، وقد تبين أن العلاجان كلاهما فعّالٌ وآمن في تدبير الكلف، حيث لم يوجد فارق هام بين العلاجين في تغير مشعر MASI بعد الانتهاء من العلاج.[181]

الغلوتاثيون Glutathion: يرتبط بالنّحاس في إنزيم التّيروزيناز فيثبط نشاطه [182]، كما أن له خواص مضادة للأكسدة، ويزيد من مستويات السستئين وال N-أستيل- سستئين داخل الخلوية وبالتالي يحرف إنتاج الميلانين إلى

الفيوميلانين الأفتح، ونظراً لأن النسبة بين شكلي الميلانين السابقين تحدد لون البشرة، فإن زيادة الفيوميالنين تؤدي إلى تفتيح البشرة.

يعطى لعلاج فرط التصبغ بالطريق الفموي أو الوريدي.

قيمت فعالية الغلوتاثيون بتركيز 500 مغ على شكل أقراص مص فموية مرة يومياً ل 8 أسابيع في دراسة مفتوحة على 30 امرأة فيليبينية، وتم تقييم المرضى كل أسبوعين.

انخفض منسب الميلانين على نحو ملحوظ وثابت في الجلد المعرض للشمس مقارنة بالخط القاعدي في كل نقاط التقييم.، وخفض الغلوتاثيون بالطريق الفموي منسب الميلانين كذلك في الجلد المحمي من الشمس مقارنة بالخط القاعدي.[183]

في دراسة عشوائية على نصفي الوجه شملت 30 امرأة فيليبينية بمتوسط عمر 36 سنة، قورن لوشن الغلوتاثيون الموضعي بتركيز 2% مع السواغ وحده، طبق المرضى اللوشن مرتين يوميا ل 10 أسابيع، وفي الأسبوع العاشر، أظهرت 67% من الجوانب المعالجة بالغلوتاثيون تفتيحاً للجلد مقارنةً ب 3% للجوانب المعالجة بالسواغ.

إضافة إلى ذلك، أظهر الغلوتاثيون بدء تأثير أسرع، ولم تسجل أية تأثيرات جانبية ناجمة عن التطبيق الموضعي للغلوتاثيون [184]

وفي دراسة على 60 امرأة ثايلاندية تم إعطاؤهم الغلوتاثيون 250 مغ فموياً مرتين يوميّاً ل 4 أسابيع، تبين تناقص مشعر تكون الميلانين وتشكل الشامات [185]، وما نزال بحاجة دراسات أكثر.

ومن المهم الحصول على أدلة إضافية على هيئة تجارب عالية النوعية مع تصاميم دراسة أفضل وحجم عينة أكبر ومتابعة طويلة الأمد قبل خضوع المرضى للعلاجات القائمة على الغلوتاثيون [186]

ومن الآثارالجانبية المبلغ عنها للغلوتاثيون الوريدي، الطفوح الجلدية، الألم البطني الحاد، اضطراب وظيفة الدرق والكلية، مع احتمال تطوير قصور كلوي واضطراب الوظيفة الكبدية ومضاعفات مميتة كالصمة الهوائية والإنتانات المميتة في حال الإجراء غير العقيم [187,188]

<u>الأحماض العضوية مثل حمض الكوجيك Kojic acid</u> : مشتق من عدة فطور مثل *Aspergillus oryzae* , *Penicillium* spp and *Acetobacter* spp، يثبط التيروزيناز عن طريق ارتباطه بالنحاس [189]، يعالج الكلف وفرط التصبغ مع آثار جانبيّة خفيفة [190-193]، ويستخدم بتراكيز 1-4% غالباً بالمشاركة مع عوامل مفتِّحة أخرى، يبدأ تأثيره بعد 2-4 أسابيع من بدء الاستخدام، ويصل تأثيره الأعظمي بعد 6 اشهر [194]

يستخدم حمض الكوجيك على نطاق واسع في آسيا وهو متوفربتركيبات عديدة متاحة دون وصفة طبية OTC بتراكيز 2٪ في الولايات المتحدة، ولكن لوحظ عند استخدامه كعلاج وحيد أنه أقل فعالية من الهيدروكينون [22,114,135]

يمكن اللجوء إليه عند المرضى الذين لا يتحملون الهيدروكينون [102].

أفادت دراسات عديدة أن حمض الكوجيك هو عامل محسس، وقد ارتبط بالقدرة على توليد الطفرات والتهاب الجلد التماسي [102,135]

سلفات الزنك: له نتائج متباينة حيث بلغ Sharquie وزملاؤه عن فعالية محلول سلفات الزنك 10% في معالجة الكلف [195]، ولكن دراسات أخرى بينت عدم وجود نقصان هامّ في شدة الكلف، وربما يعزى تأثيره الخفيف على الكلف لفعاليته في الوقاية من الأشعة فوق البنفسجية [196,197]

النياسيناميد Niacinamide: هو الشكل الفعال حيوياً من النياسين (فيتامين B3)، ويطلق عليه أيضاً النيكوتيناميد، يشكل طليعة للعديد من الإنزيمات مثل NADHو NADPH، ويمتلك خصائص مضادّة للأكسدة [198]، وهو يتدخل في الإشارة بين الخلايا الميلانينية والخلايا القرنية، فينقص نقل الميلانوزومات إلى الخلايا القرنية، وينقص تخلق الميلانين [199]، كما يزيد تصنيع السيراميدات والتمايز الخلوي فيحسن وظيفة الحاجز الجلدي، وله تاثير مضاد للالتهاب [200]

يمكن استخدامه لدى الحامل والمرضع، ويطبق عادة مرتين يوميّاً على شكل كريم بتركيز4-5% لوحده أو بالمشاركة مع عوامل أُخرى مفتحة مثل حمض الكوجيك والأربوتين، فقد أدى كريم النياسيناميد 4% إلى تحسن في حرز MASI المعدل بمقدار62% بعد 8 أسابيع من العلاج [201]

isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol): هو مثبط جديد قوي للتيروزيناز، مثبت الفعالية لتثبيط تشكل الميلانين المحرّض بالUVB.[202]، بعد 24 أسبوعاً من تطبيق الثياميدول بتركيز 0.2%، حدث تناقص بمشعر MASI بمعدل 26% لدى 23 امرأة مصابة بالكلف الوجهي [124]

الأربوتين Arbutin: هو مشتق من الهيدروكينون، يستخلص من *Uva ursi folium* و*blueberries* و*cranberries*، يثبط التيروزيناز ويمنع نضج الميلانوزومات، يستخدم لعلاج الكلف بتراكيز من1-6%، غالباً بالمشاركة مع عوامل مفتحة أُخرى [203]

في دراسةٍ تجريبيةٍ معشاةٍ على نصفي الوجه تم فيها علاج 30 مصاباً بالكلف، بواسطة كريم مركب من أربوتين 5% وحمض الكوجيك 2% على نصف الوجه، ومقارنته مع كريم المشاركة الثلاثية على النصف الآخر، وتبين بعد 12 أسبوعاً من العلاج أنه لا يوجد فرق بين الجهتين من حيث تحسن مشعر MASI، ولكن النكس والآثار الجانبية لدى العلاج بالأربوتين مع حمض الكوجيك كان أقل [204]

أثبت فعاليته في تحسن وتفتيح الشامات الشمسيّة لدى الأفراد ذوي البشرة الفاتحة والداكنة على حد سواء [205]

حمض الغليكوليك Glycolic acid: هو حمض ألفا هيدروكسي، يعتمد تأثيره على التركيز، يسبب ضعف الالتصاق بين خلايا البشرة في المستوى بين الطبقة الحبيبية والقرنية، ويسهّل نفاذ المركبات الفعالة عبر البشرة كما يسرّع عمليّة التقلب البشروي [206] يستخدم في معالجة الكلف بتراكيز بين 4-10% بالمشاركة مع مفتحات أُخرى أو هيدروكينون، تأثيراته الجانبية الأهم هي التخريش وإحساس الحرق والحمامى [207]

يستخدم كعامل مقشر كيميائي لعلاج الكلف وسيرد ذكره لاحقاً

الميتفورمين metformin: يثبط تخلُّق الميلانين من خلال إنقاص مستويات الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP ضمن الخليّة، ولكن بسبب كرهه للدسم فإن المستحضرات الموضعية منه قليلة النفاذيّة وبالتالي فإنها لا تكون فعّالة إلا بالتراكيز العالية [208]، وفي دراسة تجريبية عشوائية شملت 40 مريضاً في مصر، وقارنت بين فعاليّة لوشن الميتفورمين بتركيز30% مرتين يومياً، وفعالية العلاج الثلاثي المركب، تبين أن التناقص في مشعر MASI

بعد 8 أسابيع من العلاج كان 56% و57% على الترتيب [209]، ولكن لا يوجد دليل واضح بعد حول الارتباط بين مقاومة الأنسولين وحدوث الكلف [210].

الميثيمازول Methimazole: هو مضاد درق له خواص مزيلة للتصبغ عن طريق تثبيط البيروكسيداز، ولكن وجدت بعض الدراسات تأثيراً مثبطاً على التيروزيناز، وبشكله الموضعيّ هو غير سام للخلايا الميلانينية، ولا يحرض تغييرات في مستويات الهرمون المحفّز للدرق TSH الدموية [211]، وفي دراسة تجريبية معشاة شملت 50 مريضة مصابة بالكلف، وتم فيها مقارنة فعالية الميثيمازول الموضعي بتركيز5% مرة يومياً بفعالية الهيدروكينون 4% ل 8 أسابيع، وجد تناقص في مشعر MASI بمعدل 25% و76% على الترتيب [212]

الميلاتونين melatonin: هو هرمون يركب ويفرز من قبل الغدة النخامية، وله خواص مضادة للأكسدة حيث يقلل من تشكل الجذور الحرة المحرضة بالأشعة فوق البنفسجية ويثبط الهرمون المحفِّز لتكوّن الميلانين النمط ألفا -α MSH [213]، وتكون مستويات الميلاتونين والكاتالاز لدى مرضى الكلف في المصل ناقصة بسبب الشدة التّأكسديّة العالية لديهم[214]، وبتطبيق الميلاتونين الموضعي بتركيز5% مرتين يوميّاً وبالمشاركة مع واقي شمسي ل 90 يوماً، تناقص مشعر MASI بمقدار 31% مقارنة ب 37% عند تطبيق الهيدروكينون 4% مع واقي شمسيّ[215]، وبما أن اضطرابات النوم هي مصدر أساسي للشدة التأكسدية، فإن الميلاتونين الفموي يمكن أن يلعب دوراً هامّاً في علاج المرضى الذين يبلغون عن نوعيّة نوم سيئة [216]

الملاسيزين Malassezin: مشتق طبيعي للإندول ينتج من قبل خميرة *Malassezia furfur*، *يحرّض الموت المبرمج للخلايا الميلانينية*، وينقص تركيب الميلانين من الخلايا الميلانينية في الزجاج، ولكنه ليس مثبّطاً للتيروزيناز، بل هو مماثل لمستقبل الهيدروكربون العطري الذي يلعب دوراً هاماً في عملية الاستتباب الخلوي، ويتدخل بتنظيم التصبغ، وفي دراسة تجريبية معشاة ثنائية التعمية، تناقصت شدة فرط التصبغ لدى المجموعة المعالجة بالملاسيزين الموضعي مرتين يومياً ل 8 أسابيع بمقدار31.13%، مقارنة ب16.67% في مجموعة الغفل دون نكس بعد 8 أسابيع من المتابعة [217,218]

اقترح Cohen في عدة دراسات علاجاً مضاعفاً لتدبير الكلف يشتمل على مضاد أستروجيني (مثل معدلات مستقبلات الأستروجين الانتقائيّة-تاموكسيفين أو رالوكسيفين)، مع مثبط لعامل النموّ الوعائي (bevacizumab)، ولا تزال الدراسات تجرى حول فعالية هذه المقاربة [219-221]

Pycnogenol: مستخلصة من نبات *Pinus pinaster* له خواص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب ومثبطة للتركيب الحيوي للميلانين، كما ينقص احمرار الجلد الناجم عن الUV [222]

الجرعة الموصى بها 75-150 مغ يومياً مقسَّمة إلى 2-3 جرعات لمدة 2-4 أشهر

اقترحت دراسة استخدام جرعة 50 مغ مرتين يوميّاً لتدبير الكلف، وحققت تناقصاً في مشعر MASI بمقدار58% لدى 31 امرأة بعد 90 يوماً من العلاج [223]، كما أُجريت دراسة على سلسلة حالات شملت 30 امرأة صينية مصابة بالكلف، تم علاجهن بجرعة 25 مغ 3 مرات يوميّاً لشهر، مما أدى لتناقص وسطي بمساحة الكلف بمقدار32%، ومتوسط تناقص بشدته بمقدار 22% [222]

في تجربة سريرية عشوائية، تم علاج 44 امرأة بالعلاج الثلاثي المركب وواقي شمسي ملون لمدة 60 يوماً، وتم إضافة 150 مغ من البيكنوجينول إلى المجموعة الأولى، ودواء غفل إلى المجموعة الثانية، وحققت المجموعة الأولى تناقصاً في مشعر MASI بمقدار 49% يتفوّق على المجموعة الثانية 34% [146]

Polypodium leucotomos: هو مستخلص نباتي يعطى من دون وصفة، ومضاد التهاب يفيد في علاج الأدواء الجلدية الالتهابية وإنقاص شدة الحرق الشمسي، ولا تعرف آلية تأثيره بالضبط، ولكن له خواص قوية مضادة للأكسدة، ويحافظ على بنية المطرق خارج الخلوي من تأثيرات الأشعة فوق البنفسجية [224,226]، واقترح أنه ربما يكون له دور في علاج الكلف، ولكن دراسة عشوائية على 40 امرأة مصابة بكلف متوسّط إلى شديد عولجن بالواقي الشمسي وقسموا إلى مجموعتين: عولجت المجموعة الاولى منهن ب 720 مغ يوميّاً من خلاصة PL، والثانية بدواء غفل لمدة 12 أسبوعاً، ولم يوجد فارق بين المجموعتين في نهاية العلاج [226]، وهذا ما يخالف نتائج دراسة أخرى تبين فيها أن المجموعة المعالجة بالPL حققت نتائج أفضل [133]، هذا التضارب في المعطيات يقترح إجراء دراسات أوسع حول الفعالية العلاجية لهذا المركب.

الكاروتينوئيدات Carotenoids: هي صبغة طبيعية موجودة في العديد من النباتات، لها قدرة على تحييد وخلب الجذور الحرة، حيث تمتص طاقة هذه الجزيئات وتعيد نشرها بصورة حرارة، وفي البشرة تمتص الكاروتينوئيدات الأشعة فوق البنفسجية نمط A و B، والضوء المرئي، وتحمي ال DNA من الأذية الناتجة عنها، كما أنها تحفّز السبل الإنزيمية المضادة للأكسدة [227]، وعلى الرغم من تثبيط ال Fucoxanthin الفموي للتصبغ المحرض بال UVB لدى خنزير غينيا، ولكن لا توجد حتى الآن تجارب على الإنسان [156]

خامساً: طرق أخرى للعلاج:

التقشير الكيميائي: سيرد ذكره بالتفصيل في الفصل التالي.

العلاج بالوخز الدقيق: استخدم الوخز بالإبر الدقيقة للمرة الأولى لعلاج ندبات حب الشباب ورخاوة الجلد، ولكن لوحظ حدوث تحسن في الكلف والتصبغ التالي للالتهاب لدى هؤلاء المرضى [228]، وتبين أن استخدام ال roller التي تسبب أذية خفيفة في الجلد قوامها احمرار طفيف وبعض النقاط النزفية، قد سرع عمليّة تحسن الكلف [229]، وقد أدت هذه التقنية عند مشاركتها مع كريم المشاركة الثلاثية والواقي الشمسي ل 8 أسابيع إلى تحسن أكبر في مشعر MASI المعدل مقارنة بالعلاج الثلاثي لوحده، ويبدو أنها تمنع النكس اللاحق [230,164]

لا تعرف آلية الوخز بالإبر الدقيقة تماماً، حيث يحدث تكاثر مبكر للخلايا الكيراتينية بعد الإجراء، مما يزيد التخلص من الميلانين عبر البشرة، كما أنه يحسن من علامات الأذية الشمسية مثل المران الشمسي والخلايا الميلانينية المدلدلة، ويعيد بناء الغشاء القاعدي المتضرر [231]، كما أنه إجراء آمن على الأفراد ذوي البشرات الداكنة [137]

كما اقترحت دراسات أن هذا الإجراء يسهل نفاذ المواد المفتحة عبر الجلد، ولكن هذا يعتمد على نفاذية الجلد الأساسية وتكرار التطبيق، وبالتالي فإن استخدام هذه التقنية كل أسبوعين او كل شهر لا يبدو أنه مفيد، بالإضافة إلى احتماليّة كون المواد المفتحة المستخدمة موضعياً غير مخصصة للحقن ضمن الأدمة، كما أنه لا يمكننا تحديد عمق النفاذ بدقة، وبالتالي فإن التّأثيرات الجانبية للامتصاص الجهازي غير معروفة [232]

تم اقتراح الوخز بالإبر الدّقيقة بالمشاركة مع تردّدات الأمواج الرّاديويّة كعلاجٍ فعّالٍ للكلف المعنِّد، ولكن لا زلنا بحاجة دراسات تجريبية عشوائيّة مضبوطة بالشاهد على نطاق أوسع. [235-233]

العلاج داخل الأدمة والبلازما الغنيّة بالصّفيحات:

من أكبر المشاكل التي تواجهنا أثناء علاج الكلف هي النفوذية الضّعيفة للأدوية المنحلّة بالماء عبر حاجز الطّبقة القرنية الكاره للماء، وبالتالي يوفر العلاج داخل الادمة طريقة لإيصال تراكيز أعلى من الدواء مباشرة إلى المنطقة المستهدفة، ويتطلّب حجوماً أصغر، وبالتالي يكون التأثير أسرع ويدوم لفترة أطول كما تكون الآثار الجانبية محدودة.

وحتى يحقن الدواء ضمن الادمة يجب أن يكون محلولاً في الماء، كما يجب تجنب الخلطات حيث تُحقَن المواد المختلفة بمحاقن منفصلة [124]

حمض الترانيكزاميك هو الحمض الأكثر دراسة كعلاج ضمن الأدمة، ويتم الحقن باستخدام محقنة 1 مل ورأس إبرة قياس 28 أو 30 وعلى عمق 1 مم وتباعد 1 سم بين كل نقطة وأُخرى، تم إجراء 3-12 جلسة في التجارب السريرية بفواصل 1-6 أسابيع، وتناقصت شدة الكلف بمعدلات تتراوح بين 33.3% و 81.2%، وتم استخدام تراكيز مختلفة من حمض الترانيكزاميك بين 4-100مغ/سم^2 ، لم تحقق التراكيز العالية تحسناً أكبر من التراكيز المنخفضة ولكن معدل النكس معها كان أقل، كما أن العلاج داخل الادمة له نفس فعالية الطريق الجهازي مع آثار جانبية أقل [236]، هذا وكانت الآثار الجانبية للحقن الموضعي لحمض الترانيكزاميك محدودة واقتصرت على التخريش وتفاعلات فرط التحسس الموضعي[99]، إلا أننا ما نزال بحاجة دراسات أكثر موثوقية.

تعد البلازما الغنيّة بالصفيحات خياراً علاجياً للكلف على الرغم من وجود دراسات قليلة قارنت PRP مع العلاجات المعيارية، كما أنه لا يوجد دراسات حول الطريقة المعيارية المثلى لتحضير البلازما الغنية بالصفيحات لعلاج الكلف.

تحتوي الصفيحات على عامل النمو الصفيحي، وعامل النمو المحوّل بيتا1 و2، وعامل النمو البشروي، حيث تعمل هذه العوامل على إصلاح الضرر اللاحق بالبشرة عند مرضى الكلف.[124]

في تحليل تلوي ل 10 دراسات تجريبية شملت 395 مريضاً، كان هناك تناقصاً مهمّاً في مشعر MASI بعد الإجراء [237]، كما يمكن استخدامها بعد الوخز بالإبر الدّقيقة، وقد تراوح عدد جلسات ال PRP بين 3و 6، كل 2-4 أسابيع، مع آثار جانبية بالحد الادنى تشمل الحمامى والوذمة الخفيفة والألم أثناء الحقن [124].

الليزر: في المجال السريري يعتبر ليزر Q-switched Nd:YAG هو الليزر الأكثر استخداماً لتدبير الكلف، فهو يستهدف الميلانين، وتسمح تقنيّة Q-switched بإطلاق طاقة عالية خلال زمن قصير (نانو ثانية)، وبالتالي تدمير الميلانين وفق تأثير ضوئي-صوتيphotoacoustic. [238,239]

مؤخراً، تم تصنيع ليزرات تقع طول نبضاتها في مجال البيكوثانية ضمن أطوال موجية 532nm، 755nm، 1064nm، وإن إيصال الطاقة خلال زمن أقل يقلل من التأثير الحراري ويزيد التأثير الميكانيكي، غير أن تفوّق الليزر بزمن البيكوثانية على النانوثانية في تدبير الكلف ما زال موضع جدل [240,241]

تستخدم الليزرات التي تستهدف الماء كذلك في تدبير الكلف مثل CO2 و Er:YAG، حيث تبخر الخلايا القرنية الحاوية على الميلانين الفائض والخلايا الميلانينية مفرطة الفعالية، كما تحسن عمليّة الشفاء حول أعمدة التخثر من الأذية الشمسيّة في الأدمة العليا وبالتالي تقليل العوامل المفرَزة منها والتي تحفّز الخلايا الميلانينية.

ولكن الليزرات الكاشطة تمتلك تأثيراً حراريّاً عالياً، وبالتالي تزداد احتمالية حدوث عسر التصبغ، ولذلك يفضل استخدام طاقة وكثافة منخفضة للنبضة [242]

أما الليزرات ذات نمط الإطلاق غير الكاشط، فهي تنتج أعمدة من التخثرفي الادمة، وتبقى الخلايا القرنية سليمة، ومن الليزرات غير الكاشطة المفضلة للكلف هو ليزر الثاليوم 1927nm Thulium، لأن اختراقه هو حول الوصل البشروي الأدمي [243]

يمكن استخدام الليزر الصباغي النبضيPDL، لتدبير الكلف خاصة عند وجود توسع شعيرات، فعند علاج الشعيرات المتوسعة يتوقف إطلاق العوامل المحفّزة للخلايا الميلانينية منها وبالتالي تقل نسبة النكس، ولا يجوز استخدامه في الأنماط اللونية فوق النمط الرابع بسبب خطر حدوث فرط تصبغ تالي للالتهاب [244]

يبين الجدول رقم (2) الليزرات ومنابع الضوء المستخدمة لعلاج الكلف

التمويه التجميلي: هو أسلوب يستخدم المستحضرات التجميلية لإخفاء آفات الجلد وإعطاء مظهر طبيعي له، ويمكنه أن يخفف التأثير النفسي والاجتماعي للكلف ويحسن نوعية حياة المريض .توفر كريمات الأساس foundations المقاومة للماء التي تحتوي على ثاني أكسيد التيتانيوم وأكسيد الزنك وأكسيد الحديد فائدة مزدوجة، إذ تعمل كمموه عيوب تجميلي وواقية من الشمس، يمكن استخدام التمويه التجميلي في أثناء العلاج الفعال للكلف [22,245,246]

الإكزوزوم: الإكسوزومات هي حويصلات نانوية مغلفة بطبقة ليبيدية مزدوجة تطلق من كل أنماط الخلايا الحاملة للبروتينات تقريباً، يتراوح قطرها من 30 إلى 200 نانومتر، وتؤدي دوراً مهماً في التواصل بين الخلايا، وتؤثر في عمليات فيزيولوجية ومرضية متنوعة [247]

تحتوي الإكزوزومات على خليط من البروتينات والحموض النووية واللبيدات التي تعكس خصائص الخليّة المنتِجة، ويمكن استخدامها كعلاج مماثلٍ في فعاليّته للعلاجات الموجّهة للخلايا دون وجود احتماليّة خطر الرفض المناعي [248]

تمتلك الإكزوزومات المشتقّة من الخلايا الميزنشيمية خصائص مجددة ومضادّة للالتهاب، ومضادة للشيخوخة ومعدلة للمناعة وتسهم في تحفيز شفاء الجروح [251-249]، كما أنها لا تملك خصائص مولدة للأورام [251,252]، بالتالي فإن لها نتائج علاجية واعدة.

تم إدراج الإكزوزومات المشتقة من الخلايا الجذعية الشحمية البشرية حديثاً في العلاجات الجلدية [253,254]، وقد بيّنت الدراسات على الحيوانات أنها تساعد في تجديد الحاجز البشروي من خلال التحفيز على إنتاج السيراميدات والديهيدروسيراميدات والسفينغوزين [255]،كما تنقص الالتهاب والحكة وتحفز صانعات الليف الأدمية لإنتاج الكولاجين والإلاستين، وتعدل عملية التملن[256,257]، ولكن المنتجات التجميلية المعتمدة على إكزوزومات الخلايا الجذعية الشحمية البشرية ما تزال غير مرخصة في أوروبا [258]، وكبديل توجد إكزوزومات من أصل نباتي حيث تنتج النباتات الإكزوزومات تحت تأثير محفّز فيروسي أو جرثومي [259,260]، والإكزوزومات النباتية لها قدرة منخفضة مولدة للمناعة ومتوافقة حيويّاً، سميتها منخفضة ويمكن هندستها لاستهداف مستقبلات معينة[259]

وفي مجال الطب الجلدي والتجميلي، فإن الإكسوزومات هي خيار علاجي حديث وواعد في مجالات عديدة، كتساقط الشعر، وعلاج الندبات، وشفاء الجروح، وشيخوخة الجلد واضطرابات التصبغ [263-261]

وقد بدأت تجرى الدراسات على فعالية الإكسوزومات في مجال الكلف، إذ بينت دراسة استطلاعية أن التطبيق الموضعي لإكسوزومات الخلايا الجذعية المشتقة من الوردة الدمشقية مع الوخز الدقيق فعال وآمن، لا يتطلب تخديراً

ولا يسبب ردود فعل تحسسية، مما يجعلها خياراً علاجيا واعداً في علاج الكلف، والمرضى الذين يعانون من كلف متوسط إلى شديد، والمعرضين لفرط التصبغ التالي لالتهاب [264]

دراسات حديثة مختلفة:

- بينت مراجعة منهجية وتحليل تلويٍ شمل 100 دراسة، فعالية متماثلة للعوامل الحاوية على الهيدروكينون سواء كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع علاجات أُخرى، والعوامل الموضعيّة غير الحاوية على الهيدروكينون، مثل حمض الكوجيك وحمض الآزليك، وحمض الترانيكزاميك، والسيستيامين، وكانت الآثار الجانبية أشد مع التّركيبات الحاوية على هيدروكينون وسستيامين[265]
- بينت دراسة عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بالشاهد تم فيها تقسيم المريضات في مجموعتين ضمت كل منهما 20 مريضة تم إعطاؤهن واقياً شمسياً لمدة 24 أسبوعاً، عولجت الأولى بالعلاج الثلاثي الجديد المكوّن من isobutylamido-thiazolyl-resorcinol%0.1 وحمض الرتنوئيك0.1%، وديكساميتازون أسيتات0.1%، في حين عولجت الثانية بخلطة كليغمان لمدة 12 أسبوعاً، وتم فيها اعتماد مشعر MASI المعدّل لتقييم النتيجة، وقد وجد الباحثون أنه في نهاية 12 أسبوعاً من العلاج، كان العلاجان فعالين في تدبير الكلف دون وجود فارق هام بين المجموعتين من حيث تحسّن MASI المعدل[266]
- أجريت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد على فعالية الرحلان الأيوني في وسط من خلاصة حمض الترانيكساميك لمعالجة الكلف، وقد تبين بعد جلستين اسبوعياً ل 3 أشهر أنه أكثر فعاليّة من الدواء الغفل في إنقاص مشعر MASI [267] ولكننا بحاجة دراسات أكثر لتقييم هذه الطريقة.
- أجريت دراسة حول فعالية Poly d-l Lactic Acid (PDLLA) في علاج الكلف على 3 نساء بين 45-59 سنة، ذوات أنماط بشرة 3 و4 حسب تصنيف فيتزباتريك، خضعن ل 3 جلسات علاجية بفواصل 3 أسابيع، وقد حصل تناقص في MASI لدى جميع المشاركات، مما يقترح أنه قد يكون علاجاً فعالاً محتملاً للكلف بسبب قدرته على تحفيز الكولاجين وإعادة قولبة البشرة [268]، ولكننا بحاجة دراسات أكثر تشمل عدداً أكبر من المرضى لتحديد فعاليته على المدى الطويل وفهم آليته المرضيّة.
- اقترحت دراسة فعالية الإيزونيازيد الموضعي في تدبير الكلف، حيث يعد الإيزونيازيد ركيزة لإنزيمات البيروكسيداز، وبالتالي يتم استقلابه بواسطة بيروكسيداز الخلايا الميلانينية، مما ينقص النشاط التأكسدي ضمن الخلية، حيث شملت هذه الدراسة 20 امرأة مصابة بالكلف البشروي تم تقسيمهن إلى مجموعتين متساويتين، عولجت الأولى بكريم الإيزونيازيد 10% والثانية بدواء غفل، مع تطبيق واقي شمسي لجميع المريضات، طبقت المريضات العلاج مرة يوميّاً مساءً ل 3 أشهر، وقد تناقص مشعر الميلانين في المجموعة المعالجة بالإيزونيازيد أكثر من الدواء الغفل على نجو هامٍ إحصائيّاً، وكذلك التناقص في مشعر MASI مما يقترح أن الإيزونيازيد الموضعي قد يكون علاجاً واعداً للكلف. [269]

يبين الجدول رقم (1) العوامل الموضعية المستخدمة في علاج الكلف [270]

العامل	آلية العمل
الهيدروكينون	تثبيط التيروزيناز
حمض الآزليك	تثبيط التيروزيناز
حمض الكوجيك	تثبيط التيروزيناز
حمض الأسكوربيك(فيتامينc)	تثبيط زمر الأوكسجين التفاعلية
الرتنوئيدات	تقليل تصنيع التيروزيناز وزيادة معدل التقلب الشروي
الستيروئيدات القشرية	مضاد التهاب، ومثبط غير انتقائي لتكوين الميلانين
النياسيناميد	تثبيط نقل الميلانوزومات
خلاصة العرقسوس	بعثرة الميلانين وتثبيط التيروزيناز
Undecylenoyl phenylalanine	مناهض لل α-MSH، ولمستقبلات الخلايا الجذعيّة
4-N-butylresorcinol	تثبيط التيروزيناز، مضاد أكسدة ، مضاد التهاب
الصويا	يثبط انتقال الميلانوزومات إلى الخلية الكيراتينية
الأربوتين	تثبيط التيروزيناز
الغلوكوزامين	تثبيط تفعيل التيروزيناز
الميكينول	تثبيط التيروزيناز
السستيامين	تثبيط بيروكسيداز التيروزيناز، تأثير كانس لجذور الهيدروكسي
الديوكسيأربوتين	تثبيط التيروزيناز
فلوتاميد	يحصر عمل التستوسترون الدّاخليّ والخارجي عن طريق الارتباط بمستقبل الأندروجين
N-acetylglucosamine	تثبيط ارتباط التيروزيناز بالغليكوزيل
ميثيمازول	مثبط للبيروكسيداز ويمنع تخليق الميلانين
أليوزين	تثبيط التيروزيناز

الجدول رقم (1): العوامل الموضعية المستخدمة في علاج الكلف [270]

الضوء النبضي المكثفIPL
الليزر المجزأ غير الكاشط 1550 نانومتر
الليزر المجزأ غير الكاشط 1927 نانومتر
ليزر البيكوثانية picosecond
الليزر الصباغي النبضي PDL
ليزر Qs Nd:yag

الجدول رقم (2): الليزرات ومنابع الضوء المستخدمة لعلاج الكلف [271]

الفصل الثاني:

التقشير الكيميائي

1-مقدمة:

يتضمن التقشير الكيميائي تطبيق واحد أو أكثر من العوامل المقشرة على الجلد، مما يسبب ضرراً متحكماً به للجلد، وذلك بهدف تخريب ومن ثم إعادة تجديد جزء من البشرة أو الأدمة أو كليهما، ويحظى هذا الإجراء باهتمام متزايد في علاج الكلف [272, 273]

أثبتت المقشرات كونها علاجاتٍ فعالةً للكلف، سواءً كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع علاجات موضعية أخرى بإحداث تأثيرٍ تآزري [13].

غالباً ما يستخدم كعلاج داعم في جلسات متتالية، إذ أنه يسرّع عملية التقلب الخلوي، ويقسم إلى سطحي ومتوسط وعميق تبعاً لطبقة الجلد والمستوى النسيجي الذي يصل إليه تأثير التّقشير، وتعتمد نتائجه على توزع الميلانين ومعدّل تقلُّب الخلايا الكيراتينية الأساسي لدى المريض [13,274]

تتضمن تأثيرات التقشير الكيميائي كلا من إعادة القولبة البشروية، وتسريع زوال الميلانين البشروي من الطّبقة القرنيّة، وإعادة التّنظيم الادميّ نظراً للتأثير الالتهابيّ وإنتاج السيتوكينات، الذي يحفّز أورمات الليف لإنتاج الكولاجين والإلاستين [275]

هناك العديد من الاستطبابات للتقشير الكيميائي في طب الجلد التجميلي، وفيما يخصّ الكلف، غالباً ما يتمّ مشاركته مع علاجات متمِّمة مثل الخلطة الثلاثيّة والهيدروكينون والواقيات الشمسيّة الملوَّنة واسعة الطّيف، أو إجراءات أُخرى مثل الوخز الدّقيق لإعطاء نتائج أفضل [22,276]

يستخدم معظم الأطباء الذين يستعملون المقشرات الكيميائية لحالات الكلف المقشرات السطحية أو متوسطة العمق.

التحسن الناتج عن التقشير الكيميائي قد يكون خفيفاً، متوسطاً أو ملحوظاً، ولكن لا يمكن توقع زوال كامل للصباغ في الجلد، ويعتبر حمض الغليكوليك من أكثر المقشرات الكيميائية دراسة في الادب الطبي لعلاج الكلف [277].

ذكرت مراجعة منهجية أنه لا يوجد عامل تقشير سطحي معين يتفوّق على الآخر في تدبير الكلف، وغالباً ما يستخدم كعلاج صيانة أو علاج مساعد، ويتم اختيار عامل التقشير بناء على تحمّل المريض وخبرة الطّبيب ومجال الأمان [116]

يقسم التقشير الكيميائي بناء على عمق الضرر المتحكم به إلى سطحي ومتوسط وعميق:

- التقشير السطحي يسبب أذية البشرة فيستخدم لتدبير الحالات السطحية مثل الكلف والعد الشائع وعسر التصبغ.
- التقشير المتوسط يصل الادمة الحليمية، فيستخدم لتدبير التقران السفعي واضطرابات التصبغ الأعمق.
- التقشير العميق يصل الأدمة الشبكية، وقد يسبّب تنخراً، وبالتالي يحتفظ به لتدبير التجاعيد الدقيقة وعلامات الشّيخوخة الضيائية الشديدة [273]

2-العوامل المستخدمة في التقشير الكيميائي للكلف:

- حمض الغليكوليك Glycolic Acid
- حمض اللاكتيك Lactic Acid
- حمض الصفصافSalicylic Acid 20-30%: محلول كحولي يطبق بواسطة شاش عقيم ولا تتم إزالته.
- حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid (TCA)
- حمض الرتنوئيك (الترتنوئين).
- حمض الليبوهيدروكسي.
- حمض الماندليك.
- حمض الفيتيك.
- حمض البيروفيك.
- محلول جسنر.

يمتلك حمض الغليكوليك وحمض الخل ثلاثي الكلور الدليل الأقوى على الفعالية [278]

العامل المقشر	آلية العمل
حمض اللبن	يزيد معدل التقلب البشروي
حمض الساليسيليك	مضاد التهاب، يقلل التصاق الخلايا القرنية، يزيد معدل التقلب البشروي
حمض الغليكوليك	يزيد معدل التقلب turnover البشروي، مضاد للالتهاب، حال للبشرة، يقلل التصاق الخلايا القرنية
حمض الخل ثلاثي الكلور	ترسيب بروتينات البشرة
محلول جسنر	يزيد معدل التقلب البشروي/يثبط التيروزيناز/يقلل الشحوم بين الخلايا/يعطل الروابط الهيدروجينية/يقلل التصاق الخلايا القرنية
حمض الفيتيك	يثبط النمو الخلوي وتوليد زمر الأوكسجين التفاعليّة
حمض البيروفيك	مماثل لآلية عمل حمض الصفصاف
حمض الماندليك	يزيد معدل التقلب البشروي
حمض الليبوهيدروكسي	التقشير وزيادة التجدد الخلوي
حمض الترتنوئين	يقلل تصنيع التيروزيناز/يزيد معدل التقلب البشروي

الجدول رقم (3): المقشرات الكيميائية المستخدمة في تدبير الكلف وآلية تأثير كل منها.[270]

3-لمحة عن مركبات التقشير الكيميائي المستخدمة في علاج الكلف:

سنركز على حمض الصفصاف وحمض اللبن كونهما المستخدمان في دراستنا.

توجد بعض المآخذ على الدراسات المتعلقة بالمقشرات الكيميائية في تدبير الكلف، منها المنهجية الضعيفة، وصغر حجم العينة، وتنوع المقشرات، ونقص التقييم لدى الدرجات اللونيّة المختلفة، التصاميم المختلفة للدراسات، اختلاف جمهرة الدراسة، طرق قياس الفعالية ضعيفة، فترة المتابعة القصيرة، مما يجعله من الصعب تقدير العوامل الأفضل في معالجة الكلف. [13,137]

أولاً حمض الخل ثلاثي الكلور:

هو كاوٍ كيميائي يسبب تمسخ البروتينات في الجلد (يغير خصائصها الطبيعية)، مما يؤدي عند تطبيقه إلى تشكل مظهر يشبه الصقيع يدعى التخثر القرني.

من ميزات التقشير باستخدام TCA أنه متوفر، رخيص الثّمن، محلوله مستقر، سهل التحضير، يبقى لفترة طويلة بعد تجهيزه، وليس له سميّة جهازية وبالتالي فإنه يستخدم للتقشير المتوسّط والعميق بأمان [279]

عمق التقشير يتعلق بالتركيز، وتستخدم في الممارسة السريريّة التراكيز المتراوحة بين35-45% التي تحقق تقشيراً سطحيّاً إلى متوسطاً.

يطبق بلطف بواسطة شاش عقيم ولا يُعدَّل أو يُغسّل.

يستخدم لعلاج حالات فرط التصبغ الجلدي ومنها الكلف، والعدّ الشّائع، والندبات، والمسام الواسعة، والتجاعيد الدقيقة كما يستخدم بتراكيز أعلى لعلاج التقران السفعي والزهمي [280]

الآثار الجانبية: تشمل الحمامى التي تتراجع خلال أسبوع، توسع الشعيرات وتحدث غالباً عند القوقازيين في شمال أوروبا.

فرط التصبغ التالي للالتهاب غالباً عند شعوب البحر الأبيض المتوسط والآسيويين والهنود.

يعد نقص التصبغ، الندبات الضخامية، والإنتان بفيروس الحلأ البسيط مضاعفات نادرة.

الإنتان الفطري والجرثومي كذلك نادر [280]

في دراسة استباقية أحادية التعمية شملت 33 مريضة لاتينيّة مصابة بالكلف ذوات نمط جلديIIIوIV، تمت فيها معالجة جميع المريضات بكريم الهيدروكينون 4% مرتين يومياً، وكريم ترتونئين 0.025% مرة مساءً طوال فترة الدراسة (4) أشهر، وتم إجراء تقشير كيميائي على جانب واحد من الوجه بواسطة حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز15% لأول جلسة و20% لباقي الجلسات، مرة شهرياً ل 4 أشهر (توقف العلاج بالكريمات ل 3 أيام قبل التقشير و7 أيام بعده)

بلغ 91% من المريضات عن تحسن أكبر في الجانب المعالج بالتقشير، وبالتالي فإن حمض TCA يعزز فعالية العلاجات الموضعية للكلف [281]

ثانياً: حمض الرتنوئيك:

ذُكِر استخدام حمض الرتنوئيك (الترتنوئين) في الادب الطبي لعلاج الكلف والشيخوخة الضيائية، كعامل مقشِّر سطحي لأول مرة عام 2001، حيث يستخدم بتراكيز 1 أو3 أو 5% في محلول من الإيثانول/بروبلين غليكول [282,283]

هو محلول بلون أصفر وتتم إضافة صبغة بنية له لبيان موقعه دون التأثير على الفعالية، ويترك لمدة 6 ساعات على الوجه إذ يغسل في المنزل، حيث من المتوقع أن يزيد معدل التقلب البشروي ويساعد في التخلص من الكيراتين

المتشكل في البشرة، ولكن هذه التركيبة هي تركيبة هشة حيث تتخرب بالتعرض للضوء والأشعة فوق البنفسجية والأوكسجين.

لا ينصح باستخدام التراكيز العالية من حمض الرّتنوئيك حيث أنه من الصعب مجانسة المحلول الخاص بها، وبالتالي تزداد احتمالية تبلورها ويقل نفاذها عبر البشرة. [284]

في دراسة تجريبية استباقية معشاة ثنائية التعمية مضبوطة بالشاهد، شملت 60 مريضة مصابة بالكلف، قسمن إلى 3 مجموعات في كل منها 20 مريضة، تم معالجة المجموعات كلها بالواقي الشمسيSPF30، وجلسات تقشير كل أسبوعين لمدة 4 جلسات.

المجموعة الأولى عولجت بالتقشير بحمض الرتنوئيك 1%، والثانية بمستحلب مكروي لحمض الرتنوئيك 1%، والثالثة بدواء غفل.

تم ترك المحلول 6 ساعات على البشرة ثم غسله بالماء الفاتر والصابون.

تم تقييم النتيجة النهائية بعد أسبوعين من الجلسة الأخيرة وقد تبيّن ان التقشير باستخدام المستحلب المكروي لحمض الرتنوئيك أكثر فعالية من الدواء الغفل ومن المحلول التقليدي لحمض الرتنوئيك، حيث كان الفارق في تناقص MASI هاماً إحصائياً [285]

أثبتت دراسة فعالية حمض الرتنوئيك بتركيز5 و10% في تدبير الكلف [286]

لا تحدث عادة التأثيرات الجانبية الجهازية المتمثلة بارتفاع شحوم وكولسترول الدم وخمائر الكبد عند استخدام الترتنوئين الموضعي، ومن الآثار الجانبية الملاحظة التهاب الجلد التماسي التخريشي، الحكة، إحساس الحرق واللذع والجفاف [285]

ثالثاً: حمض الغليكوليك:

هو حمض ألفا هيدروكسي

جيل بتركيز 30-50-70%، يتم تطبيقه باليد بواسطة قفاز مطاطي، ويزال عند حدوث حمامى أو لسع، أو يعدَّل بواسطة بكربونات الصوديوم 10% [124]

أثبتت عدة دراسات فعالية حمض الغليكوليك في معالجة الكلف [287,288]

في مراجعة مستنِدة إلى الدليل، شملت40 دراسة و2912 مريضاً مصاباً بالكلف، تبين أن التقشير بحمض الغليكوليك لا يتفوّق على الهيدروكينون4 % من حيث الفعالية [137].

إلا أن مشاركة التقشير بحمض الغليكوليك مع المعالجة الثلاثية حققت نتائج جيدة في معالجة الكلف لدى الأفراد ذوي البشرة الداكنة [289]

في دراسة تجريبية معشاة شملت 30 مريضاً مصاباً بالكلف، تبين أن فعالية حمض الغليكوليك 70% مماثلة لفعالية ليزر Er:YAG حيث تم علاج 15 منهم بالتقشير بواسطة ليزر Er:YAG المجزأ، و15 آخرين بالتقشير بواسطة

حمض الغليكوليك 70%، كلا المجموعتين ل 4 جلسات بفواصل 4 أسابيع، وقد تبين أن 54.33% حققوا تحسناً في المجموعة الأولى مقابل 53.33% في المجموعة الثانية دون وجود فارق هام بين المجموعتين [290]

رابعاً: حمض الماندليك:

هو حمض ألفا هيدروكسي

فعال في تلطيف العد الشائع المتوسط إلى الشديد مع آثار جانبية قليلة [291]

استخدم في تدبير فرط التصبغ التالي للالتهاب لدى الأفراد ذوي البشرة الداكنة [292]

خامساً: حمض اللبن (اللاكتيك):

هو حمض ألفا هيدروكسي AHA مشتق من الحليب، وزنه الجزيئي 90.08، يحتوي على زمرة كاربوكسيل وزمرة هيدروكسيل ويتأين في الماء كحمض ضعيف [293]، يوجد بشكل طبيعي في اللبن والنبيذ والمخلل، وهو مكون طبيعي لعامل الترطيب الطبيعي Natural Moisturizing Factor في الجلد [294]

يعود الاستخدام التاريخي لحمض اللبن إلى زمن الملكة كليوباترا، حيث اعتادت أخذ حمامات من الحليب للحصول على بشرة أكثر إشراقاً [295]

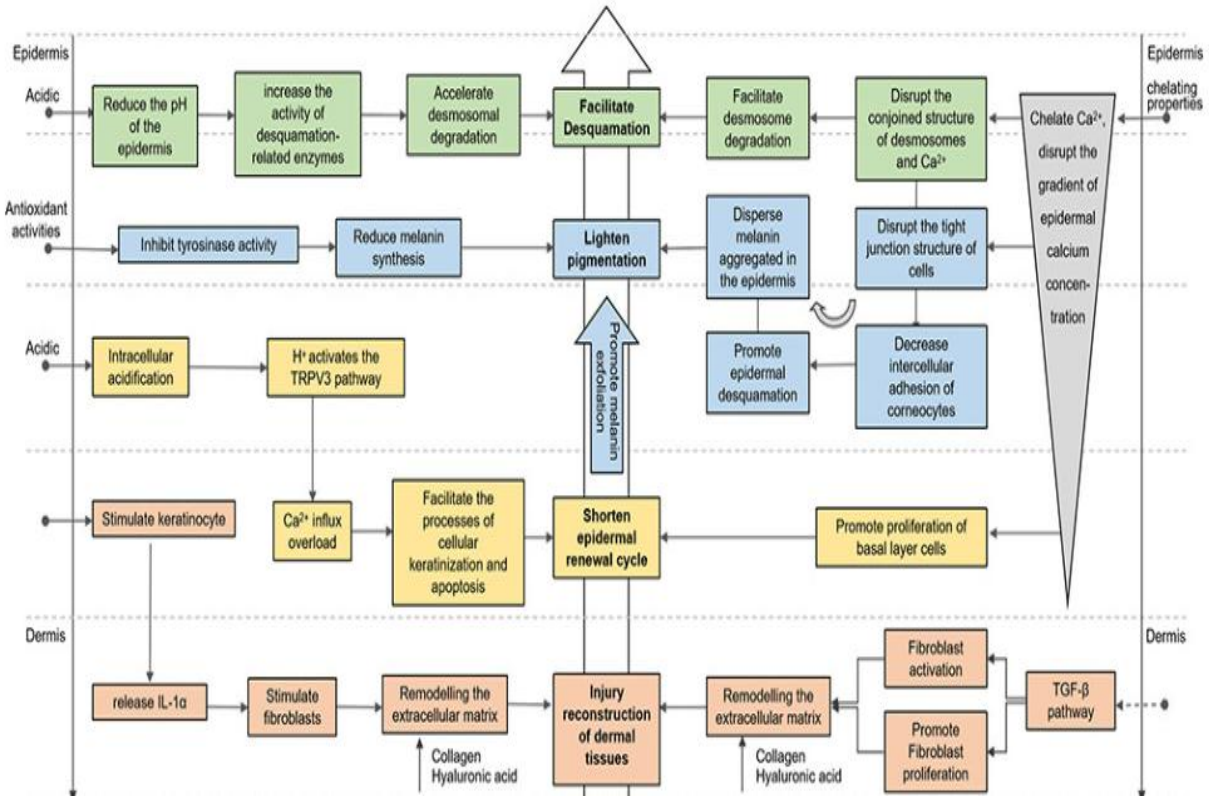
آلية التأثيركمقشر: تشبه آلية عمل حمض الغليكوليك وغيره من أحمض ألفا هيدروكسي:

- يسبب ضعف الالتصاق بين خلايا البشرة وبالتالي يحفز التوسف: ينقصPH البشرة، فيفعل الإنزيمات المسؤولة عن تدرك جسيمات الوصل مثلCathepsin D-like ، الذي تزداد نسبته في خلال الطبقة القرنية خلال أسبوعين من التطبيق مما يمنحه خصائص فعالية مديدة، كما أن حمض اللبن يخلب الكالسيوم في البشرة مما يساعد على فك معقداته مع الديسموغلين مما يسهل تدرك جسيمات الوصل [296]
- ويحفز تكاثر خلايا الطبقة القاعدية، فيقلل من فرط التصبغ دون إحداث أذيات عميقة.[297]
- تأثير مفتح: له خواص مضادة للأكسدة يثبط التيروزيناز بشكل مباشر بشكل معتمد على التركيز [298]، ويوزع الميلانين بشكل متجانس في الخلايا القرنية.
- يسرّع الدورة الخلوية: لأنه يسرع عملية الموت الخلوي وتقرّن الخلايا الكيراتينية عن طريق خلب الكالسيوم [299]، وتفعيل قنوات transient receptor potential vanilloid 3 (TRPV3) في الخلايا القرنية مما يسرّع نضج التقرن فيها [300]

الخصائص:

- لطيف: مع تأثير تخريشي ضعيف مقارنة بالحموض الأُخرى من فئة AHA، لأنه يتأستر ذاتياً ليشكل جزيئات ثنائية وعديدة، وبالتالي يصبح اختراقه للجلد أبطأ مما يقلل الآثار الجانبية [301,302]
- آمن: لا يؤدي إلى آثار جانبية شديدة، ولا إلى حمامى دائمة، ويعد محلول حمض اللبن 10% آمناً للبشرة الحساسة [303]، وهو متوافق حيوياً مع الجلد كونه مركب طبيعي فيه وبالتالي فإن تفاعلاته التحسسية نادرة [304]، مناسب للاستخدام لدى أصحاب البشرة الحساسة والداكنة. [294]
- منتجاته الاستقلابية هي الماء وغاز ثاني أوكسيد الكربون وبالتالي ليس له سمية جهازية [305]

- عالي الفعالية: هو منتج لعملية التحلل السكري ويخدم كوقود للعضلات في ظروف الأكسدة اللاهوائيّة، له خصائص فيزيزلوجية مضادة للبكتريا، كما يتدخل في التنظيم المناعي وشفاء الجروح وتعزيز وظيفة الحاجز الجلدي [306,307]
- يحفز إشارات تركيب الكولاجين عن طريق تفعيل إنزيم البروليل هيدروكسيلاز، وهو إنزيم هامّ لنضج ألياف الكولاجين [308,309].
- هو عامل مخلق للأوعية عن طريق تحفيز إفراز سيتوكينات مثل عامل النمو البطانيّ الوعائي، والإنترلوكين 8، ويحفز هجرة وتراكم الخلايا طليعة الخلايا البطانية الوعائية [310,311]
- يحفز إنتاج السيراميدات في الطبقة القرنية ويعزز الحاجز الليبيدي للبشرة، حيث يستقلب إلى مواد تعتبر مصدراً للكربون المستخدم في تركيب الدسم [312]
- مستحضراته بتراكيز بين 5-12% وPH أكبر من 3.5 تعتبر عوامل مرطبة ويقتصر تأثيرها على البشرة دون نفاذ أو تأثير على قوام الادمة [294]
- عند تطبيقه بتراكيز أعلى من 30% وPH أقل من3.5 فإنه يعتبر عاملاً مقشراً.
- يوجد بشكل محلول كحولي غالباً، ويفضل أثناء التطبيق ارتداء قفاز مطاطي، ويزال بعد حدوث حمامى أو لسع. [124]. في دراستنا كان حمض اللاكتيك جاهز للاستخدام المباشر على المرضى دون الحاجة لمزج او تخفيف.
- كما يدخل في تركيب محلول جسنر Jessner's solution المكون من 14غ ريزورسينول و14غ حمض الصفصاف و14مل من حمض اللاكتيك 85% في 100مغ من 95% إيثانول، ومحلول جسنر المعدل (17% حمض اللبن، 17% حمض الصفصاف،8% حمض الليمون، وإيثانول)، الذي ينقص التفاعلات التحسسية الناتجة عن الريزورسينول وفرط التصبغ التالي للالتهاب[313]



الصورة رقم (13): آليات تأثير حمض اللبن وخصائصه [314]

استخداماته:

- العد الشائع: في دراسة شملت 30 مريضاً مصاباً بالعد الشائع الخفيف إلى المتوسط، تم فيها علاج المرضى بالتقشير بحمض اللبن 40% بفاصل أسبوعين ل 3 جلسات، أظهرت الدراسة تناقصاً هاماً في عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية (Pأقل من0.01) بعد كل جلسة، مع تسجيل آثار جانبية خفيفة جدا [315]
في دراسة أخرى شملت 10 مرضى مصابين بالعد الشائع الفعال، و15 مصابين بالتندب ما بعد العد، تم إخضاعهم للتقشير بحمض اللبن 88% ل3 جلسات بفواصل أسبوعين، فتبين وجود تناقص بمعدل87.2% في عدد الآفات الالتهابية بعد الجلسة الثالثة (P أقل من0.0001)، وتناقص التندب التالي للعد (pأقل من 0.002) [316]

- الشيخوخة الضيائية: شملت دراسة 60 مريضاً لديهم علامات أذية ضيائية، قسموا إلى مجموعتين متساويتين عولجت الأولى بحمض الفيروليك 12% مع حمض اللبن 30%، والثانية بحمض الفيروليك 12%، بمعدل جلسة كل أسبوعين ل 6 جلسات، فتبيّن حدوث تحسن بمعدل 42% لدى المجموعة الأولى و27% لدى المجموعة الثانية، مما يقترح الدور الهام لإضافة حمض اللبن في تحسين آثار شيخوخة الجلد الضيائية [317]

- يحسن مظهر التجاعيد الدقيقة والتجاعيد حول العين: تم تقييم فعالية حمض اللبن 85% في معالجة التجاعيد الدقيقة حول العين في دراسة شملت 18مريضاً، قسموا في مجموعتين متساويتين عولجت الأولى بواسطة التقشير بحمض اللبن 85% مع واقي شمسي ل 3 جلسات بفواصل شهرية، والثانية استخدمت الواقي الشمسي فقط، وقد كانت النتائج تدعم الفعالية (P أقل من 0.05) [318]

- استخدامات أخرى: إزالة خلايا الجلد الميتة وتنعيم وترطيب الجلد، تحسين البقع الشيخية والشمسية، والتصبغ غير المتجانس، كما يستخدم في علاج الإكزيما، والتصبغ التالي للعد الشائع [317,318].

- الكلف: في دراسة على 20 مريضاً مصاباً بالكلف، تبين أن حمض اللبن بتركيز 92%، فعال في معالجة الكلف مع آثار جانبية قليلة [319]، كما يمكن استخدام حمض اللبن بتركيز 82%، أو 92% على المناطق المصابة بالكلف، ويبدو أن فعاليته معادلة لفعاليّة محلول جيسنر [320,319,15]

في دراسة تجريبيّة، تمت المقارنة بين فعاليّة حمض اللبن وحمض الغليكوليك في تدبير الكلف، شملت 112 مريضاً قسموا في مجموعتين متساويتين، عولجت الاولى بحمض اللبن 60%، والثانية بحمض الغليكوليك40%، بمعدّل جلسة كل شهر ل 6 جلسات، وتم اعتماد MASI كمشعر تقييمي: حيث كان متوسط التحسن في المجموعة الأولى بنسبة80.4% وفي الثانية67.5%، مع آثار جانبية أقل في المجموعة الأولى[321]، وحتى تبيّن أن الآثار الجانبية الناتجة عن التّقشير بحمض اللبن 92% أقل من تلك الناتجة عن التقشير بحمض الغليكوليك50% [322]

- يجب اختيار المريض الذي سيخضع للتقشير بحمض اللبن بعناية، تستخدم عادة المحاليل بتركيز 30-90%، ويجرى كل 2-4 أسابيع.

تعتمد النتائج على الحالة المرضية والالتزام بالتعليمات بعد العلاج ونمط البشرة.

ينظف الوجه بالكحول عادة، ويطبق الحمض بواسطة شاش أو قطن على عدة طبقات، والأفضل باستخدام قفاز مطاطي، مع تجنب حول العين والشفاه، يترك حوالي 10 دقائق، ومن الطبيعي أن يشعر المريض أثناءها بحرق أو وخز. [268]

تتشكل حمامى بعد 30-60 ثانية من التطبيق، وبعد تركه للمدة الكافية يغسل بماء الصنبور ويطبق بعده مرطب.

العناية بعد التقشير:

يجب تطبيق المرطبات والواقيات الشمسية خاصة أول 48 ساعة، ثم يعود المريض لاستخدام روتين العناية الخاص حسب الحالة المرضية. [268]

سادساً: حمض الصفصاف

هو حمض 2-hydroxybenzoic، استخدم من أكثر من 2000 سنة لعلاج الأمراض الجلدية، ويستخلص من لحاء شجر الصفصاف، ولكن يمكن تركيبه صناعياً. [323]

صنف كليغمان حمض الصفصاف كحمض بيتا هيدروكسي BHA [323] ولكن Van Scott صنفه كحمض فينولي عطري، حيث يحتوي على زمرة كربوكسيل وزمرة هيدروكسيل ترتبط مباشرة بحلقة بنزين على عكس باقي الحموض الأخرى من فئة بيتا هيدروكسي والتي تكون على شكل سلسلة.

هو حمض أليف للدسم، يرتبط بالليبيدات الموجودة في البشرة والغدد الزهمية وأجربة الأشعار [324]، له خصائص مقشِّرة للبشرة وحالة للزؤان ويسهل عبور المواد الأخرى إلى الجلد [273,325]، وما تزال آليته المحددة لذلك غير معروفة بدقة.

ينقص إفراز الزهم لدى مرضى العد الشائع [326]، وينقص التصاق الخلايا القرنية ببعضها لأنه يؤثر على بروتين الديسموغلين في جسيمات الوصل فيفقده وظيفته [327]، كما أنه يزيل الدسم داخل الخلوية التي ترتبط تكافؤيّاً مع الغلاف الدسم الخارجي المحيط بالخلايا القرنية. [328-330]

لا يؤثر حمض الصفصاف على النشاط الانقسامي للخلايا [328]، ولكنه ينقص سماكة الطبقة المتقرنة عن طريق إنقاص حجم الخلية. [331]

الساليسيلات لها خصائص واقية من الشمس حيث أن حلقة البنزين تمتص الأشعة فوق البنفسجية وتحولها إلى موجات أطول [332]، كما أن لها خصائص مضادة للجراثيم والفطور [333]

التحضيرات والتراكيز:

يوجد حمض الصفصاف المعد للتقشير على شكل مستحضرات متعددة مثل المرهم بتركيز50% [334]، والمحلول الكحولي الإيثيلي بتراكيز من 10 وحتى 50% [335]، كما يوجد على شكل محلول في سواغ من البولي إيثيلين غليكول، الذي يقلل امتصاصه عبر الجلد فيحمي من الآثار الجانبية الجهازية [336]، ويوجد أيضا مثل البودرة كما هو مستخدم في دراستنا ويحضر بطريقة (30غرام SA + كحول ايثيلي 100مل)، ويبين الجدول استطبابات استخدام حمض الصفصاف حسب تركيزه [273]:

الاستخدامات	تركيز حمض الصفصاف
العد الشائع	0.5%-10%[30,31]
اضطرابات فرط التقرن كالصداف، السماك والتقران الشعرى	3%-6%[32]
الثآليل والأثفان	5%-40%[33]
الأذية السفعية والآفات المصطبغة	50%[17]
التقشير الكيميائى السطحى للوجه	20%-30%[6]

الجدول رقم (4): التراكيز المختلفة المستخدمة من حمض الصفصاف واستخداماتها [273]

الاستطبابات:

- المرضى المصابون بالكلف، التصبغات، النمش، التقران السفعي وعلامات الشيخوخة الضيائية. [334]
- علاج العد الشائع الزؤاني، فرط التصبغ التالي للعد والحمامى التالية للعد [337].
- تقليل التجاعيد الدقيقة [338]
- فرط التصبغ التالي للالتهاب.
- الشامات الشمسية.
- الأذية الضوئية.
- التجاعيد الدقيقة.
- الملمس الخشن للجلد. [273]

مضادات الاستطباب:

الحساسية التماسية الموضعية للساليسيلات
التهاب جلد فعال في موقع التقشير
الإنتان الفعال
الإنتان الفيروسي الفعال
الحمل
استخدام الإيزوترتنوئين خلال 3-6 أشهر قبل الإجراء
الخباثة الجلدية
البشرة المسمرّة

الجدول رقم (5): مضادات استخدام حمض الصفصاف [273].

التحضير قبل التقشير:

يجب إجراء التقشير من قبل طبيب مؤهل.

يجب اختيار المريض بطريقة صحيحة، وتقييم الحالة الجلدية والاستطباب قبل العلاج.

يجب تحديد النمط اللوني لجلد المريض.

ينصح المرضى بتجنب التعرض للشمس، واستخدام واقي شمسي واسع الطيف، وتجنب التدخين

يمكن استخدام الترتنوئين والهيدروكينون والستيروئيدات الضعيفة لتحضير البشرة قبل العلاج [339]

يستخدم الهيدروكينون 4% مرتين يوميا قبل 2-4 أسابيع من التقشير خاصة لدى المرضى مع اضطرابات فرط التصبغ ومنها الكلف.

يفضل بعض المؤلفين إعطاء علاج وقائي من الهربس بالأغسيكلوفير الفموي، حيث يتم البدء به قبل يومين من التقشير ونستمر بالإعطاء لمدة7 أيام [340]

عمليّة التقشير:

غالباً يستخدم محلول كحولي إيثيلي بتركيز20-30%، ويجرى كل 2-4 أسابيع.

تعتمد النتائج على الحالة المرضية والالتزام بالتعليمات بعد العلاج ونمط البشرة.

ينظف الوجه بالكحول أو الأسيتون لإزالة الدهون منه.

يطبق بواسطة شاش أو قطن على 2-3 طبقات مع تجنب منطقة حول العين والشفاه، يترك حوالي 5 دقائق، ومن الطبيعي أن يشعر المريض أثناءها بحرق أو وخز.

تتشكل رسابة بيضاء خلال30-60 ثانية من التطبيق، هي عبارة عن الحمض المتبلور، وبعد تركه للمدة الكافية يغسل بماء الصنبور ويطبق بعده مرطب [273]

العناية بعد التقشير:

يجب تطبيق المرطبات والواقيات الشمسية حاصة أول 48 ساعة، ثم يعود المريض لاستخدام روتين العناية الخاص حسب الحالة المرضية [273]

يمكن لفرط التصبغ التالي الناتج عن التقشير ان يستجيب للعلاج بالهيدروكينون والاستخدام المنتظم للواقيات الشمسية

الآثار الجانبية: أغلبها خفيف وعابر

حمامى مستمرة
توسف شديد
تشكل قشور
جفاف جلد
فرط تصبغ تالي
الانسمام بالساليسيلات (جهازي)
نقص سكر الدم
التحسيس بالتماس

الجدول رقم (6): الآثار الجانبية لحمض الصفصاف [273]

استمرت الحمامى لدى8.8% من المرضى في دراسة أجريت على 35 مريضاً كوريّاً لتدبير العد الشائع [341]

تم الإبلاغ عن حدوث الجفاف لدى 32% من المرضى، كما بلغ grimes عن حدوث توسف شديد في 17.6%، وتقشر في 11.7%، ولم يتم الإبلاغ عن حالات تندب أو عسر تصبغ دائم [342]

الانسمام بالساليسيلات:

يتم امتصاص حمض الصفصاف إلى الدم فور تطبيقه على الجلد، ويزداد الامتصاص عند دمجه مع أساس محب للماء او وضعه تحت ضماد.[273]

يحدث الانسمام عند تجاوز تركيز الحمض في الدم 35مغ/دل، وهو نادرالحدوث نتيجة التطبيق الموضعي الجلدي [343]، ولكنه ممكن خاصة بالتراكيز العالية (يحدث عند تطبيق حمض صفصاف بتريكز20% على 50% من مساحة سطح الجسم) [344]، ويتظاهر سريريّاً على شكل غثيان وإقياء ودوار وذهان وخبل وحتى الغيبوبة والموت (علامات أذية عصبية مركزية)، كما قد يحدث فرط تهوية وقلاء تنفسي وحماض استقلابي [345,346].

بعض الدراسات عن استخدام حمض الصفصاف في تدبير الكلف:

بينت دراسة تجريبيّة عشوائيّة أجريت على 20 امرأة مصابة بالكلف، تم فيها إضافة سلسلة من التقشيرات بواسطة حمض الصفصاف20-30% للعلاج القاعدي بالهيدروكينون 4%، ولم تتم ملاحظة أي فوائد إضافية لحمض الصفصاف حيث ماثلت فعاليته فعالية الهيدروكينون لوحده [347]

قارنت دراسة تجريبية بين فعالية حمض الصفصاف 30%، وفعالية حمض اللبن 88% في تدبير الكلف، حيث تم تطبيق حمض الصفصاف على نصف الوجه الأيمن، وحمض اللبن على النصف الأيسر، ل 6 جلسات كل أسبوعين جلسة، لدى 26 مريضاً مصاباً بالكلف، وتبين ان كلا العلاجين فعالان دون وجود فارق هام بينهما [1]

شملت دراسة تجريبية عشوائية 90 مريضاً مصاباً بالكلف تم تقسيمهم في 3 مجموعات متساوية، عولجت الأولى بحمض الغليكوليك 30%، والثانية مزيجاً من حمض الصفصاف 20% وحمض الماندليك 10%، والثالثة بحمض الفيتيك، كل أسبوعين ل 3 أشهر بعد تحضير البشرة ب 4% هيدروكينون و0.05% ترتنوئين لشهر قبل العلاج، وقد تبين أن كلا من حمض الغليكوليك وحمض الصفصاف المضاف إليه حمض الماندليك فعال في تدبير الكلف دون فارق بينهما وأكثر فعالية من حمض الفيتيك [348]

أثبتت دراسة تجريبية عشوائية مضبوطة بالشاهد ثنائية التعمية متعددة المراكز شملت 300 مريضاً قسموا في مجموعتين، فعالية حمض الصفصاف فوق الجزيئي بتركيز بتركيز30% بالمشاركة مع النياسيناميد في تدبير الكلف بالمقارنة مع الدواء الغفل، وحمض الصفصاف فوق الجزيئي Supramolecular Salicylic acid هو حمض محضّر بطريقة تضمن انحلاله بالماء مع المحافظة على PH منخفض [349]، كما ذكرت العديد من الدراسات الأخرى فعالية جيدة لحمض اللبن وحمض الصفصاف في تدبير الكلف [352-350]

الجزء الثاني: منهجيّة البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد Mehodology

مكان الدراسة: مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس- كلية الطب- جامعة دمشق.

مدة الدراسة: تمت هذه الدراسة على مدى عام من شباط 2024، وحتى شباط 2025.

تكاليف الدراسة: لا يوجد.

تصميم الدراسة: دراسة عشوائية مقارنة أحادية التعمية Randomized single-blinded clinical trail

مجتمع الدراسة: مراجعو مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس بدمشق، المصابون بالكلف، الذين تتوفر لديهم معايير القبول في الدراسة، وذلك ضمن الفترة المحددة للدراسة.

طريقة الاعتيان: عينة عشوائية من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس الذين يحققون معايير الدخول، ويوافقون على الدخول بالدراسة بعد اطلاعهم على الموافقة المستنيرة.

حجم العينة: يجب ألا يقلل العدد عن 30 مريضاً، وتم حساب حجم العينة اعتماداً على الموقع: www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة:

$$n_A = \left(\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa\right)\left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

بلغ عدد المرضى 33 مريضاً، أتم منهم الدراسة31 مريضاً، حيث فقد التواصل مع أحدهم، ورفض الآخر إكمال الدراسة لأسباب مجهولة.

أدوات البحث:

- سيتم اعتماد المقابلة مع المرضى لجمع المعلومات السريرية، والسوابق كاملة، وتدوينها بشكل مفصل.
- سيتم اعتماد الملاحظة، والفحص السريري، والفحص بمصباح وود، لتشخيص وتقييم الكلف، والتأثيرات الجانبية.
- أخذ الصّور الفوتوغرافية.
- سيتم استخدام الكحول الإيثيلي (محلول70%) في التطهير.

- سيتم استخدام محلول حمض الصفصاف 30% في الكحول الإيثيلي 96%. على النصف الأيمن من الوجه.
- سيتم استخدام محلول حمض اللبن 88% مصنع من قبل شركة Solvochem على النصف الأيسر من الوجه.
- سيتم استخدام الماسحة القطنية التقليدية في تطبيق كلا العلاجين.

معايير الدخول:

- مرضى الكلف المشخص سريرياً من الفئة العمرية (20-50).
- لم يتم تطبيق أي علاج منذ شهرين على الأقل.
- أخذ موافقة المريض على المشاركة بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات عن مرضه (الموافقة المستنيرة).

معايير الاستبعاد:

- الحمل والإرضاع.
- المرضى الذين يعانون من هجمات ناكسةٍ للحلأ البسيط.
- المرضى الذين يعانون من الأمراض الغدّيّة التي قد تؤدي إلى فرط تصبغ الجلد.
- المرضى لذين يتناولون أدويةً قد تؤثّر على تصبغ الجلد مثل مانعات الحمل الفموية.
- قصّة تطبيق تقشير كيميائي أو جراحة على الوجه خلال الأشهر الستة الأخيرة.
- الميل إلى تشكيل جدرات.
- المرضى غير المتعاونين الذين لديهم توقّعاتٌ غير منطقية لنتيجة العلاج.
- مرضى الأمراض العصبيّة التي قد تؤدّي إلى عدم المطاوعة.
- المرضى الذين يتناولون الإيزوترتنوئين الجهازي، أو الذين أوقفوه منذ أقل من 6 أشهر.

طريقة إجراء البحث:

في الزيارة (0) تم إجراء الخطوات التالية:

- تأكيد التشخيص سريرياً، بعد التأكد من توفر شروط البحث وغياب شروط الاستبعاد من خلال أخذ قصة سريرية مفصّلة، وفحصٍ سريريٍّ دقيقٍ.
- إطلاع المريض على كامل تفاصيل البحث، وأخذ الموافقة المستنيرة.
- تعبئة الاستمارة الخاصة بالمريض.
- الفحص بمصباح وود لتحديد نمط الكلف.
- تصوير الآفات.
- تحديد النّمط اللونيّ للمرضى وفق فيتزباتريك، ثم سيتم تقييم شدّة ومساحة الآفات وفق مشعر MASI.
- سيتمّ تطبيق العلاج وفق الآتي:

سيتم قسمة الوجه إلى نصفين لدى كل المرضى:

النصف الأيمن:

- يتم تطبيق حمض الصفصاف بتركيز30% على النصف الأيمن.
- في البداية يتم غسل الوجه بالماء والصابون، ثم التّنظيف بالكحول الإيثيلي 70%، ثم تطبيق حمض الصفصاف 30% بواسطة الماسحة القطنية التقليدية، على مناطق الكلف فقط، بدءاً بالجبهة ثم المنطقة الصدغية ثم الخدين، وأخيراً الأنف والشفتين والذقن.
- نقوم بتكرار العملية بحيث نحصل على 2-3 طبقات للوصول إلى الاستجابة المطلوبة (تشكل طبقة بيضاء تشبه الصقيع تسمى" الصقيع الكاذب").
- غسل الوجه بالماء بعد 5 دقائق من آخر تطبيق.
- يتم تكرار الإجراء كل أسبوعين لمدة 3 أشهر. (6 جلسات علاجية)

النصف الأيسر:

- يتم تطبيق حمض اللبن بتركيز 88% على النصف الأيسر.
- يتم غسل الوجه بالماء والصابون ثم التنظيف بالكحول الإيثيلي 70%، ثم تطبيق حمض اللبن 88%بواسطة الماسحة القطنيّة التقليدية، على مناطق الكلف فقط، بدءاً بالجبهة ثم المنطقة الصّدغيّة ثم الخدّين، وأخيراً الأنف والشّفتين والذّقن.
- من المتوقع ظهور حمامى خلال 2-3 دقائق من التطبيق، وإن لم تظهر يتم تطبيق دور ثان للحصول على الاستجابة المطلوبة.
- يتم ترك حمض اللبن لمدة 10 دقائق ثم غسله بالماء.
- يتم تكرار الإجراء كل أسبوعين لمدة 3 أشهر. (6 جلسات علاجية)

متابعة المرضى: سيتم متابعة المرضى والاطلاع على تحسنهم السريري، وظهور أي تأثيرات جانبية، وفق ما يلي:

- الزيارة (0): سيتم فيها تقييم المريض سريرياً، وأخذ الموافقة المستنيرة، وتحديد النمط اللوني، والفحص بمصباح وود، وتطبيق الإجراء العلاجي.
- الزيارة (1): بعد أسبوعين من الزيارة 0.
- الزيارة (2): بعد أربعة أسابيع من الزيارة0
- الزيارة (3): بعد ستة أسابيع من الزيارة0
- الزيارة (4): بعد ثمانية أسابيع من الزيارة0

- الزيارة (5): بعد عشرة أسابيع من الزيارة0

سيتم في كل زيارة في المجموعتين:

- أخذ صور فوتوغرافيّة لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.
- حساب مشعرMASI.
- تقييم رضا المريض.
- كما سيتمّ السّؤال عن الآثار الجانبيّة، وتوثيقها.
- إعطاء التّعليمات ما بعد الجلسة:

1. حماية شمسية صارمة.
2. استخدام كريم أوكسيد زنك 10% كعامل مرطب وواقي.
3. في حال حدوث آثار جانبية مزعجة للمريض (مثل الإحساس بالحرقة، واللسع، والتقشر)، فيتم تدبيرها بكريم الهيدروكورتيزون 1% مرة ليلاً.

- سيتم متابعة المرضى بعد أسبوعين من انتهاء العلاج (الزيارة 5 كحد أقصى)، ثم شهرياً لمدة ثلاثة أشهر لتقييم النكس وفق ما يلي:

- الزيارة (6): بعد أسبوعين من الزيارة 5، ويتم فيها تقييم النتيجة النهائية للعلاج.
- الزيارة (7): بعد أربعة أسابيع من الزيارة 5.
- الزيارة (8): بعد ثمانية أسابيع من الزيارة 5.
- الزيارة (9): بعد اثني عشر أسبوعاً من الزيارة 5.

تقييم الاستجابة على العلاج:

يتم تقييم الاستجابة من خلال حساب مدى التناقص بمشعر MASI الذي يحسب كنسبة مئوية: [(MASI قبل العلاج-MASIبعد العلاج)/ MASI قبل العلاج]* 100

كما يتم سؤال المريض عن مقدار التحسن (درجة رضا المريض): (ممتازة أكثر من 75%-جيدة بين 51-75%-متوسطة بين 25-50%- ضعيفة أقل من 25%).

الاعتبارات الأخلاقية: تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة، بعد إعلامه بجميع المعلومات الضرورية عن المرض، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية المحتملة، والإجابة عن كل تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية

الخروج من الدراسة متى شاء ذلك، وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف، ومعلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة وقعت من قبل المريض أو ولي أمره والباحث.

الموافقة المستنيرة:

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي.

دراسة فعالية حمض اللبن بتركيز88% بالمقارنة مع حمض الصفصاف بتركيز 30% في معالجة الكلف.

موافقة للمشاركة في البحث العلميّ

مرضى الكلف.

اسم الباحث: **د. نور محمد خليل.**

اسم المشرف على البحث: **م.د. سوزان قطيني**، أخصائية بالأمراض الجلديّة والزهرية/الاختصاص الدّقبق: عناية نجميلية

الكلف هو فرط تملن محدد مكتسِب على المناطق المعرضة للضوء، يتظاهر على شكل بقع ولطخ مفرطة التصبغ متناظرة، ذات حواف مشرشرة غير منتظمةٍ.

يعد الكلف أشيع عند النساء، لا سيما النساء الحوامل، والموضوعات على علاج هرموني معيض، أو مانعات حمل فموية، ويعد مشكلة هامة تؤثر على الرّضى الذاتي للمريض، خاصة عند توضعه على مناطق ظاهرة ومهمة من النّاحية الجماليّة.

تتضمّن الخيارات العلاجية في الكلف كلا من الواقيات الشمسية، والعوامل الموضعية المزيلة للتصبغ مثل (الهيدروكينون، حمض الآزيليك، حمض الكوجيك، الرتنوئيدات، والستيروئيدات القشرية)، والمقشرات الكيميائية السطحية والمتوسطة والعميقة، والعلاج بالليزر.

يتضمن التقشير الكيميائي تطبيق واحد أو أكثر من العوامل المقشرة على الجلد، وذلك بهدف تخريب ومن ثم إعادة تجديد جزء من البشرة أو الأدمة أو كليهما.

أثبتت المقشرات كونها علاجات فعالة للكلف، سواء كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع علاجات موضعية أخرى.

سنقارن في دراستنا بين فعالية حمض اللبن وحمض الصفصاف في معالجة الكلف

من الأثار الجانبية المتوقع حدوثها: الإحساس بالحرق واللسع، تشكل الوسوف، حدوث حمامى.

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثِنا، سوف نجري استجواباً مفصلاً، وفحصاً سريرياً كاملاً، نقوم من خلاله بتحديد النمط اللوني للبشرة، وحساب مشعر شدّة ومساحة الكلف MASI، كما سنقوم بتوثيق الآثار الجانبيّة التي نلاحظها، أو التي تقوم بتبليغنا عنها.

سيتم أخذ صور للآفات قبل بدء العلاج، وفي الزيارات التي ستتم في الأسابيع الثاني والرابع والسادس والثامن والعاشر والثاني عشر بعد بدء العلاج، وكذلك شهرياً لمدة ثلاثة أشهر بعد انتهاء العلاج لتقييم النّكس.

نود الحصول على إذن لأخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان، الذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً حيث لن يطّلع عليه أحد سواي، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التّسلسليّ دون ذكر الاسم.

لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصيّة، أو صورك، وسوفَ تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط، من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك، أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت، ولأي سبب كان.

لن يترتب على قرارك بالانسحاب أية أعباء، كما لن تخسر من الفوائد المستحقة، ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال.

لن تحصل على فوائدَ مباشرة جراء مشاركتك في البحث، إلّا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على تحديد فعاليّة العلاج المطَبق، وآثارِه الجانبيّة.

يرجى الانتباه إلى أن مشاركتَك في هذه الدّراسة غير مدفوعة.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية، سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر، وموضوع في درج مقفل، ولن يتمكّن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناءِ الباحث الرئيسي، وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها, وسوف يتمّ الحفاظ على خصوصيّتك في كافّة البيانات المنشورة والمكتوبة النّاتجة عن هذه الدّراسة، كما لن يتمّ استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أُخرى في تقاريرنا أو منشوراتنا.

هل لديك أيّة أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلا للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدّراسة، وأساليبها، ونتائجها السلبية، ولقد قمْت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:.....

التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه، وفهمت مضمونها، وحصلت على الإجابات عن أسئلتي.

استناداً إلى ذلك، وبملءِ إرادتي، أقبل المشاركة في هذه الدراسة، وأعلم أن الباحثة الدكتورة نور محمد خليل جاهزة للإجابة عن أسئلتي، إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0992023208, وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة عندما أشاء، حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة، ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:..... التاريخ:...../...../.....م

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة Data Processing and Analyzing:

ستتم الدّراسة في مشفى الأمراض الجلديّة والزهرية الجامعي في دمشق، بحيث تشمل المرضى المراجعين لقسم العيادات، والمصابين بالكلف، الذين يحقّقون معايير الدّخول في الدّراسة، وذلك لمدّة عامٍ كاملٍ من تاريخ البدء بالدّراسة.

ستُجرى دراسةٌ إحصائيّةٌ تتضمّن: العمر- الجنس- مشعر MASI- درجة رضا المريض (ممتازة أكثر من 75%- جيدة بين 51-75%- متوسطة بين 25-50%- ضعيفة أقل من 25%)- تواتر الآثار الجانبيّة (إحساس الحرق واللسع- الحمامى- التقشر- آثار جانبية أخرى)، وسيتمّ تنظيم المتغيّرات وفق الجداول البيانيّة الملائمة.

بعد جمع البيانات العلاجية سيتم مقارنة درجة التحسن في مشعر MASI (كنسبة مئوية)، وذلك بين بداية فترة العلاج والأسبوع السادس منه، وبين بداية فترة العلاج ونهايتها لكل مجموعة باستخدام اختبار t للعينة المزدوجة.

سيتم تقييم رضى المريض، وحساب النسبة المئوية للمرضى الذين حققوا تحسناً (ممتازاً-جيداً- متوسطاً- ضعيفاً) وفق تقييمهم.

كما سيتم توثيق الآثار الجانبية الملاحظة بالتقييم الموضوعي، أو التي يبلغ عنها المريض، وتوزيعها وفق جداول بيانية، وحساب النسب المئوية لتكرار كل منها.

ستقيم بعد الانتهاء من جمع المعطيات كل من العلاجين من حيث الفعالية العلاجية والآثار الجانبيّة، وذلك باستخدام طرائق الإحصاء الوصفي من جداول عشوائية وتكرارية ومخططات بيانيّة، مع حساب النّسب المئوية، والمتوسّطات،والإنحرافات المعيارية، ثم إجراء الاختبارات الاحصائية المناسبة لفرضية البحث مثل كاي مربع, و(ANOVA (analysis of variance ، لتقييم الفرق الإحصائي وأهميّته بين المجموعتين.

اعتمد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية على مستوى الدلالة الإحصائية P-Value المعتمد في الدراسات:

- في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05، فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات المدروسة.
- وفي حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أقل من0.05، فيوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات المدروسة.

استمارة مرضى الكلف:

اسم المريض:	**الرقم التسلسلي:**
العمر:	**رقم الهاتف:**
الجنس:	**الحالة العائلية:**
مدة ظهور الآفات:	**السكن:**
العلاجات المطبقة سابقاً:	**السوابق المرضية والدوائية والتحسسية.**
تاريخ آخر علاج مطبق:	**موقع الكلف عند أول زيارة:**
نمط الكلف حسب مصباح وود:	**التوصيف السريري عند أول زيارة**
النمط اللوني للجلد حسب فيتزباتريك:	**العمل: داخل أم خارج المنزل**
درجة اللون حسب مقياس لوريال للون البشرة:	

الجدول رقم (7): استمارة مرضى الدراسة- المعلومات الشخصية

رقم الجلسة	التّاريخ	قيمة MASIللجهة اليمنى(SA)	قيمة MASI للجهة اليسرى(LA)
0			
1			
2			
3			
4			
5			
بعد أسبوعين من الجلسة السّادسة.			

الجدول رقم (8): التغير في مشعر MASI:

رقم الجلسة	التاريخ	الأثر الجانبي							
		إحساس حرق ولسع		حمامى		قشور/وسوف		آثار أخرى	
		R	L	R	L	R	L	R	L
0									
1									
2									
3									
4									
5									

الجدول رقم (9): توثيق الآثار الجانبية

رقم الجلسة	التاريخ	درجة رضا المريض (ممتاز/ جيد/ متوسط/ ضعيف)	
		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA
0			
1			
2			
3			
4			
5			

الجدول رقم (10): تقييم رضا المريض

حيث وبالاستناد إلى مقدار التناقص بعد الجلسة الأخيرة في قيمة MASI:

تحسن ضعيف: أقل من 25%، تحسن متوسط: بين 26-50%، تحسن جيد: بين51-75%، تحسن ممتاز: أكثر من 75%، ثم سيتم ربط النتائج التي سنحصل عليها مع درجة رضا المريض الجيدة جدّاً والممتازة (أي تناقص MASI أكثر من 50%)

رقم الجلسة	التاريخ	التغير في الدرجة اللونية	
		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA
0			
1			
2			
3			
4			
5			
بعد أسبوعين من الجلسة السادسة			

الجدول رقم (11): التغير في الدرجة اللونية للكلف حسب سلم l'Oreal

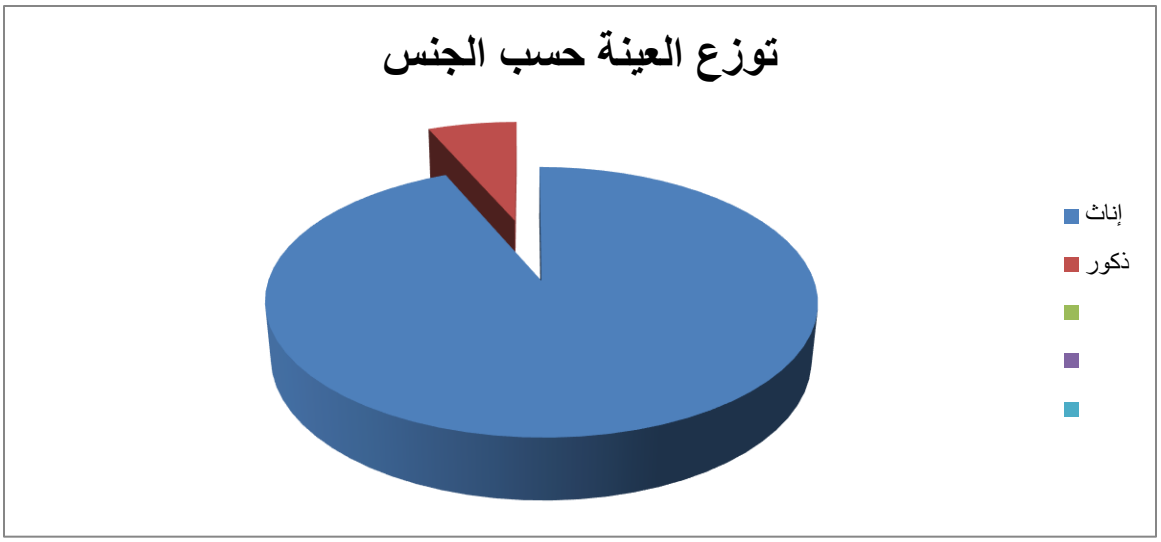
اسم الباحث:..... التوقيع:.....

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

أولاً: الدراسة الوصفية:

1- وصف العينة حسب الجنس:

بلغ عدد المشاركين في الدراسة الذين أتموا جلساتهم 31 مريضاً، منهم 29 أنثى بنسبة 93.548%، وذكران بنسبة6.451%.



المخطط البياني رقم (1): توزع المشاركين حسب الجنس

2- وصف العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار أفراد العينة بين 23 و47 سنة، وبلغ متوسط عمر المشاركين في الدراسة 34.87 سنةً، بانحراف معياري SD=6.333.

وصف العيّنة حسب العمر		
المدى Range	المتوسط الحسابي m	الانحراف المعياري SD
23-47	34.87	6.333

الجدول رقم (12): المتوسط والانحراف المعياري لمرضى الدراسة حسب العمر

3- وصف العينة حسب مدة ظهور الآفات:

تراوحت مدة ظهور الآفات بين 12 و103 أشهر، وبلغ المتوسط الحسابي 55.733 شهراً، والانحراف المعياري 29.195.

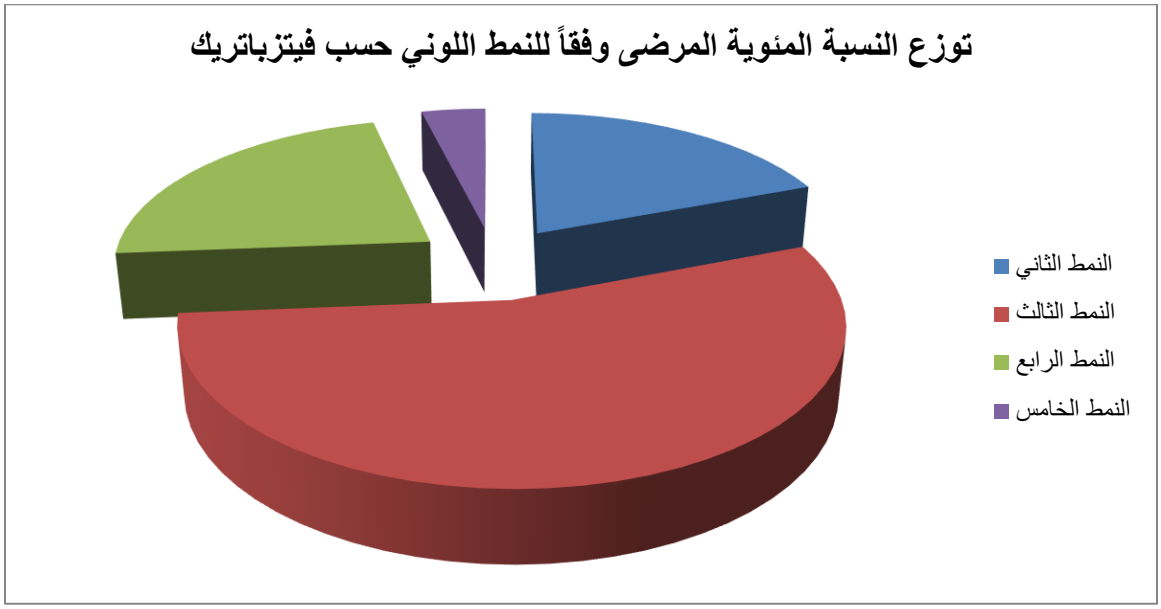
وصف العينة حسب مدة ظهور الآفات		
المدىRange	المتوسط الحسابيm	الانحراف المعياريSD
103-12	55.733	29.195

الجدول رقم (13): المتوسط والانحراف المعياري لمدة ظهور الآفات لدى مرضى الدراسة

4- وصف العينة وفقاً للنمط اللوني حسب فيتزباتريك:

تراوحت الانماط اللونية للمشاركين في الدّراسة بين النمط الثاني والنمط الخامس، وتوزع المرضى وفق التالي:

بلغ عدد المرضى من النمط اللوني الثاني 6 مرضى بنسبة (19.354%)، ومن النمط الثالث 17 مريضاً بنسبة (54.838%)، ومن النمط الرابع 7 مرضى بنسبة (22.580%)، ومن النمط الخامس مريض واحد بنسبة (3.225%).



المخطط البياني رقم (2): توزع النسبة المئوية للمرضى وفقاً للنمط اللوني حسب فيتزباتريك.

5- وصف العينة وفقاً للدرجة اللونية للكلف عند أول زيارة حسب سلم L'Oreal skin tone scale :

بلغ عدد المرضى الذين لديهم عند الزيارة الأولى درجة لونية للكلف 7F مريض واحد بنسبة (3.225%)، و8F مريض واحد بنسبة (3.225%)، أما الباقي فتوزعوا وفق الآتي:

الدرجة 8B: مريضين بنسبة 6.452%

الدرجة 6A: 3 مرضى بنسبة9.677%

الدرجة 7E: 3 مرضى بنسبة 9.677%

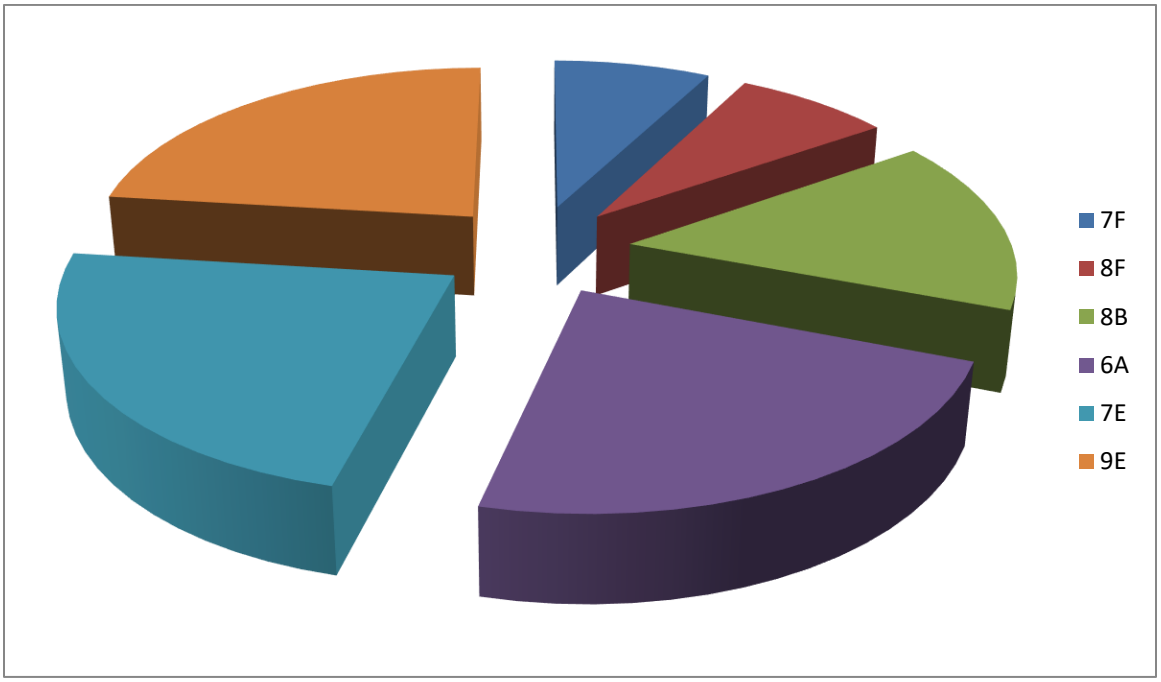
الدرجة 9E: 3 مرضى بنسبة 9.677%

الدرجة 4:10C مرضى بنسبة 12.903%%

الدرجة 9D: 4 مرضى بنسبة 12.903%

الدرجة 7C: 5مرضى بنسبة 16.129%

الدرجة 8E: 5مرضى بنسبة 16.129%



المخطط البياني رقم (3): التوزع التكراري لدرجات لون الكلف حسب مقياس L'real skin tone scale

الدرجة اللونية	عدد المرضى	النسبة المئوية
7F	**1**	**%3.225**
8F	**1**	**%3.225**
8B	**2**	**%6.452**
6A	**3**	**%9.667**
7E	**3**	**%9.667**
9E	**3**	**%9.677**
10C	**4**	**%12.903**
9D	**4**	**%12.903**
7C	**5**	**%16.129**
8E	**5**	**%16.129**
المجموع	**31**	**%100**

الجدول رقم (14): التوزع التكراري والنسبي لدرجات اللون حسب L'Oreal skin tone scale

6- وصف العينة وفقاً لنمط الكلف عند أول زيارة بعد الفحص بمصباح وود:

في الجهة اليمنى: بلغ عدد المرضى الذين لديهم كلفاً بشرويّاً (12) مريضاً بنسبة 38.709%، والذين لديهم كلفاً أدمياً (4) مرضى بنسبة 12.903%، والذين لديهم كلفاً مختلطاً (15) مريضاً بنسبة 48.387%.

في الجهة اليسرى: بلغ عدد المرضى الذين لديهم كلفاً بشروياً (13) مريضاً بنسبة 41.935%، والذين لديهم كلفاً أدميّاً(4) مرضى بنسبة 12.903%، والذين لديهم كلفاً مختلطاً (14) مريضاً بنسبة 45.161%.

وبتطبيق اختبار كاي مربع نجد أن **χ^2=0.148**، و**P-Value=0.928**، وبالتالي لا يوجد فرق بين الجهتين من حيث نوع الكلف حسب الفحص بمصباح وود قبل تطبيق العلاج.

نمط الكلف حسب الفحص بمصباح وود	**الجهة اليمنىSA**		**الجهة اليسرىLA**	
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
بشروي	**12**	**%38.709**	**13**	**%41.935**
أدمي	**4**	**%12.903**	**4**	**%12.903**
مختلط	**15**	**%48.387**	**14**	**%45.161**
المجموع	**31**	**%100**	**31**	**%100**
كاي مربع	**0.148**			
P-Value	**0.928**			

الجدول رقم (15): التوزع التكراري والنسب المئوية للمرضى حسب نمط الكلف

7- وصف العيّنة حسب قيمة مشعر MASI قبل العلاج في كلا الجهتين:

بلغ متوسط قيمة مشعر MASI في الجهة اليمنى قبل العلاج m=5.872 بانحراف معياري Sd= 1.896، في حين بلغ متوسط قيمة مشعر MASI قبل العلاج في الجهة اليسرى m=5.998 بانحراف معياري Sd=1.777، وبتطبيق اختبار independent Student T-Test تبيّن أن قيمة T=0.272، وقيمة P-Value=0.786، وبالتالي لا يوجد فرق بين الجهتين من حيث متوسط قيمة مشعر MASI قبل البدء بالعلاج.

	الجهة اليمنىSA		الجهة اليسرىLA	
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري
قيمة مشعر MASI قبل العلاج	**5.872**	**1.896**	**5.998**	**1.777**
T-test	**0.272**			
P-Value	**0.786**			

الجدول رقم (16): المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI قبل العلاج

ثانياً: نتائج الدراسة:

1- دراسة التغير في مشعر MASI بعد الجلسة الثالثة (بعد6أسابيع من بدء العلاج) بين الجهتين:

في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف: بلغ متوسط مشعر MASI بعد 6 أسابيع من بدء العلاج 4.33 بانحراف معياري 1.551، وقد بلغت النسبة المئويّة لتناقص قيمة مشعر MASI: 26.26%.

في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن: بلغ متوسط مشعر MASI بعد 6 أسابيع من بدء العلاج 4.16، بانحراف معياريّ 1.463، وقد بلغت النسبة المئويّة لتناقص مشعر MASI: 30.643%.

وبتطبيق اختبارIndependent Student T-test نجد أن قيمة **T=0.433**، وقيمة **P-Value=0.666**، وبالتالي لا يوجد فرق هامّ إحصائيّاً بين العلاجين من حيث قدرتهما على إحداث إنقاص في قيمة مشعر MASI بعد الجلسة الثالثة.

	الجهة اليمنىSA		الجهة اليسرىLA	
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري
قيمة مشعر MASI بعد 6 أسابيع من بدء العلاج	**4.33**	**1.551**	**4.16**	**1.463**
النسبة المئوية لتناقصMASI	**%26.26**		**%30.643**	
T-test	**0.433**			
P-Value	**0.666**			

الجدول رقم(17): المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI بعد 6 أسابيع من العلاج

2- دراسة التغير في مشعر MASI بعد الجلسة السادسة (12 أسبوعاً من العلاج) بين الجهتين:

في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف: بلغ متوسط مشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج 2.98 بانحراف معياري 1.238، وقد بلغت النسبة المئويّة لتناقص قيمة مشعر MASI مقارنة بالقيمة القاعدية: 49.25%

في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن: بلغ متوسط مشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج 2.65، بانحراف معياريّ 1.21، وقد بلغت النسبة المئويّة لتناقص مشعر MASI: 55.81%.

وبتطبيق اختبارIndependent Student T-test نجد أن قيمة T= 1.016، وقيمة P-Value=0.313، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث قدرتهما على إحداث إنقاص في قيمة مشعر MASI بعد الجلسة السادسة (12 أسبوعاً من العلاج).

وبتطبيق اختبار paired T-Test على الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (اليمنى)، نجد أن قيمة T=2.45، وقيمة P=0.01، وبالتالي يوجد فارق هام إحصائيّاً في قيمة MASI قبل وبعد العلاج في الجهة اليمنى، أي أن حمض الصفصاف فعال في إحداث تناقص هام في مشعر MASI بعد 6 جلسات علاجية.

وبتطبيق اختبار paired T-Test على الجهة المعالجة بحمض اللبن(اليسرى)، نجد أن قيمة T=3.28، وقيمة P=0.001، وبالتالي يوجد فارق هام إحصائيّاً في قيمة MASI قبل وبعد العلاج في الجهة اليسرى أي أن حمض اللبن فعال في إحداث تناقص هام في مشعر MASI بعد 6 جلسات علاجية.

	الجهة اليمنىSA		الجهة اليسرىLA	
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري
قيمة مشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج	**2.98**	**1.238**	**2.65**	**1.21**
النسبة المئوية لتناقصMASI	**%49.25**		**%55.818**	
T-test	**1.016**			
P-Value	**0.313**			

الجدول رقم (18): المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من العلاج

	الجهة اليمنىSA		الجهة اليسرىLA	
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري
قيمة مشعر MASI قبل العلاج	5.872	1.896	5.998	1.777
قيمة مشعر MASI بعد 6 أسابيع من العلاج	4.33	1.551	4.16	1.463
قيمة مشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من العلاج	2.98	1.238	2.65	1.21
Paired T-test قبل وبعد العلاج	2.45T= 0.01P=		3.28T= 0.001P=	
T-test	1.016			
P-Value	0.313			

الجدول رقم (19): تغير المتوسط والانحراف المعياري لمشعر MASI قبل وبعد العلاج

مقدار التناقص في قيمة MASI	الجهة اليسرىLA	الجهة اليمنىSA
بعد 6 أسابيع من العلاج	%30.643	%26.26
بعد 12 أسبوعاً من العلاج	%55.818	%49.25

الجدول رقم (20): مقدار التناقص في مشعر MASI كنسبة مئوية بعد 6 أسابيع وبعد 12 أسبوعاً من العلاج

3- دراسة التغير في مقياس لون البشرة للوريالL'Oreal Skin Tone Scale :

في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف: بلغ عدد المرضى الذين حققوا تفتيحاً بمقدار 4 درجات: مريض واحد بنسبة 3.225%، وبمقدار 3 درجات: 7مرضى بنسبة 22.58%، وبمقدار درجتين 11 مريضاً بنسبة 35.48% ، وبمقدار درجة 11 مريضاً بنسبة 35.48%، في حين لم يحقق مريض واحد أي تفتيح بنسبة 3.225% أما في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن: بلغ عدد المرضى الذين حققوا تفتيحاً بمقدار 4 درجات: مريضين بنسبة 6.452%، وبمقدار 3 درجات: 8 مرضى بنسبة 25.8%، وبمقدار درجتين 9 مرضى بنسبة29.03%، وبمقدار درجة 12 مريضاً بنسبة 38.709%، وبتطبيق اختبار كاي مربع، بلغت قيمة كاي مربع X^2 = 2.579، وقيمةP =0.6273، وبالتالي لا يوجد فارق هامّ إحصائيّاً بين العلاجين من حيث القدرة على إحداث تفتيح في درجة لون الكلف حسب مقياس سلم لوريال للون البشرة

مقدار التناقص في درجة لون الكلف حسب مقياس لوريال	الجهة اليمنى SA		الجهة اليسرى LA	
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
4 درجات	1	%3.225	2	%6.452
3 درجات	7	%22.58	8	%25.8
درجتين	11	%35.48	9	%29.03
درجة	11	%35.48	12	%38.709
لا تغيير	1	%3.225	0	%0
المجموع	31	%100	31	%100
كاي مربع	2.579			
P-Value	0.6273			

الجدول رقم (21): التوزع التكراري والنسبي لمقدار التناقص في درجة لون الكلف حسب مقياس لوريال للون الجلد

4- دراسة النسبة المئوية لدرجة رضا المريض:

في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف: بلغ عدد المرضى الذين حققوا تحسناً ضعيفاً (أقل من 25%) مريضين بنسبة 6.452%، وتحسناً متوسطاً (بين 26-50%) 10 مرضى بنسبة 32.258%، وتحسناً جيداً (بين51-75%) 16 مريضاً بنسبة 51.612%، وتحسناً ممتازاً (أكثر من 75%) 3 مرضى بنسبة 9.677%.

في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن: بلغ عدد المرضى الذين حققوا تحسناً ضعيفاً (أقل من 25%) مريضاً واجداً بنسبة 3.225%، وتحسناً متوسطاً (بين 26-50%) 12 مريضاً بنسبة 38.709%، وتحسناً جيداً (بين51-75%) 14 مريضاً بنسبة 45.161%، وتحسناً ممتازاً (أكثر من 75%) 4 مرضى بنسبة12.903%.

وبتطبيق اختبار كاي مربع، بلغت قيمة X^2= 1.869، وقيمة P-Value=0.600، وبالتالي لا يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث تحقيق التحسن حسب مقياس رضا المريض الذاتي.

درجة رضا المريض	الجهة اليمنى SA		الجهة اليسرى LA	
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
ضعيفة	2	%6.452	1	%3.225
متوسطة	10	%32.258	12	%38.709
جيدة	16	%51.612	14	%45.161
ممتازة	3	%9.677	4	%12.903
المجموع	31	%100	31	%100
كاي مربع	1.869			
P-Value	0.600			

الجدول رقم (22): التوزع التكراري والنسبي لدرجة رضا المريض وفقاً للعلاجين.

5- دراسة الآثار الجانبيّة:

تم تقييم الآثار الجانبية بعد كل جلسة، بواسطة الفحص السريري والاستجواب، كما تم حساب التوزع التكراري والنسب المئوية لهذه الآثار بعد الانتهاء من العلاج بغض النظر عن وقت حدوثها.

في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من إحساس الحرق واللسع 20 مريضاً بنسبة (64.516%)، وعدد المرضى الذين عانوا من الحمامى 25 مريضاً بنسبة (80.645%)، والذين عانوا من تشكل الوسوف 12 مريضاً بنسبة (38.709%) والقشور 3 مرضى بنسبة (9.677%)، كما حدث فرط تصبغ تالي عند مريض واحد فقط بنسبة (3.225%)

في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من إحساس الحرق واللسع 24 مريضاً بنسبة (77.419%)، وعدد المرضى الذين عانوا من الحمامى 29 مريضاً بنسبة (93.548%)، والذين عانوا من تشكل الوسوف 15 مريضاً بنسبة (48.387%) والقشور 6 مرضى بنسبة (19.354%)، كما حدث فرط تصبغ تالي عند 3 مرضى بنسبة (9.677%)

وبتطبيق اختبار كاي مربع، بالنسبة لكل أثر جانبي على حدى، نجد أن جميع قيم P كانت اكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فارق هام إحصائيّاً في النسبة المئوية لحدوث كل أثر جانبي بين مجموعتي العلاج.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لجميع الآثار الجانبية، بلغت قيمة كاي1.089، وقيمة =0.2967p، وبالتالي لا يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الآثار الجانبية.

الأثر الجانبي	الجهة اليمنى SA		الجهة اليسرى LA		X^2	P Value
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية		
إحساس الحرق واللسع	20	%64.516	24	%77.419	1.252	0.263
الحمامى	25	%80.645	29	%93.548	4.026	0.044
الوسوف	12	%38.709	15	%48.387	0.592	0.441
القشور	3	%9.677	6	%19.354	1.17	0.279
فرط تصبغ تالي	1	%3.225	3	%9.677	1.068	0.301
X2	**1.089**					
P	**0.296**					

الجدول رقم (23): التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية وفقاً لنوعي العلاج.

6- دراسة العلاقة بين العمر والآثار الجانبية:

بالنسبة لإحساس الحرق واللسع: في الفئة العمرية بين 23-35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من إحساس الحرق واللسع في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (11 مريضاً) بنسبة (35.483%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (16) مريضاً بنسبة (51.612%).

في الفئة العمرية الأكبر من35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من إحساس الحرق واللسع في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (9 مرضى) بنسبة (29.032%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (8 مرضى) بنسبة (25.806%).

وبدراسة العلاقة بين العمر وإحساس الحرق واللسع ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.011 أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي يوجد فارق هام في تواتر إحساس الحرق واللسع بين الفئات العمرية حيث كان أكثر مع الفئة العمرية بين 23-35 سنة في الجهة المعالجة بحمض اللبن.

بالنسبة للوسوف:في الفئة العمرية بين 23-35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الوسوف في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف(7مرضى) بنسبة (22.58%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (9 مرضى) بنسبة (29.032%)

في الفئة العمرية الأكبر من35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الوسوف في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (5 مرضى) بنسبة (16.129%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (6 مرضى) بنسبة (19.354%)

وبدراسة العلاقة بين العمر والوسوف ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.317 أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر الوسوف بين الفئات العمرية بالنسبة لنوعي العلاج.

بالنسبة للقشور: في الفئة العمرية بين 23-35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من القشور في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (مريضين) بنسبة(6.451%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (مريضين) بنسبة (6.451%)،

في الفئة العمرية الأكبر من35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من القشور في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (مريض واحد) بنسبة (3.225%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن 4 مرضى بنسبة (12.903%).

وبدراسة العلاقة بين العمر والقشور ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.0808 أكبرمن قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر القشور بين الفئات العمرية بالنسبة لنوعي العلاج.

بالنسبة للحمامى: في الفئة العمرية بين 23-35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الحمامى في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (15مريضاً) بنسبة (48.387%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (16مريضاً) بنسبة (51.612%).

في الفئة العمرية الأكبر من 35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الحمامى في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف 10 مرضى بنسبة (32.258%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن 13 مريضاً بنسبة (41.935%).

وبدراسة العلاقة بين العمر والحمامى ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.545 أكبرمن قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر الحمامى بين الفئات العمرية بالنسبة لنوعي العلاج.

بالنسبة لفرط التصبغ التالي: في الفئة العمرية بين 23-35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من فرط التصبغ التالي في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (0 مريض) بنسبة (0%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (مريضين) بنسبة (6.451%%).

في الفئة العمرية الأكبر من 35 سنة: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من فرط التصبغ التالي في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (مريض واحد) بنسبة (3.225%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (مريض واحد) بنسبة (3.225%).

وبدراسة العلاقة بين العمر وفرط التصبغ التالي ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.248 أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر فرط التصبغ التالي بين الفئات العمرية بالنسبة لنوعي العلاج.

العمر	الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA	Chi-square test	
	إحساس الحرق واللسع		Chi-square	P-value
35-23	11 (%35.483)	16 (51.612%)	6.347	0.011
أكبرمن 35	9 (%29.032)	8 (25.806)		
المجموع	20 (%64.516)	24 (%77.419)		
	الوسوف		1.002	0.317
35-23	7 (%22.58)	9 (%29.032)		
أكبرمن 35	5 (%16.129)	6 (%19.354)		
المجموع	12 (%38.709)	15 (%48.38)		
العمر	القشور		3.049	0.0808
35-23	2 (%6.451)	2 (%6.451)		
أكبرمن 35	1 (%3.225)	4 (%12.903)		
المجموع	3 (%9.677)	6 (%19.354)		
	الحمامى		0.365	0.545
35-23	15 (%48.387)	16 (%51.612)		
أكبرمن 35	10 (%32.258)	13 (%41.935)		
المجموع	25 (%80.645)	29 (%93.548)		
	فرط التصبغ التالي			

35-23	0 (%0)	2 (%6.451)		
أكبرمن 35	1 (%3.225)	1 (%3.225)	1.333	0.248
المجموع	1 (%3.225)	3 (%9.677)		

الجدول رقم (24): التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية بين الفئات العمرية بالنسبة لنوعي العلاج.

7- دراسة العلاقة بين العمل والآثار الجانبية:

بالنسبة لإحساس الحرق واللسع: في الفئة التي تعمل خارج المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من إحساس الحرق واللسع في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (15 مريضاً) بنسبة (48.387%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (18 مريضاً) بنسبة (58.064%).

في الفئة التي تعمل داخل المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من إحساس الحرق واللسع في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (5مرضى) بنسبة (16.129%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (6مرضى) بنسبة (19.354%).

وبدراسة العلاقة بين العمل وإحساس الحرق واللسع ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.0034 أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي يوجد فارق هام في تواتر إحساس الحرق واللسع بين الذين يعملون داخل المنزل وخارجه حيث كان أكثر مع الذين يعملون خارج المنزل.

بالنسبة للوسوف: في الفئة التي تعمل خارج المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الوسوف في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (7 مرضى) بنسبة (22.58%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (10 مرضى) بنسبة (32.258%)،

في الفئة التي تعمل داخل المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الوسوف في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (5 مرضى) بنسبة (16.129%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (5 مرضى) بنسبة (16.129%)

وبدراسة العلاقة بين العمل والوسوف ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.325 أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر الوسوف بين الذين يعملون داخل وخارج المنزل بالنسبة لنوعي العلاج.

بالنسبة للقشور: في الفئة التي تعمل خارج المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من القشور في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (مريضين) بنسبة (6.451%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (3 مرضى) بنسبة (9.677%)،

في الفئة التي تعنل داخل المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من القشور في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (مريض واحد) بنسبة (3.225%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (3مرضى) بنسبة (9.677%).

وبدراسة العلاقة بين العمل والقشور ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.114 أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر القشور بين الذين يعملون داخل وخارج المنزل بالنسبة لنوعي العلاج.

بالنسبة للحمامى: في الفئة التي تعمل خارج المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الحمامى في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (17 مريضاً) بنسبة (54.838%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (20مريضاً) بنسبة (64.516%).

في الفئة التي تعمل داخل المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من الحمامى في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (8 مرضى) بنسبة (25.806%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (9 مرضى) بنسبة (29.032%).

وبدراسة العلاقة بين العمل والحمامى ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.0209 أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي يوجد فارق هام في تواتر الحمامى حسب العمل بالنسبة لنوعي العلاج، حيث يكون هذا التواتر أعلى لدى الذين يعملون خارج المنزل.

بالنسبة لفرط التصبغ التالي:في الفئة التي تعمل خارج المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من فرط التصبغ التالي في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (1مريض) بنسبة (3.225%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (مريضين) بنسبة (6.451%%).

في الفئة التي تعمل داخل المنزل: بلغ عدد المرضى الذين عانوا من فرط التصبغ التالي في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (0 مريض) بنسبة (0%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن مريض واحد بنسبة (3.225%).

وبدراسة العلاقة بين العمل وفرط التصبغ التالي ونوع العلاج، وجدنا أن P-value=0.102 أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فارق هام في تواتر فرط التصبغ التالي حسب العمل بالنسبة لنوعي العلاج.

العمل	الجهة اليمنى SA	الجهة اليسرى LA	Chi-square test	
	إحساس الحرق واللسع		Chi-square	P-value
خارج المنزل	15 (%48.387)	18 (%58.064)	8.588	0.0034
داخل المنزل	5 (%16.129)	6 (%19.354)		
المجموع	20 (%64.516)	24 (%77.419)		
	الوسوف		0.965	0.325
خارج المنزل	7 (%22.58)	10 (%32.258)		
داخل المنزل	5 (%16.129)	5 (%16.129)		
المجموع	12 (%38.709)	15 (%48.38)		
	القشور			
خارج	2	3		

المنزل	(%6.451)	(%9.677)		
داخل المنزل	1 (%3.225)	3 (%9.677)	2.488	00.114
المجموع	3 (%9.677)	6 (%19.354)		
	الحمامى			
خارج المنزل	17 (%24.838)	20 (%64.516)	5.334	0.0209
داخل المنزل	8 (%25.806)	9 (%29.032)		
المجموع	25 (%80.645)	29 (%93.548)		
العمل	فرط التصبغ التالي			0.102
خارج المنزل	1 (%3.225)	2 (%6.451)	2.666	
داخل المنزل	0 (%0)	1 (%3.225)		
المجموع	1 (%3.225)	3 (%9.667)		

الجدول رقم (25): التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية حسب العمل بالنسبة لنوعي العلاج.

8- دراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والعمر وفقاً للعلاجين:

تم اعتماد حد 50% للتحسن في قيمة MASI للدراسة، كونه قيمة وسطية، كل تحسن فوقها يعادل تحسناً جيداً جدّاً أو ممتازاً حسب مقياس رضا المريض.

بالنسبة للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 23-35 سنة: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (10 مرضى) بنسبة (32.258%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (12 مريضاً) بنسبة (38.709%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.511، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 23-35 سنة.

بالنسبة للمرضى الذين أعمارهم أكبر من 35: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (8 مرضى) بنسبة (25.806%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (7مرضى) بنسبة (22.58%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.870، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين تفوق أعمارهم 35 سنة.

وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والعمر ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.637، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50%، والعمر ونوع العلاج.

			نوع العلاج		Chi-square test	
	العمر		الجهة اليمنى SA	الجهة اليسرى LA	Chi-square	p-value
تحسّن MASI أكثر من 50%	بين 23-35	العدد	10	12	0.431	0.511
		النسبة المئوية	%32.258	%38.709		
	أكبر من 35	العدد	8	7	0.0267	0.870
		النسبة المئوية	%25.806	%22.58		
	الإجمالي	العدد	18	19	0.221	0.637
		النسبة المئوية	%58.064	%61.290		

الجدول رقم (26): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين العمر وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج.

9- دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% ومدة الإصابة وفقاً للعلاجين:

بالنسبة للمرضى الذين تتراوح مدة الإصابة لديهم بين 12-36 شهراً: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (9 مرضى) بنسبة (29.03%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (11 مريضاً) بنسبة (35.483%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.795، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين تتراوح مدة الإصابة لديهم بين 12-36 شهراً.

بالنسبة للمرضى الذين مدة الإصابة لديهم أكثر من 36 شهراً: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (9 مرضى) بنسبة (29.03%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (8 مرضى) بنسبة (25.806%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.982، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين نزيد مدة الإصابة لديهم عن 36 شهراً.

وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ومدة الإصابة ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.630، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ومدة الإصابة ونوع العلاج.

			نوع العلاج		Chi-square test	
	تاريخ ظهور الآفات		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA	Chi-square	p-value
تحسّن MASIأكثر من 50%	بين12-36 شهراً	العدد	9	11	0.067	0.795
		النسبة المئوية	%29.03	%35.483		
	أكثر من 36شهراً	العدد	9	8	0.0005	0.982
		النسبة المئوية	%29.03	%25.806		
	الإجمالي	العدد	18	19	0.232	0.63
		النسبة المئوية	%58.064	%61.290		

الجدول رقم (27): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين مدة الإصابة وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج

10-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% وقيمة مشعر MASI قبل العلاج:

بالنسبة للمرضى الذين تبلغ قيمة مشعر MASI لديهم قبل العلاج 5 أو أقل: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (11 مريضاً) بنسبة (35.483%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (9 مرضى) بنسبة (29.032%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.948، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين بلغت قيمة مشعر MASI لديهم قبل العلاج 5 أو أقل.

بالنسبة للمرضى الذين تبلغ قيمة مشعر MASI لديهم قبل العلاج أكثر من 5: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (7 مرضى) بنسبة (22.58%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (10 مرضى) بنسبة (32.258%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.637، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين بلغت قيمة مشعر MASI لديهم قبل العلاج أكثر من 5.

وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وقيمة MASI قبل العلاج ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.401، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وقيمة MASI قبل العلاج نوع العلاج.

			نوع العلاج		Chi-square test	
	قيمة MASIقبل العلاج		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA	Chi-square	p-value
تحسّن MASIأكثر من 50%	5 أو أقل	العدد	11	9	0.0042	0.948
		النسبة المئوية	%35.483	%29.032		
	أكثر من 5	العدد	7	10	0.221	0.637
		النسبة المئوية	%22.58	%32.258		
	الإجمالي	العدد	18	19	0.702	0.401
		النسبة المئوية	%58.064	%61.290		

الجدول رقم (28): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين قيمة MASI قبل العلاج، وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج.

11-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% ونمط الكلف:

بالنسبة للمرضى الذين لديهم كلف بشروي: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (9 مرضى) بنسبة (29.032%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (10 مرضى) بنسبة (32.258%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.910، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم كلف من النمط البشروي..

بالنسبة للمرضى الذين لديهم كلف أدمي: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (3 مرضى) بنسبة (9.677%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (2 مرضى) بنسبة (6.451%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.465، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم كلف من النمط الأدمي.

بالنسبة للمرضى الذين لديهم كلف محتلط: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (6 مرضى) بنسبة (19.354%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (7 مرضى) بنسبة (22.58%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.588، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم كلف من النمط المختلط.

وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونمط الكلف ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.859، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونمط الكلف ونوع العلاج.

			نوع العلاج		Chi-square test	
	نمط الكلف		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA	Chi-square	p-value
تحسّن MASIأكثر من 50%	بشروي	العدد	9	10	0.0127	0.910
		النسبة المئوية	%29.032	%32.258		
	أدمي	العدد	3	2	0.5333	0.465
		النسبة المئوية	%9.677	%6.451		
	مختلط	العدد	6	7	0.292	0.588
		النسبة المئوية	%19.354	%22.580		

	الإجمالي	العدد	18	19	0.3027	0.859
		النسبة المئوية	%58.064	%61.290		

الجدول رقم (29): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين نمط الكلف وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج.

12-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% والنمط اللوني للجلد حسب فيتزباتريك:

بالنسبة للمرضى الذين لديهم النمط الثاني: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (2 مرضى) بنسبة (6.451%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (3 مرضى) بنسبة (9.677%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.558، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم النمط اللوني الثاني للجلد حسب فيتزباتريك.

بالنسبة للمرضى الذين لديهم النمط الثالث: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (14 مريضاً) بنسبة (45.161 %)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (13 مريضاً) بنسبة (41.935%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.671، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم النمط اللوني الثالث للجلد حسب فيتزباتريك.

بالنسبة للمرضى الذين لديهم النمط الرابع: نجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (2 مرضى) بنسبة (6.451%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (3 مرضى) بنسبة (9.677%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.576، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم النمط اللوني الرابع للجلد حسب فيتزباتريك.

بالنسبة للمرضى الذين لديهم النمط الخامس: لم يحقق المريض في دراستنا الذي لديه نمط لوني خامس تحسناً في MASI يفوق ال 50%

وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والنمط اللوني للجلد ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.814، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والنمط اللوني للجلد حسب فيتزباتريك ونوع العلاج.

				نوع العلاج		Chi-square test
	النمط		الجهة	الجهة	Chi-	p-value

	اللوني للجلد		اليمنىSA	اليسرىLA	square	
تحسّن MASIأكثر من 50%	الثاني	العدد	2	3	0.342	0.558
		النسبة المئوية	%6.451	%9.677		
	الثالث	العدد	14	13	0.179	0.671
		النسبة المئوية	%45.161	%41.935		
	الرابع	العدد	2	3	0.311	0.576
		النسبة المئوية	%6.451	%9.677		
	الخامس	العدد	0	0	–	–
		النسبة المئوية	%0	%0		
	الإجمالي	العدد	18	19	0.410	0.814
		النسبة المئوية	%58.064	%61.290		

الجدول رقم (30): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين النمط اللوني للجلد وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج.

13-دراسة العلاقة بين تحسن MASI أكثر من 50% والعمل (داخل المنزل/خارج المنزل):

بالنسبة للمرضى الذين يعملون داخل المنزل: بلغ العدد الكلي للمرضى الذين يعملون داخل المنزل في دراستنا 11 مريضاً، ونجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (9 مرضى) بنسبة (29.032%)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (10 مرضى) بنسبة (32.258%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.534، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين يعملون داخل المنزل.

بالنسبة للمرضى الذين يعملون خارج المنزل : بلغ العدد الكلي للمرضى الذين يعملون خارج المنزل في دراستنا 20 مريضاً، ونجد أن عدد حالات التحسن في مشعر MASI بنسبة أكثر من 50% في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (9 مرضى) بنسبة (29.032 %)، وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (9 مريضى) بنسبة (29.032%)، وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج نجد أن P-Value=1، أكبر من مستوى

الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% ونوع العلاج ضمن المرضى الذين يعملون خارج المنزل.

وبدراسة العلاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والعمل ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.001، أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي، يوجد علاقة بين تحسن MASI بنسبة أكثر من 50% والعمل ونوع العلاج، حيث كانت نسبة تحقيق تحسن أكثر من 50% في مشعر MASI، أكبر لدى المرضى الذين يعملون داخل المنزل بغض النظر عن العلاج المطبق.

			نوع العلاج		Chi-square test	
	العمل		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA	Chi-square	p-value
تحسّن MASIأكثر من 50%	داخل المنزل	العدد	9	10	0.386	0.543
		النسبة المئوية	%29.032	%32.258		
	خارج المنزل	العدد	9	9	0	1
		النسبة المئوية	%29.032	%29.032		
	الإجمالي	العدد	18	19	10.280	0.001
		النسبة المئوية	%58.064	%61.290		

الجدول رقم (31): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين العمل وتحسن MASI بنسبة أكثر من 50% وفقاً لنوعي العلاج

14-المتابعة وتقييم النكس:

تم تقييم النكس من خلال إعادة تقييم الدرجة اللونية للكلف وفقاً لمقياس L'Oreal للون البشرة:

بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج: بلغ عدد المرضى الذين حققوا تزايداً في لون الكلف حسب درجات مقياس L'Oreal للون البشرة في الجهة اليمنى 2 مرضى بنسبة (6.451%)، منهم مريض لديه زيادة بمقدار درجتين، ومريض بمقدار درجة واحدة.

في حين بلغ عدد المرضى الذين حققوا تزايداً في لون الكلف حسب درجات مقياس L'Oreal للون البشرة في الجهة اليسرى مريضاً واحداً فقط بنسبة (3.225%) وبمقدار درجة واحدة.

وبتطبيق اختبار كاي مربع بلغت قيمة X^2=0.3503، وقيمة P-value=0.553، وبالتالي لا يوجد فرق بين العلاجين من حيث زيادة درجات مقياس L'Oreal للون البشرة بعد 4 أسابيع من المتابعة.

بعد 8 أسابيع من انتهاء العلاج: بلغ العدد الكلي المرضى الذين حققوا تزايداً في لون الكلف حسب درجات مقياس L'Oreal للون البشرة في الجهة اليمنى 3 مرضى بنسبة (9.677%)، منهم 2 مرضى لديهم زيادة بمقدار درجتين، ومريض بمقدار درجة واحدة.

في حين بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا تزايداً في لون الكلف حسب درجات مقياس L'Oreal للون البشرة في الجهة اليسرى مريضين بنسبة (6.451%) منهم مريض بمعدل درجتين، ومريض بمقدار درجة واحدة.

وبتطبيق اختبار كاي مربع بلغت قيمة X^2= 0.2175، وقيمة P-value=0.640، وبالتالي لا يوجد فرق بين العلاجين من حيث زيادة درجات مقياس L'Oreal للون البشرة بعد 8 أسابيع من المتابعة.

بعد 12 أسبوعاً من انتهاء العلاج: بلغ العدد الكلي المرضى الذين حققوا تزايداً في لون الكلف حسب درجات مقياس L'Oreal للون البشرة في الجهة اليمنى 3 مرضى بنسبة (9.677%)، منهم 2 مرضى لديهم زيادة بمقدار درجتين، ومريض بمقدار درجة واحدة.

في حين بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا تزايداً في لون الكلف حسب درجات مقياس L'Oreal للون البشرة في الجهة اليسرى 4 مرضى بنسبة (12.903%) منهم مريضين بمعدل درجتين، ومريضين بمقدار درجة واحدة.

وبتطبيق اختبار كاي مربع بلغت قيمة X^2= 0.161، وقيمة P-value= 0.688، وبالتالي لا يوجد فرق بين العلاجين من حيث زيادة درجات مقياس L'Oreal للون البشرة بعد 12 أسبوعاً من المتابعة

وبالاعتماد على MASI والتقييم السريري، بلغ عدد المرضى الذين تزايد لديهم قيمة مشعر MASI في الجهة اليمنى 4 مرضى (مرضى التزايد في قيمة مقياس l'Oreal بالإضافة إلى مريض) بنسبة (12.903%)، وفي الجهة اليسرى 5 مرضى (مرضى التزايد في قيمة مقياس l'Oreal بالإضافة إلى مريض) بنسبة (16.129%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع بلغت قيمة X^2= 0.13، وقيمة P-value= 0.718، وبالتالي لا يوجد فرق بين العلاجين من النكس حسب MASI والتقييم السريري.

			نوع العلاج		Chi-square test	
	فترة المتابعة		الجهة اليمنىSA	الجهة اليسرىLA	Chi-square	p-value
النكس وفقاً للزيادة في درجات اللون حسب مقياس L'Oreal	بعد 4 أسابيع	العدد	2	1	0.3503	0.553
		النسبة المئوية	%6.451	%3.225		
	بعد 8 أسابيع	العدد	3	2	0.2175	0.640
		النسبة المئوية	%9.677	%6.451		
	بعد 12	العدد	3	4		

	أسبوعاً	النسبة المئوية	%9.677	%12.903	0.161	0.688
النكس وفقاً لزيادة MASI والتقييم السريري	بعد 12 أسبوعاً	العدد	4	5	0.13	0.718
		النسبة المئوية	%12.903	%16.129		

الجدول رقم (32): التوزع التكراري والنسبي للنكس وفقاً لنوعي العلاج.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج

أثبت العلاجان فعاليتهما في تحقيق تناقص مهم في قيمة مشعر MASI بعد 12 أسبوعاً من العلاج، دون وجود فارق هام بينهما.

كذلك لم نجد علاقة للعمر ومدة الإصابة وقيمة MASI قبل العلاج ونمط الكلف بدرجة التحسن، على عكس دراسة (Siddiqui) وزملاؤه [14]، الذي بلغ عن تحسن أكبر في الفئة العمرية بين 26-35 سنة.

ولم نجد فارقاً هاماً بين العلاجين من حيث الآثار الجانبية، وكان التأثير الجانبي الأكثر مشاهدة هو إحساس اللسع والحرق الذي كان أشد مع التقشير بحمض اللبن، واستمر حوالي 1-3 أيام بعد الجلسة، في حين كان حمض الصفصاف أكثر تحملاً، كذلك كانت القشور المتشكلة أكثر وضوحاً لدى العلاج بحمض اللبن، وفي دراسة Singh وزملائه [15]، كان اللسع هو التأثير الجانبي الوحيد المشاهد، في حين تقاربت الآثار الجانبية المشاهدة في دراستنا مع عدة دراسات [1,15,352,319]

حقق الذين يعملون داخل المنزل تحسناً بنسبة أكثر من 50% في قيمة MASI أكثر من الذين يعملون خارجه وغالباً يعود ذلك الى تأثير أشعة الشمس عند المرضى الذين يعملون خارجاً.

كان تواتر الحمامى وإحساس الحرق واللذع أكثر لدى الذين يعملون خارج المنزل، ويفسر ذلك تأثير أشعة الشمس على الرغم من استخدام الواقي الشمسي.

كما كان تواتر إحساس الحرق واللذع أكثر في الفئات العمرية بين 23-35 سنة.

تقاربت نتائج دراستنا مع (Sharquie) وزملاؤه [319]، و(Salman) وزملاؤه [1]، حيث استخدم Sharquie حمض اللبن بتركيز 92%، وحقق تناقصاً مهماً في مشعر MASI بمقدار (79.34%)، مقارنة ب (55.818%) في دراستنا، وقد يعزى هذا الفرق الهام في نسبتي التناقص إلى كون معظم المرضى في دراسة Sharquie مصابين بالنمط البشروي من الكلف، بينما تضمنت دراستنا 18 مريضاً من أصل 31 مصابين بأنماط أدميّة ومختلطة من الكلف، كما قد يلعب الفارق في تركيز الحمض دوراً في اختلاف النتيجة.

في دراسة أجراها (Singh) وزملاؤه [15]، بلغ التناقص في مشعر MASI (35.36%)، وهي أقل قليلاً من نتائج دراستنا، وقد يكون ذلك بسبب كون معظم المرضى في هذه الدراسة من النمط اللوني الخامس حسب فيتزباتريك.

المقارنة مع الدراسات العالمية

الدراسة الأولى قام بها Salman وزملاؤه في العراق ونشرت عام 2020 [1] وهي بعنوان:

Treatment of Melasma With 88% Lactic Acid versus 30% Salicylic Acid Peels, a Split Face Study.

	دراسة Salman et al	درساتنا
عدد المرضى	18 دراسة على نصفي الوجه	31 دراسة على نصفي الوجه
عدد الجلسات	6	6
العمر	24-47	من23-47
مدة الإصابة	12-132شهراً	12-103 أشهر
النمط اللوني حسب فيتزباتريك:	16.6% من النمط الثالث و77.7% من النمط الرابع و5.5% من النمط الخامس	19.354% من النمط الثاني،54.838% من النمط الثالث، 22.580% من النمط الرابع، 3.225% من النمط الخامس
نمط الكلف حسب الفحص بمصباح وود	72.2% نمط مختلط و27.8% نمط بشروي	41.935% من النمط البشروي، 12.903 % من النمط الادمي، 45.161% من النمط المختلط
تركيز حمض اللبن المطبق	88%	88%
تركيز حمض الصفصاف المطبق	30%	30%
قيمة مشعر MASI قبل العلاج	3.52 ± 1.34 للجهة المعالجة بحمض اللبن 3.48 ± 1.38للجهة المعالجة	5.872±1.896 للجهة المعالجة بحمض الصفصاف 5.998±1.777 للجهة المعالجة

	بحمض الصفصاف	بحمض اللبن
قيمة مشعر MASI بعد العلاج	1.76 ± 1.11 للجهة المعالجة بحمض اللبن 1.92 ± 1.06للجهة المعالجة بحمض الصفصاف	2.98±1.238للجهة المعالجة بحمض الصفصاف و2.65±1.21للجهة المعالجة بحمض اللبن
نسبة التناقص في قيمة MASI	50% للجهة المعالجة بحمض اللبن، و44.8% للجهة المعالجة بحمض الصفصاف	49.25% للجهة المعالجة بحمض الصفصاف، و55.818% للجهة المعالجة بحمض اللبن
P-Value	0.410	0.313
النكس	11% نكسوا عموماً بالاعتماد على الفحص بمصباح وود والتقييم السريري	16.129% نكسوا عموماً بالاعتماد على الفحص السريري والفحص بمصباح وود وإعادة حساب MASI
الآثار الجانبية	إحساس حرق ولذع في الجهتين: 100% حمامى عابرة لم تستمر لأكثر من 3 أيام خاصة مع حمض اللبن توسف خفيف خاصة مع حمض اللبن	في الجهة اليمنى المعالجة بحمض الصفصاف: إحساس الحرق واللسع (64.516%) الحمامى (80.645%) الوسوف (38.709%) القشور (9.677%)، فرط تصبغ تالي (3.225%) في الجهة اليسرى المعالجة بحمض اللبن: إحساس الحرق واللسع (77.419%) الحمامى (93.548%)، الوسوف (48.387%) والقشور (19.354%)، فرط تصبغ تالي (3.225%)

تشابهت نسبة التحسن في دراستنا مع هذه الدراسة العالمية، ويفسر ذلك بتماثل تركيز الأحماض المستخدمة، وتشابه تصميم الدراسة والمتابعة، إلا ان الآثار الجانبية المبلغ عنها كانت أشد وأكثر تواتراً في دراستنا، وقد يعزى ذلك لطريقة تطبيق العلاج والعوامل الشخصية المرتبطة بالمريض مثل الالتزام بالحماية الشمسية والتعليمات بعد الجلسة.

كما أشارت الدراستان إلى فعالية كل من حمض اللبن وحمض الصفصاف في معالجة الكلف دون وجود أفضلية لأحدهما.

الدراسة الثانية أجراها Siddiquie وزملاؤه [14] في باكستان ونشرت عام 2018 وهي بعنوان:

Lactic acid peeling in the treatment of epidermal melasma

وسنقارن بينها وبين نصف حمض اللبن من دراستنا:

	دراسة Siddiqui et al	درساتنا
عدد المرضى	40 دراسة على كامل الوجه	31 مريضاً دراسة على نصفي الوجه
عدد الجلسات	6	6
العمر	50-20	من23-47
تركيز حمض اللبن المطبق	%92	%88
قيمة مشعر MASI قبل العلاج	5.32±12.62	1.777±5.998 للجهة المعالجة بحمض اللبن
قيمة مشعر MASI بعد العلاج	2.86±6.3	1.21±2.65للجهة المعالجة بحمض اللبن
نسبة التناقص في قيمة MASI	%55 خاصة في الفئة العمرية بين 36-25	55.818 % للجهة المعالجة بحمض اللبن

أشارت الدراستان إلى فعالية حمض اللبن في تدبير الكلف مع تناقص قيمة MASI بنسب متقاربة بعد 6 جلسات علاجية، ويعزى ذلك إلى تقارب تركيز حمض اللبن المستخدم، إلا أن دراسة Siddiqui وزملاؤه بلغت عن أن التحسن الأكبر كان في الفئة العمرية بين 25-36 سنة، في حين أشارت دراستنا إلى عدم وجود علاقة بين التحسن والعمر بغض النظر عن نوع العلاج المطبق، قد يفسر ذلك أن الأعمار الأصغر تميل إلى الالتزام بالعلاج، وتطبيق التعليمات، كما أن مدة الإصابة لديها اقل مما قد يبرر اختلاف النتائج.

يؤخذ على هذه الدراسة عدم تقييمها للنكس، وعدم ذكرها لمدة الإصابة لدى المرضى المشاركين.

الدراسة الثالثة أجراها Ahsan وزملاؤه في باكستان [351] ونشرت عام 2021، وسنقارن بين ذراع حمض الصفصاف منها، ونصف حمض الصفصاف من دراستنا، وهي بعنوان:

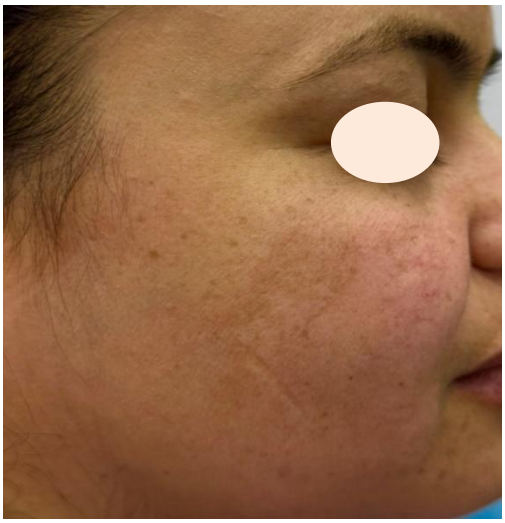
Copmarison of safety and efficacy of 20% salicylic acid with Jessner's solution in chemical peeling for melasma in asian skin.

	دراسة Ahsan et al	درساتنا
عدد المرضى	60 مريضاً في مجموعتين 34 منهم في مجموعة حمض الصفصاف	31 دراسة على نصفي الوجه
عدد الجلسات	6	6
العمر	20-44	من23-47
النمط اللوني حسب فيتزباتريك:	70% من النمط الرابع و30% من النمط الخامس	الخامس(3.225%)، الرابع(22.58%)،الثالث(54.838%)، الثاني(19.354%)
نمط الكلف حسب الفحص بمصباح وود	14.705% نمط مختلط و70.588% نمط بشروي، و14.705% نمط أدمي	38.709% من النمط البشروي، و12.903% من النمط الأدمي، و48.387% من النمط المختلط
تركيز حمض الصفصاف المطبق	20% وقبله استخدام كريم ترتنوئين0.05% لمدة أسبوعين ويوقف قبل بأسبوع من العلاج	30% لم يتم تحضير المرضى قبل الجلسة
قيمة مشعر MASI قبل العلاج	16.54±5.32	5.872±1.896 للجهة المعالجة بحمض الصفصاف
قيمة مشعر MASI بعد العلاج	10.5±2.4	2.98±1.238للجهة المعالجة بحمض الصفصاف
نسبة التناقص في قيمة MASI	36.517%	49.25% للجهة المعالجة بحمض الصفصاف

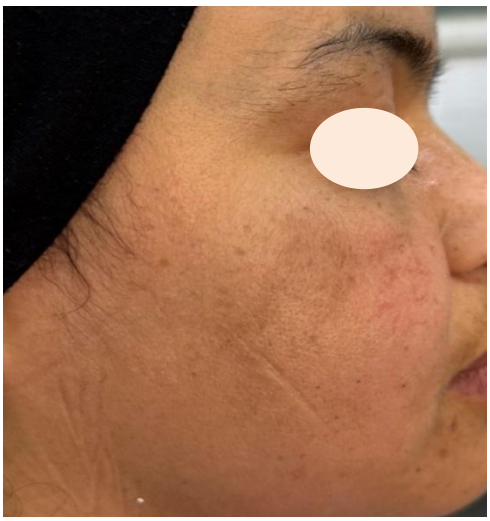
مقياس رضا المريض	تحسن ممتاز (17.647%) تحسن جيد (61.764%) تحسن متوسط (14.705%) تحسن ضعيف (5.882%) معظم المرضى الذين أبدوا تحسّناً جيدا وممتازاً كانت مدة المرض لديهم أُقل من 5 سنوات 18 من 24 مريضاً مصاباً بالكلف البشروي أبدى تحسناً جيداً و4 من 24 تحسناً ممتازاً	تحسن ممتاز (9.677%) تحسن جيد (51.612%) تحسن متوسط (32.258%) تحسن ضعيف (6.452%)

بينت هذه الدراسة فعالية حمض الصفصاف بتركيز 20% في إحداث تناقص هام في مشعر MASI بعد 6 جلسات علاجية ، وقد كانت النسبة المئوية لهذا التحسن أقل قليلاً من دراستنا ويعزى ذلك إلى التركيز الأقل لحمض الصفصاف، ولكن بينت هذه الدراسة أن التحسن المتوسط والجيد قد شوهد في معظمه لدى المرضى الذين كانت مدة الإصابة لديهم أقل من 5 سنوات، والذين كان لديهم كلف من النمط البشروي، في حين أن دراستنا لم تجد علاقة بين نمط الكلف ودرجة التحسن كما لم تجد علاقة بين مدة الإصابة ودرجة التحسن، علماً أن دراسة العلاقة في دراستنا كانت حسب تحسن مشعر MASI بنسبة أكثر من 50%، وليس حسب مشعر مقياس رضا المريض، كما أن نسبة التحسن الممتاز أعلى من دراستنا وقد يعزى ذلك لتطبيق كريم الترتنوئين قبل البدء بالعلاج.

صور بعض مرضى الدراسة:



الصورة رقم (15): الجهة اليمنى بعد العلاج

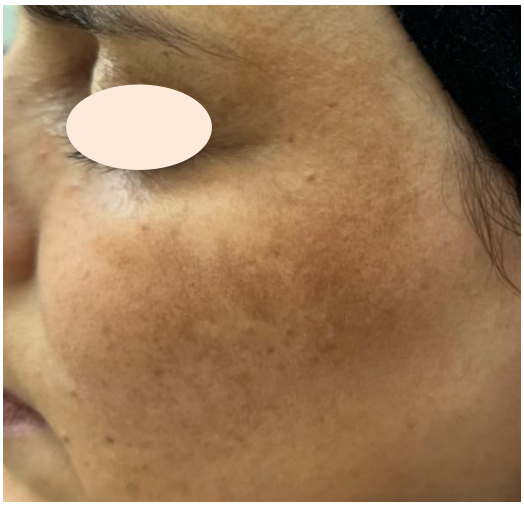


الصورة رقم (14): الجهة اليمنى قبل العلاج

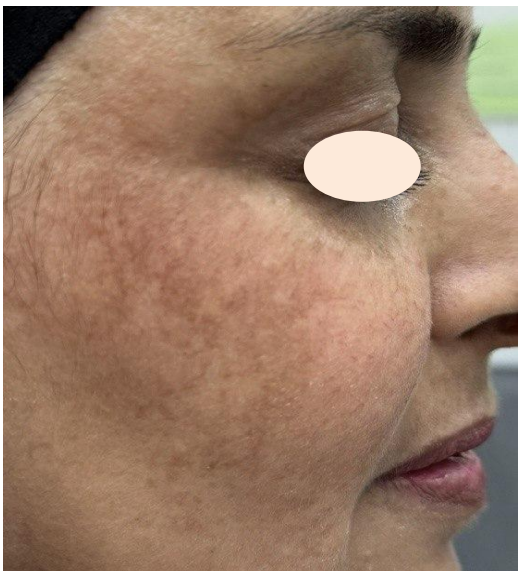
الصورة رقم (17): الجهة اليسرى بعد العلاج

الصورة رقم (16): الجهة اليسرى قبل العلاج

الصورة رقم (19): الجهة اليسرى بعد العلاج



الصورة رقم (18): الجهة اليسرى قبل العلاج

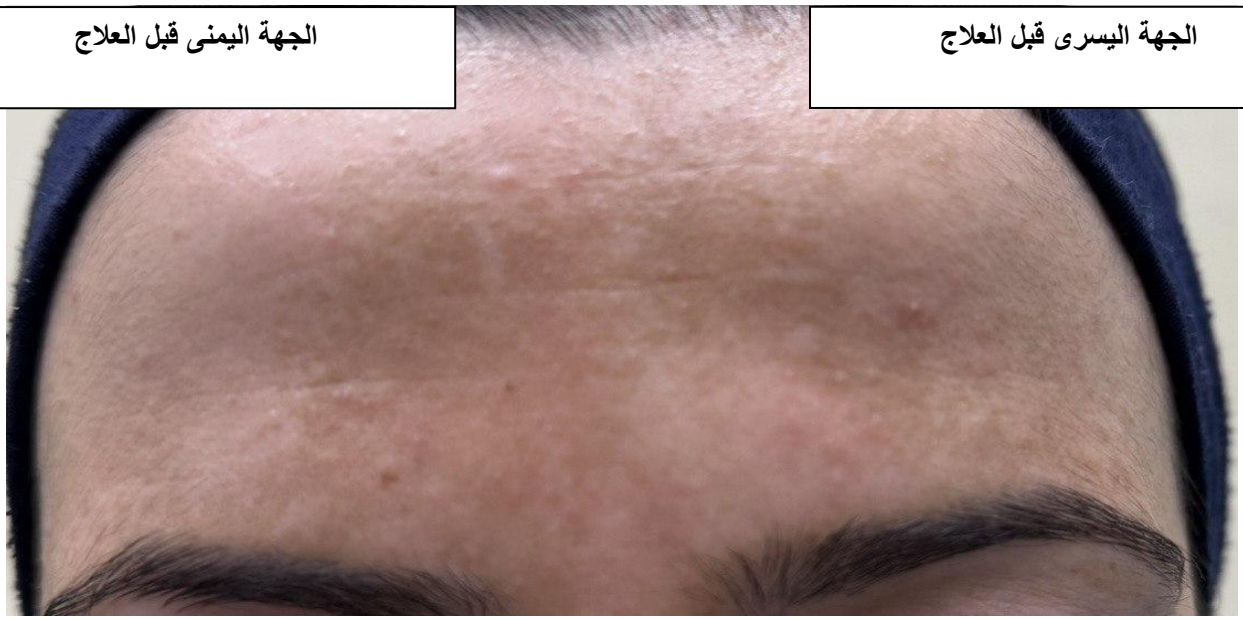


الصورة رقم (21): الجهة اليمنى بعد العلاج

الصورة رقم (20): الجهة اليمنى قبل العلاج

الجهة اليسرى قبل العلاج

الجهة اليمنى قبل العلاج



الصورة رقم (22): قبل العلاج

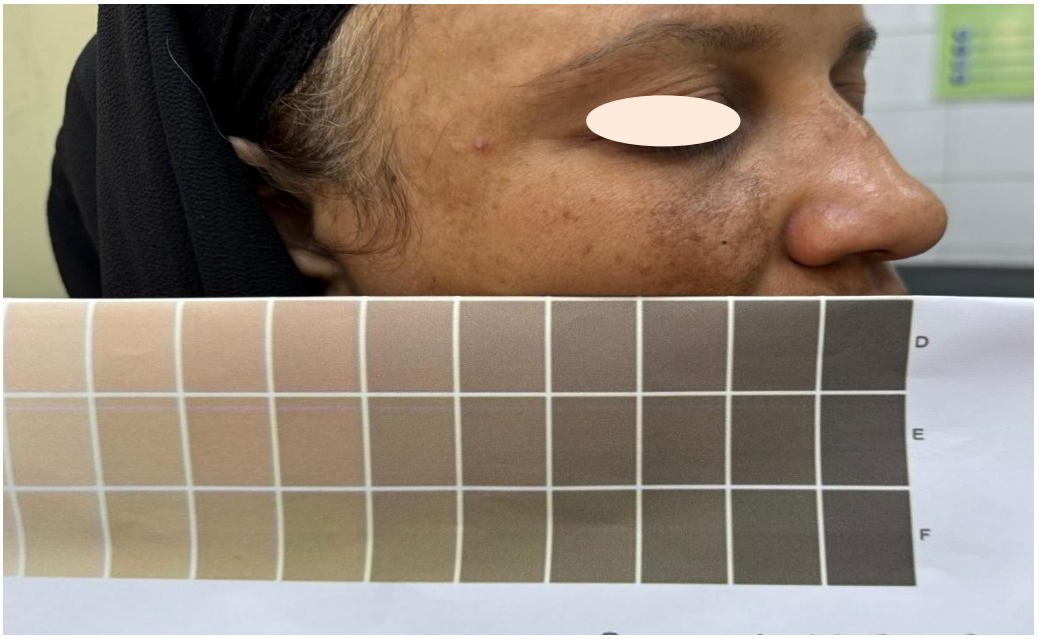
الصورة رقم (23): بعد العلاج

الصورة رقم (24): الجهة اليمنى قبل العلاج

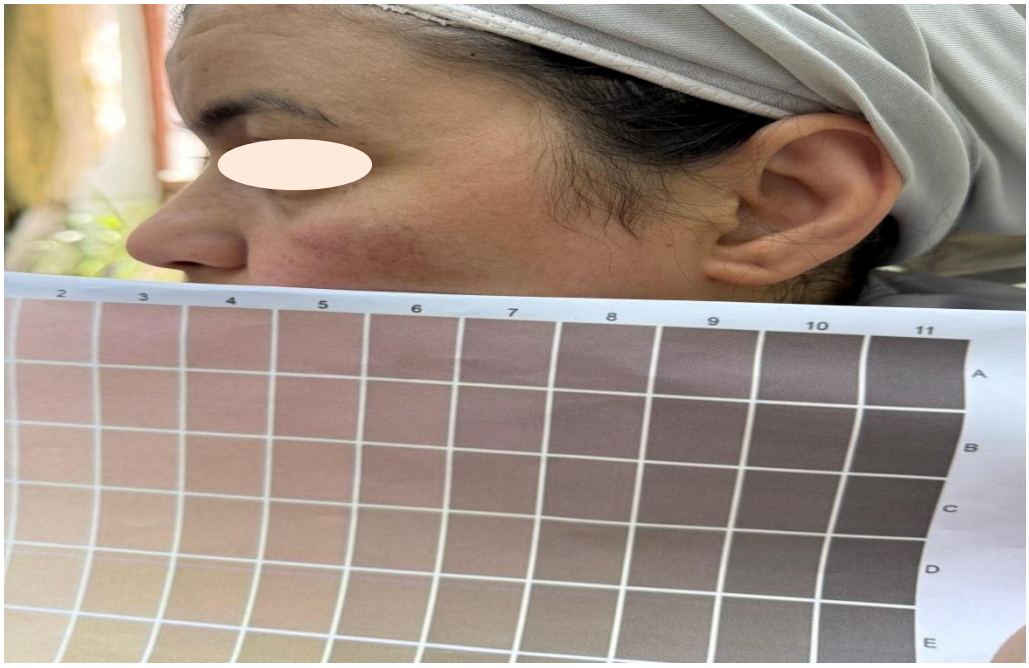
الصورة رقم (25): الجهة اليمنى بعد العلاج

الصورة رقم (26): الجهة اليسرى قبل العلاج

الصورة رقم (27): الجهة اليسرى بعد العلاج



الصورة رقم (28): استخدام L'Oreal skin tone scale في تحديد الدرجة اللونية للكلف، تظهر درجة الكلف هنا باللون 9D



الصورة رقم (29): استخدام L'Oreal skin tone scale في تحديد الدرجة اللونية للكلف، تظهر درجة الكلف هنا باللون 6A

الخاتمة

حاولت هذه الدراسة تقييم فعالية كل من التقشير الكيميائي بحمض اللبن والتقشير الكيميائي بحمض الصفصاف في تدبير الكلف، ومقارنة الفعالية فيما بينهما.

يوجد العديد من الخيارات العلاجية لتدبير الكلف، وعلى رأسها العلاج بالتركيبة الثلاثية (هيدروكينون، ستيروئيد، ترتنوئين)، بالإضافة إلى العديد من العوامل المفتحة الأخرى الموضعية والجهازية، الليزر والتقشير الكيميائي، ولكن ما يزال اختيار العلاج الأمثل صعباً، بسبب إزمان المرض، وتعنيده على العلاج، والنسبة العالية للنكس، لذلك تجري دائماً البحث عن بدائل فعالة وآمنة للعلاجات التقليدية، تكون متحملة من قبل المريض وملائمة للطبيب على حد سواء، وقليلة الآثار الجانبية.

يوجد الكثير من الدراسات التي قيمت فعالية المقشرات الكيميائية المختلفة بما فيها حمض الصفصاف وحمض اللبن، مع نتائج متفاوتة حسب تركيز المادة المستخدمة، وعدد الجلسات والفواصل بينها، والعوامل الشخصية للمريض، وغيرها.

في دراستنا، بلغ التناقص في قيمة MASI في النصف المعالج بحمض الصفصاف(49.25%)، وفي النصف المعالج بحمض اللبن (55.818%)، وذلك بعد 12 أسبوعاً من العلاج، وقد أثبت كل من العلاجين فعاليتهما في إحداث تناقص هام في قيمة المشعر، دون وجود دليل على فارق هام إحصائياً بينهما، وبالتالي لا يوجد أفضلية لأحدهما على الآخر.

لم توجد علاقة بين تناقص قيمة MASI بنسبة أكثر من 50%، ومدة المرض، أو العمر، أو نمط الكلف، أو قيمة مشعر MASI قبل العلاج.

كانت الآثار الجانبية خفيفة ومتحملة عموماً من قبل المرضى، واقتصرت على الإحساس الخفيف باللذع والحرق، والحمامى العابرة، والتوسف.

بلغ معدل النكس في الجهة المعالجة بحمض الصفصاف (12.903%) وفي الجهة المعالجة بحمض اللبن (16.129%) دون وجود فارق هام من حيث النكس بين المادتين.

الخلاصة والتوصيات

- يمكن اعتبار حمض اللبن وحمض الصفصاف علاجين فعالين لتدبير الكلف، وبتأثيرات جانبية قليلة ومحتملة من قبل المرضى.
- يوصى بإجراء دراسات إضافية تتضمن عدداً أكبر من المرضى، وتشمل عدداً أكبر من المراكز، لتكون النتائج أكثر موثوقية.
- ينصح بإجراء دراسات على تراكيز أعلى من حمضي اللبن والصفصاف لبيان تأثير التركيز على الفعالية.
- إجراء دراسات مقارنة مع أنواع أخرى من المقشرات الكيميائية، ومع العلاجات المعيارية.

المراجع

1. Salman HA, Al-Zobaee SA. Treatment of melasma with 88% lactic acid versus 30% salicylic acid peels, a split face study. The Iraqi Postgraduate Medical Journal. 2020; 19(1):74-80.
2. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. "Disorders of Hyperpigmentation in Dermatology", 5th ed., China: Elsevier, 2024, pp. 1129-1132.
3. P. E. Grime, “Melasma: etiologic and therapeutic considerations,” Archives of Dermatology, vol. 1995;131, no. 12, pp. 1453–1457.
4. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 2015;28(6):648-660.
5. Bandyopadhyay, D. Topical treatment of melasma. Indian J Dermatol 2009; 54(4), 303-309.
6. 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;23:1254-62.
7. Rendon M, Burneberg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol. 2006;54:272-81.
8. Wendy ER. Melasma. In: Kelly AP, Taylor SC, editors. Dermatology for Skin of Color. New York: McGraw-Hill Medical; 2009. p. 332-36.
9. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:1060-9.
10. Nicolaidou E, Antoniou C, and Katsambas A, “Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses,” Dermatologic Clinics. 2007;vol. 25, no. 3, pp. 321–326.
11. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4(6):698-710
12. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. Am J Dermatopathol. 2005;27(2):96-101.
13. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark skinned patients. J Cutan Aesthet Surg.2012; 5: 247-253.
14. Siddiqui S, Rashid T. Lactic acid peeling in the treatment of epidermal melasma. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2018; 28 (2): 233-238.
15. Singh R, Goyal S, Ahmed QR, Gupta N, Singh S. Effect of 82% Lactic Acid in Treatment of Melasma. Int Sch Res Notices. 2014 Jul 17;2014:407142.

16. Gupta AK, Gover MD. The treatment of melasma: A review of clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2006;55:1048-65.
17. A. Pandya, M. Berneburg, J. Ortonne, and M. Picardo, “Guidelines for clinical trials in melasma,” The British Journal of Dermatology. 2006; vol. 156, no. 1, pp. 21–28.
18. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:768-72.
19. A. Achar and S. K. Rathi, “Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases,” Indian Journal of Dermatology. 2011; vol. 56, no. 4, pp. 380–382.
20. Yang J, Zeng J, & Lu J. Mechanisms of ultraviolet-induced melasma formation: a review. The Journal of Dermatology.2022; 49(12), 1201-1210.
21. D’Elia MP, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. BMC Med Genet. 2017;18(1):17.
22. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):305–318.
23. Holmo NF, Ramos GB, Salomão H, et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. Arch Dermatol Res. 2018;310(10):827–831.
24. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of Wnt Pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. J Invest Dermatol. 2011;131(8):1692–1700.
25. Schaefer LV, Pontes LG, Cavassan NRV, Santos LDD, Miot HA. Proteomic study of facial melasma. An Bras Dermatol. 2022;97(6):808–814.
26. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. Pigment Cell Melanoma Res. 2018;31(4):461–465.
27. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH. The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Indian J Dermatol. 2020;65(1):5–10.
28. Serre C, Busuttil V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Int J Cosmet Sci. 2018;40(4):328–347.
29. Bernerd F, Marionnet C, Duval C. Solar ultraviolet radiation induces biological alterations in human skin in vitro: relevance of a well-balanced Uva/Uvb protection. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(Suppl 1):S15–S23.
30. Han M, Ban JJ, Bae JS, Shin CY, Lee DH, Chung JH. UV irradiation to mouse skin decreases hippocampal neurogenesis and synaptic protein expression via Hpa axis activation. Sci Rep. 2017;7(1):15574.

31. Kapoor R, Dhatwalia SK, Kumar R, Rani S, Parsad D. Emerging role of dermal compartment in skin pigmentation: comprehensive review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2757–2765.
32. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. Int J Dermatol. 2019;58(11):1305–1310.
33. Locci-Molina N, Wang A, Kroumpouzos G. Melasma improving spontaneously upon switching from a combined oral contraceptive to a hormone-releasing intrauterine device: a report of four cases. Acta Derm Venereol. 2015;95(5):624–625.
34. Natale CA, Duperret EK, Zhang J, et al. Sex steroids regulate skin pigmentation through nonclassical membrane-bound receptors. Elife. 2016;5:e15104.
35. Tamega Ade A, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. Int J Cosmet Sci. 2015;37(2):222–228.
36. Swope VB, Abdel-Malek ZA. Mc1r: front and center in the bright side of dark eumelanin and DNA repair. Int J Mol Sci. 2018;19(9):2667.
37. Cario M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: an in vitro perspective. Exp Dermatol. 2019;28(6):709–718.
38. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: how hormones can modulate skin pigmentation. J Cosmet Dermatol. 2019;18(2):458–
39. Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Marques MEA, Miot HA. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. Int J Cosmet Sci. 2018;40(4):420–424.
40. Yardman-Frank JM, Fisher DE. Skin pigmentation and its control: from ultraviolet radiation to stem cells. Exp Dermatol. 2021;30(4):560–571
41. Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. Melasma in men: a review of clinical, etiological, and management issues. J Clin Aesthet Dermatol. 2018;11(2):53–59.
42. Gelmi MC, Houtzagers LE, Strub T, Krossa I, Jager MJ. Mitf in normal melanocytes, cutaneous and uveal melanoma: a delicate balance. Int J Mol Sci. 2022;23(11):6001.
43. Lentsch G, Balu M, Williams J, et al. In vivo multiphoton microscopy of melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 2019;32(3):403–411
44. Espósito ACC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Miot HA. Exploratory study of epidermis, basement membrane zone, upper dermis alterations and Wnt pathway activation in melasma compared to adjacent and retroauricular skin. Ann Dermatol. 2020;32(2):101–108.

45. Brianezi G, Handel AC, Schmitt JV, Miot LD, Miot HA. Changes in nuclear morphology and chromatin texture of basal keratinocytes in melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):809–812.
46. Yuan XH, Jin ZH. Paracrine regulation of melanogenesis. Br J Dermatol. 2018;178(3):632–639.
47. Wang Y, Viennet C, Robin S, Berthon JY, He L, Humbert P. Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation. J Dermatol Sci. 2017;88(2):159–166.
48. Gautam M, Patil S, Nadkarni N, Sandhu M, Godse K, Setia M. Histopathological comparison of lesional and perilesional skin in melasma: a cross-sectional analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(4):367–373.
49. Byun JW, Park IS, Choi GS, Shin J. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. Clin Exp Dermatol. 2016;41(6):601–609.
50. Zhu JW, Ni YJ, Tong XY, Guo X, Wu XP. Activation of VEGF receptors in response to uvb promotes cell proliferation and melanogenesis of normal human melanocytes. Exp Cell Res. 2020;387(2):111798.
51. Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, et al. Endothelial cells promote pigmentation through endothelin receptor B activation. J Invest Dermatol. 2015;135(12):3096–3104.
52. Niwano T, Terazawa S, Sato Y, Kato T, Nakajima H, Imokawa G. Glucosamine abrogates the stem cell factor + endothelin-1-induced stimulation of melanogenesis via a deficiency in mitf expression due to the proteolytic degradation of creb in human melanocytes. Arch Dermatol Res. 2018;310(8):625–637.
53. Lajis AFB, Ariff AB. Discovery of new depigmenting compounds and their efficacy to treat hyperpigmentation: evidence from in vitro study. J Cosmet Dermatol. 2019;18(3):703–727.
54. Atef A, El-Rashidy MA, Abdel Azeem A, Kabel AM. The role of stem cell factor in hyperpigmented skin lesions. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(12):3723–3728.
55. Hossain MR, Ansary TM, Komine M, Ohtsuki M. Diversified stimuli-induced inflammatory pathways cause skin pigmentation. Int J Mol Sci. 2021;22(8):3970.
56. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. Int J Dermatol. 2014;53(4):440–444.
57. Khunger N, Kandhari R, Singh A, Ramesh V. A clinical, dermoscopic, histopathological and immunohistochemical study of melasma and facial pigmentary demarcation lines in the skin of color. Dermatol Ther. 2020;33(6):e14515.
58. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9048.

59. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(2):151-6.
60. 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;146(2):228-37.
61. Majid L, Aleem S. Melasma: update on epidemiology, clinical presentation, assessment, and scoring. Journal of Skin and Stem Cell. 202;18(4).
62. Suryanigsih BE. Characteristics of facial melasma on Javanese women in Yogyakarta, Indonesia. J Pakistan Assoc Dermatologists. 2018;28(3):306-10.
63. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(9):1060-9.
64. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. Singapore Med J. 1999;40(7):455-8.
65. Alakloby OM. Pattern of skin diseases in Eastern Saudi Arabia. Saudi Med J. 2005;26(10):1607-10.
66. Mandry Pagan R, Sanchez JL. Mandibular Melasma. P R Health Sci J. 2000;19:231-431.
67. . O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. Br J Dermatol. 1999;141(3):592-3.
68. Errichetti E, Lallas A. Hyperpigmented dermatoses. In: Lallas A, Errichetti E, Ioannides D, editors. Dermoscopy in General Dermatology. CRC Press; 2018.
69. Oakley A, Doolan BJ, Gupta M. Melasma. Dermnetnz.org. October 2020. (Accessed march 29, 2025).
70. Noh TK, Choi SJ, Chung BY, et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. J Dermatol. 2014;41(9):788-794.
71. Grimes PE. Melasma: Epidemiology, pathodenesis, clinical presentation, and diagnosis. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on March 2, 2025 (https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM/89286&source=graphics_gallery&topicKey=121155&search=melasma%20diagnosis.
72. Zhang QY, Sun DJ, Tu Y, et al. Clinical staging of melasma. Chin J Med Aesth Cosmet 2018;24(4):274-278.
73. Chen R, Xu AE. Morphological analysis of melasma lesions at different clinical stages by using three different skin imaging techniques. Chin J Dermatol 2019;52(2):103-106.

74. Pigmentary Disorder Group, Combination of Traditional and Western Medicine Dermatology, Research Center for Vitiligo, Chinese Society of Dermatology, Working Group on Pigmentary Disorders, China, Dermatologist Association, GaoTW, Gu H, He L. Consensus on the diagnosis and treatment of melasma in China (2021 version)#. International Journal of Dermatology and Venereology, 2021;4(03), 133-139.
75. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR, Schulz MR, Verma A, Quandt SA, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. Int J Dermatol. 2009;48(1):22-6.
76. Shenoi SD, Davis SV, Rao S, Rao G, Nair S. Dermatoses among paddy field workers--a descriptive, cross-sectional pilot study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005;71(4):254-8.
77. Damevska K. New Aspects of Melasma/Novi aspekti melazme. Serbian J Dermatology Venereol. 2014;6(1):5-18.
78. Zhu Y, Zeng X, Ying J. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022; 17(1), e0262833.
79. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. Indian J Dermatol. 2015 Sep-Oct;60(5):519
80. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. Br J Dermatol. 2003:149(3):572-577.
81. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V. et al. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective Cross-Sectional Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2023:13(5):1127-1136.
82. Zhu Y, Zeng X, Ying J. Cai Y, Qiu Y, Xiang W. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022:17(1):e0262833.
83. Morgaonkar, M., Gupta, S., Vijay, A., Jain, S. K., Sharma, M., & Agarwal, S. (2017). Melasma: Its impact on quality of life. Pigment International, 4(1), 39-44
84. Ghale R A, Nasimi M, Alidoost S. Quality of Life in Patients with Melasma. Dermatology Practical & Conceptual. 2025;15(1), 4601-4601.
85. Tannous B. Quality of Life in Melasma Patients. Master dissertation, Damascus University, Damascus. (2012).

86. Patterson JW, Hosler GA, Prenshaw KL. Disorders characterized by hyperpigmentation, Melasma. In: Weedon's skin pathology. 5th ed. 2023. USA: Elsevier;(11):364-365.
87. Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N. Dermal pathology in melasma: an update review. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2022; 11-19.
88. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014;89:771–82.
89. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, et al. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. Int J Mol Sci. 2016;17
90. Rodriguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B. Cortés-García D. Fuentes-Ahumada C, Castanedo-Cázares JP. CD4, IL-17, and COX-2 Are Associated With Subclinical Inflammation in Malar Melasma. Am J Dermatopathol. 2015;37(10):761-766-
91. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci. 2007;46(2):111-116.
92. Jo HY, Kim CK, Suh IB, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. J Dermatol. 2009:36(1):10-16
93. Kim M, Kim SM, Kwon S, Park TJ, Kang HY. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology. Exp Dermatol. 2019:28(6):719-722.
94. Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY, Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. Acta Derm Venereol. 2016;96(5):635-640
95. Espósito ACC. Brianezi G, Miot LDB, Miot HA. Fibroblast morphology. growth rate and gene expression in facial melasma. An Bras Dermatol. 2022:97(5):575-582.
96. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, 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, 83.e1-2.
97. Abou-Taleb DA, Ibrahim AK, Youssef EM, Moubasher AE. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. Dermatol Surg. 2017:43(2):210-217.
98. Wali V, Parwani H. Comparative study of oral tranexamic acid and triple combination versus tranexamic acid through microneedling in patients of melisma. Int J Res Dermatol. 2019; 5(3), 537-541.
99. Amer MA, Amer A, Ibrahim M. Topical Tranexamic Acid Versus Topical Ascorbic Acid in the Treatment of Melasma: Randomized Clinical Trial Topical Tranexamic Acid Versus Topical Ascorbic Acid in the Treatment of Melasma: Randomized Clinical Trial. Clin Dermatol Open Access J. 2019; 4(5).

100. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing melasma severity index: a new, more practical, office-based scoring system for assessing the severity of melasma. Indian J Dermatol. 2016; 61(1): 39-44.
101. Bossart S, Cazzaniga S, Willenberg T, et al. Skin hyperpigmentation index: a new practical method for unbiased automated quantification of skin hyperpigmentation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(7): e334-e336
102. Shankar, Krupa et al. "Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review." Dermatology and therapy vol. 4,2 (2014): 165-86.
103. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD003583. Published 2010 Jul 7.
104. Vinay K, Bishnoi A, Parsad D, Saikia UN, Sendhil Kumaran M. Dermatoscopic evaluation and histopathological correlation of acquired dermal macular hyperpigmentation. Int J Dermatol. 2017:56(12):1395-1399.
105. Yang CY, Lin JH, Chen CM. Optical Coherence Tomography as a Diagnosis-Assisted Tool for Guiding the Treatment of Melasma: A Case Series Study. Diagnostics. 2024;14(18), 2083.
106. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter(R). the DermaSpectrometer(R) and the Mexameter (R). Skin Res Technol. 2000:6(4):230-238.
107. Murniastuti DS, Etnawati K, Pudjiati SR. The correlation between severity of melasma with facial wrinkles in Yogyakarta, Indonesia. Dermatol Reports. 2020;12(2):8390. Published 2020 Oct 22.
108. Navya A, Pai V. Comparison of Dermoscope and Woods Lamp as A Tool to Study Melanin Depth in Melasma. Indian Dermatol Online J. 2022:13(3):366-369. Published 2022 May 5.
109. Lu Q, Yang C, Wu J, et al. Confocal laser scanning microscopy, a diagnostic alternative for five pigmented lesions on the face: an observational study. Skin Res Technol 2019;25(6):871-876
110. Córdova ME, Pérez-Rojas DO, López-Marquet AD, Arenas R.Exogenous Ochronosis in Facial Melasma. Ocronosis exógena en melasma facial. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(4):381-383.
111. Huang J, Xu AE. Application of reflectance confocal microscopy and dermoscopy in the efficacy evaluation of comprehensive treatment of melanosis. Chin J Dermatol 2018;51(6):440-442
112. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. Semin Cutan Med Surg. 2009;28(2):77-85.

113. Desai, S. R., Alexis, A. F., Elbuluk, N., Grimes, P. E., Weiss, J., Hamzavi, I. H., & Taylor, S. C. (2024). Best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color. Journal of the American Academy of Dermatology, 90(2), 269-279.
114. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP; Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(7):760-772.
115. Sarkar R, Gokhale N. Godse K, et al. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. Indian J Dermatol. 2017;62(6):558-577.
116. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, et al. Evidence-based Review, Grade of Recommendation, and Suggested Treatment Recommendations for Melasma. Indian Dermatol Online J. 2017;8(6):406-442.
117. Desai SR. Alexis AF, Elbuluk N. et al. Best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color. J Am Acad Dermatol. 2024:90(2):269-279.
118. Expert Workgroup on the Application of Suosensitive and Moisturizing Skin Care Products in Sensitive Skin. Guidelines for application of suosensitive and moisturizing skin care products in sensitive skin. Chin J Dermatovenereol 2019;33(11):1229-1231.
119. u Y, Gu H, Li N, et al. Effects of Prinsepia utilis Royle oil on the synthesis of ceramide and expression of ceramidase. Chin J Dermatol 2012;45(10):718-722.
120. Yip, D. L. (2020). A pilot study on the use of a non-crosslinked hyaluronic acid with associated anti-oxidant ingredients to improve the effectiveness of Nd: YAG laser toning in the treatment of melasma in six patients. Journal of Cosmetic Dermatology, 19(9), 2212-2218.
121. Alcantara GP, Esposito ACC, Olivatti TOF, Yoshida MM, Miot HA. Evaluation of ex vivo melanogenic response to UVB, UVA, and visible light in facial melasma and unaffected adjacent skin. An Bras Dermatol. 2020;95(6):684–90.
122. Mazeto IF, Esposito AC, Cassiano DP, Miot HA. Sun exposure (UVB, UVA, and blue-violet visible light) in ordinary daily situations. Int J dermatol. 2022; Aug 1;61(8).
123. Henderson SI, King KL, Karipidis KK, Tinker RA, Green AC. Effectiveness, compliance and application of sunscreen for solar ultraviolet radiation protection in Australia. Public Health Res Pract. 2022;32(1).
124. Cassiano DP, Espósito AC, da Silva CN . Update on melasma—part II: treatment. Dermatology and Therapy, 2022; 12(9), 1989-2012.

125. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):189-190.e1.
126. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(6):738-742
127. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullas C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022:(ahead of print).
128. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. J Cosmet Dermatol. 2019;18(4):1066–73.
129. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Alvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014;30(1):35–42.
130. Zhong SM, Sun N, Liu HX, et al. Reduction of facial pigmentation of melasma by topical lignin peroxidase: a novel fast-acting skin-lightening agent. Exp Ther Med 2015;9(2):341-344.
131. Zhang Q, Tu Y, Gu H, et al. A cream of herbal mixture to improve melasma. J Cosmet Dermatol 2019;18(6):1721-1728.
132. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. Dermatol Ther. 2007;20(5):308-313.
133. F6 Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin A. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Polypodium Leucotomos Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2018:11(3):14-19
134. G6 Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, Dijkstra BW. Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis. Angew Chem Int Ed Engl. 2017:56(33):9812-9815.
135. Kindred C, Okereke U, Callender V. Skin-lightening agents: An overview of prescription, office-dispensed, and over-the-counter products. Cutis. 2013. 18-26.
136. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. Australas J Dermatol 2015;56(3):151-163.

137. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol 2013;14(5):359-376.
138. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2011;10(4):282-287
139. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(7):781-787.
140. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. "Other Topical Medications," in Dermatology. 5th ed., China: Elsevier, 2024. p. 2297.
141. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. Arch Dermatol. 1975;111(1):40–8.Return to ref 32 in article
142. Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, de Lourdes VM. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. J Cosmet Dermatol. 2007;6(1):36–9.
143. Tri-luma cream (fluocinolone acetonide (0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin (0.05%). US FDA approved product information; Fort Worth, TX: Galderma Laboratories; January 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021112s006lbI.pdf
144. Hu ZM, Zhou Q, Lei TC, et al. Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: biosafety as skin whitening agents. J Dermatol Sci 2009;55(3):179-184.
145. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, et al. 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.
146. H9. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. J Am Acad Dermatol. 2010;62(6):962-967.
147. Ahmad Nasrollahi S, Sabet Nematzadeh M, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019;12:437–44.
148. Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. Br J Dermatol. 2022:(ahead of print).

149. Lima PB, Dias JAF, Esposito ACC, Miot LDB, Miot HA. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(2):502–8
150. Na JI, Choi SY, Yang SH, et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(8):1035-1039.
151. Perper M, Eber AE, Fayne R, et al. Tranexamic acid in the treatment of melasma: a review of the literature. Am J Clin Dermatol. 2017; 18(3): 373-381.
152. Wohltmann W. JAAD Game Changers: Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. J Am Acad Dermatol. 2019;81(6):1458.
153. . Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. Eur J Dermatol. 2019;29(1):55–8.
154. Chowdhary B, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Sharma V, Sharma A, et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. Arch Dermatol Res. 2021;313(2):109–17. C8.
155. Kim SJ, Park JY, Shibata T, et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. Clin Exp Dermatol 2016;41(5):480-485.
156. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. Dermatol Surg. 2018;44(6):814–25.
157. Hassan AM, Hassan GFR, Ismail MAF, El-Maghraby GM. A comparative study between two topical treatments (tranexamic acid and flutamide) in the treatment of patients with melasma. J Egypt Womens Dermatol Soc. 2018; 15(3): 144-150
158. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: a retrospective analysis. J Am Acad Dermatol. 2016;75(2):385–92.
159. . El-Husseiny R, Rakha N, Sallam M. Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: a split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. Dermatol Ther. 2020;33(6): e14240
160. Sahu PJ, Singh AL, Kulkarni S, Madke B, Saoji V, Jawade S. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2020;19(6):1456–62.
161. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral

tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2):363–9.

162. Cohen PR. Melasma treatment with oral tranexamic acid and a novel adjuvant topical therapy. Cutis. 2018;102(2):106.

163. Cassiano D, Esposito ACC, Hassun K, Bagatin E, Lima M, Lima EVA, et al. Efficacy and safety of microneedling and oral tranexamic acid in the treatment of facial melasma in women: an open, evaluator-blinded, randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2020;83(4):1176–8.

164. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic acid: evidence-based update on mechanism of action and clinical application. J Drugs Dermatol. 2015; 14(9): 964-968.

165. Tehrani S, Esmaili-Azad M, Vaezi M, Saljoughi N. Efficacy and safety of azelaic acid 20% plus hydroquinone 5% in the management of melasma. Iran J Dermatol. 2012; 15(59): 11-14.

166. Malik F, Hanif MM, Mustafa G. Combination of Oral tranexamic acid with topical 3% tranexamic acid versus Oral tranexamic acid with topical 20% azelaic acid in the treatment of melasma. J Coll Physicians Surg Pak. 2019; 29(6): 502-504.

167. King S, Campbell J, Rowe R. (2023). A systematic review to evaluate the efficacy of azelaic acid in the management of acne, rosacea, melasma and skin aging. J of cosmetic dermatol. 2023; 22(10), 2650-2662.

168. Huang J, Hu WT, Zhang LL, et al. Efficacy evaluation of compound glycyrrhizin injection in the treatment of melasma. Chin J Dermatol 2018;51(4):299-301.

169. Parvizi MM, Hekmat M, Yousefi N. Clinical Trials Conducted on Herbal Remedies for the Treatment of Melasma: A Scoping Review. J Cosmetic Dermatol.2024; e16741.

170. Desai S, Hartman C, Grimes P, Shah S. Topical stabilized cysteamine as a new treatment for hyperpigmentation disorders: melasma, post-inflammatory hyperpigmentation, and lentigines. J Drugs Dermatol. 2021; 20(12): 1276-1279.

171. . Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. J Dermatolog Treat. 2018;29(2):182–9.

172. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2015;173(1):209–17.

173. Nguyen J, Remyn L, Chung IY, Honigman A, Gourani-Tehrani S, Wutami I, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the

treatment of melasma: a randomised, double-blinded trial. Australas J Dermatol. 2021;62(1):e41–6.

174. Nguyen J, Remyn L, Chung IY, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: a randomised, double-blinded, trial. Pigment Cell Melanoma Res. 2021; 34(2): 475

175. 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;43(8):604–7.

176. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. Int J Dermatol 2009;48(8):896-901

177. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical vitamin C and the skin: mechanisms of action and clinical applications. J Clin Aesthet Dermatol. 2017; 10(7): 14-17

178. Kim J, Kim J, Lee YI, Almurayshid A, Jung JY, Lee JH. Effect of a topical antioxidant serum containing vitamin C, vitamin E, and ferulic acid after Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser for treatment of environment-induced skin pigmentation. J Cosmet Dermatol. 2020; 19(10): 2576-2582.

179. 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.

180. Correia G, Magina S. Efficacy of topical vitamin C in melasma and photoaging: A systematic review. J cosmetic dermatol. 2023; 22(7), 1938-1945.

181. Liao X, Cheng F, Jiang Y. Efficacy and safety of mesotherapy with tranexamic acid versus vitamin C in the treatment of melasma: A meta-analysis and systemic review. J Cosmetic Dermatol.2024; 23(9), 2785-2792.

182. Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: facts, myths, evidence and controversies. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2016;82(3):262-272.

183. Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. Int J Dermatol. 2016;55(2):153-157.

184. Watanabe F, Hashizume E, Chan GP, Kamimura A. Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: a double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014:7:267-274. Published 2014 Oct 17.

185. Arjinpathana N, Asawanonda P. Glutathione as an oral whitening agent: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Dermatolog Treat. 2012;23(2):97–102.
186. Sonthalia S, Jha AK, Lallas A, Jain G, Jakhar D. Glutathione for skin lightening: a regnant myth or evidence-based verity?. Dermatol Pract Concept. 2018:8(1):15-21. Published 2018 Jan 31.
187. Lazo SH. Safety on the off-label use of glutathione solution for injection (IV) Food and Drug Administration, Department of Health; Republicof the Philippines: 2011. [Accessed on February 26, 2017].
188. Zubair S, Hafeez S, Mujtaba G. Efficacy of intravenous glutathione vs. placebo for skin tone lightening. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2016, 26.3: 177-181.
189. Desai S, Ayres E, Bak H, et al. Effect of a tranexamic acid, kojic acid, and niacinamide containing serum on facial dyschromia: a clinical evaluation. J Drugs Dermatol. 2019; 18(5): 454-459.
190. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic acid Vis-a-Vis its combinations with hydroquinone and betamethasone valerate in melasma: a randomized, single blind, comparative study of efficacy and safety. Indian J Dermatol. 2013; 58(4): 281-285.

191. Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK. A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs 0.75% kojic acid cream in the treatment of facial melasma. Indian J Dermatol. 2013; 58(2): 157.
192. Truchuelo MT, Jiménez N, Vitale M. Assessment of the efficacy and tolerance of a new combination of retinoids and depigmenting agents in the treatment of melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 2014; 27(5): 964.
193. Sardesai VR, Kolte JN, Srinivas BN. A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment. Indian J Dermatol. 2013; 58(3): 239.
194. Zachary CM, Wang JV, Saedi N. Kojic acid for melasma: popular ingredient in skincare products. Skinmed. 2020;18(5):271–3.
195. Sharquie KE, Al-Mashhadani SA, Salman HA. Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma. Dermatol Surg. 2008; 34(10): 1346-1349.
196. Iraji F, Tagmirriahi N, Gavidnia K. Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma. Adv Biomed Res. 2012; 1: 39.

197. Yousefi A, Khoozani ZK, Forooshani SZ, Omrani N, Moini AM, Eskandari Y. Is topical zinc effective in the treatment of melasma? A double-blind randomized comparative study. Dermatol Surg. 2014; 40(1): 33-37.
198. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. J Cosmet Dermatol. 2004;3(2):88–93.
199. Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. J Investig Dermatol Symp Proc. 2008;13(1):20–4.
200. Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J, Robinson LR, Matts PJ, Berge CA, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. Br J Dermatol. 2010;162(2):435–41
201. Navarrete-Solis J, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, Gonzalez FJ, et al. A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. Dermatol Res Pract. 2011;2011: 379173.
202. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. J Cosmet Dermatol. 2021;20(3):987–92
203. Boo YC. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties. Antioxidants (Basel). 2021;10(7):1129
204. Tantanasrigul, P., Sripha, A., & Chongmelaxme, B. (2025). The Efficacy of Topical Cosmetic Containing Alpha-Arbutin 5% and Kojic Acid 2% Compared With Triple Combination Cream for the Treatment of Melasma: A Split-Face, Evaluator-Blinded Randomized Pilot Study. Journal of Cosmetic Dermatology, 24(1), e16562.
205. Hamed SH, Sriwiriyanont P, Delong MA, Visscher MO, Wickett RR, Boissy RE. Comparative efficacy and safety of deoxyarbutin, a new tyrosinase-inhibiting agent. J Cosmet Sci. 2006; 57: 291-308.
206. Bergfeld W, Tung R, Vidimos A, Vellanki L, Remzi B, Stanton-Hicks U. Improving the cosmetic appearance of photoaged skin with glycolic acid. J Am Acad Dermatol. 1997;36(6 Pt 1):1011–3.
207. Draelos ZD, Yatskayer M, Bhushan P, Pillai S, Oresajo C. Evaluation of a kojic acid, emblica extract, and glycolic acid formulation compared with hydroquinone 4% for skin lightening. Cutis. 2010;86(3):153–8.

208. Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, Rouaud F, Regazzetti C, Chignon-Sicard B, et al. Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin. J Invest Dermatol. 2014;134(10):2589–97.
209. AboAlsoud ES, Eldahshan RM, AbouKhodair Mohammed H, Elsaie ML. Safety and efficacy of topical metformin 30% cream versus triple combination cream (Kligman's formula) in treating melasma: a randomized controlled study. J Cosmet Dermatol. 2022;21(6):2508–15.
210. Jia X, Qi B, Li Y, Yan H, Guo J, Mu Q. Commentary on "Metabolic Syndrome in Melasma: A case-control study". J Cosmet Dermatol. 2022.
211. Kasraee B, Safaee Ardekani GH, Parhizgar A, Handjani F, Omrani GR, Samani M, et al. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. Transdermal absorption, the effect on thyroid function and cutaneous adverse effects. Skin Pharmacol Physiol. 2008;21(6):300–5.
212. Gheisari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, Moghimi HR, Niknejad N, Najar NN. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: a randomized controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2020;19(1):167–72.
213. Juhasz MLW, Levin MK. The role of systemic treatments for skin lightening. J Cosmet Dermatol. 2018;17(6):1144–57.
214. Sarkar R, Devadasan S, Choubey V, Goswami B. Melatonin and oxidative stress in melasma - an unexplored territory; a prospective study. Int J Dermatol. 2020;59(5):572–5.
215. Hamadi SA, Mahammed MM, Aljaf AN, Ali A. The role of topical and oral melatonin in management of melasma patients. J Assoc Arab Univ Bas Appl Sc. 2010;8:30–42.
216. Sampaio Xerfan EM, Andersen ML, Tomimori J, Tufik S, da Silva FA. Melasma and the possible interaction with sleep quality. J Clin Aesthet Dermatol. 2020;13(11):12.
217. Grimes P, Bhawan J, Howell M, Desai S, Coryell E, Einziger M, et al. Histopathological changes induced by malassezin: a novel natural microbiome indole for treatment of facial hyperpigmentation. J Drugs Dermatol. 2022;21(2):141–5.
218. Grimes PE, Bhawan J, Howell MD, Desai S, Coryell E, Nashawati R, et al. A novel proof-of-concept study assessing the lightening effects and safety of malassezin for treatment of facial hyperpigmentation. J Am Acad Dermatol. 2022:(ahead of print).
219. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. Med Hypotheses. 2017;101:1–5.

220. Cohen PR. Topical anti-estrogen therapy to treat melasma. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(6):16.
221. Cohen PR. Melasma treatment with combined chemical peels and a novel topical agent containing an antiestrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. Dermatol Surg. 2018;44(4):592–3.
222. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with pycnogenol. Phytother Res. 2002;16(6):567–71
223. Pinto CAS, Delfes MFZ, Reis LM, Garbers LE, Torre DS, Passos PCVR. The use of pycnogenol in the treatment of melasma. Surg Cosm Dermatol. 2015;7(3):218–22.
224. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Diaz F, Mihm MC, et al. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. J Am Acad Dermatol. 2004;51(6):910–8.
225. Zattra E, Coleman C, Arad S, Helms E, Levine D, Bord E, et al. Polypodium leucotomos extract decreases UV-induced Cox-2 expression and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice. Am J Pathol. 2009;175(5):1952–61.
226. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hynan LS, Chong B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. JAMA Dermatol. 2013;149(8):981–3.
227. Stahl W, Sies H. beta-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am J Clin Nutr. 2012;96(5):1179S-S1184.
228. . Lima EA. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. An Bras Dermatol. 2015;90(6):919–21.
229. Cassiano DP, Esposito ACC, Hassun KM, Lima EVA, Bagatin E, Miot HA. Early clinical and histological changes induced by microneedling in facial melasma: a pilot study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(6):638–41.
230. Bailey AJM, Li HO, Tan MG, Cheng W, Dover JS. Microneedling as an adjuvant to topical therapies for melasma: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2022;86(4):797–810.
231. Cassiano DP, Esposito ACC, Hassun KM, Lima M, Lima EVA, Miot LDB, et al. Histological changes in facial melasma after treatment with triple combination cream with or without oral tranexamic acid and/or microneedling, a randomised clinical trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2022:1–10
232. Sasaki GH. Micro-needling depth penetration, presence of pigment particles, and fluorescein-stained platelets: clinical usage for aesthetic concerns. Aesthet Surg J. 2017;37(1):71–83.

233. Gulfan MCB, Wanitphakdeedecha R, Wongdama S, Jantanapornchai N, Yan C, Rakchart S. Efficacy and safety of using noninsulated microneedle radiofrequency alone versus in combination with polynucleotides for the treatment of melasma: a pilot study. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(6):1325–36.
234. Park BJ, Jung YJ, Ro YS, Chang SE, Kim JE. Therapeutic effects of new pulsed-type microneedling radiofrequency for refractory facial pigmentary disorders. Dermatol Surg. 2022;48(3):327–33.
235. Jung JW, Kim WO, Jung HR, Kim SA, Ryoo YW. A face-split study to evaluate the effects of microneedle radiofrequency with Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. Ann Dermatol. 2019;31(2):133–8.
236. . Khalili M, Amiri R, Iranmanesh B, Zartab H, Aflatoonian M. Safety and efficacy of mesotherapy in the treatment of melasma: a review article. J Cosmet Dermatol. 2022;21(1):118–29
237. Sarkar R, Gupta M. Platelet-rich plasma in melasma-a systematic review. Dermatol Surg. 2022;48(1):131–4.
238. . Micek I, Pawlaczyk M, Kroma A, Seraszek-Jaros A, Urbanska M, Gornowicz-Porowska J. Treatment of melasma with a low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser: laser toning in Caucasian women. Lasers Surg Med. 2022;54(3):366–73.
239. Brown AS, Hussain M, Goldberg DJ. Treatment of melasma with low fluence, large spot size, 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser for the treatment of melasma in Fitzpatrick skin types II–IV. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(6):280–2.
240. . Vachiramon V, Iamsumang W, Triyangkulsri K. Q-switched double frequency Nd:YAG 532-nm nanosecond laser vs. double frequency Nd:YAG 532-nm picosecond laser for the treatment of solar lentigines in Asians. Lasers Med Sci. 2018;33(9):1941–7.
241. Lee MC, Lin YF, Hu S, Huang YL, Chang SL, Cheng CY, et al. A split-face study: comparison of picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in the treatment of m.elasma in Asians. Lasers Med Sci. 2018;33(8):1733–8.
242. Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, Chen TM. Treatment of melasma using variable square pulse Er:YAG laser resurfacing. Dermatol Surg. 2009;35(3):475–81; discussion 81–2.
243. . Wanitphakdeedecha R, Sy-Alvarado F, Patthamalai P, Techapichetvanich T, Eimpunth S, Manuskiatti W. The efficacy in treatment of facial melasma with thulium 1927-nm fractional laser-assisted topical tranexamic acid delivery: a split-face, double-blind, randomized controlled pilot study. Lasers Med Sci. 2020;35(9):2015–21.

244. Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):e141–2.
245. Kornhaber R, Visentin D, Thapa DK, et al. Cosmetic camouflage improves quality of life among patients with skin disfigurement: A systematic review. Body Image. 2018:27:98-108.
246. Levy LL, Emer JJ. Emotional benefit of cosmetic camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2012:5:173-182.
247. Ha DH. Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. Cells. 2020;9(5):11.57. Published 2020 May 7.
248. R. Kalluri and V. S. LeBleu, "The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes," Science 367 (2020): eaau6977.
249. E. M. Cunnane, J. S. Weinbaum, F. J. O'Brien, and D. A. Dorp, "Future Perspective on the Role of Stem Cells and Extracellular Vesicles in Vascular Tissue Regeneration," Frontiers in Cardiovascular Medicine 5 (2018): 86,
250. S. Koniusz, A. Andrzejewska, M. Muraca, A. K. Srivastava, M. Janowski, and B. Łukomska, "Extracellular Vesicels in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, With Focus on Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools," Frontiers in Cellular Neuroscience 10 (2016): 109,
251. C. Han, X. Sun, L. Liu, et al., "Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells," Stem Cells International 2016 (2016): 7653489,
252. G. Phinney and M. F. Pittenger, "Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy," Stem Cells 35 (2017): 851–858.
253. M. Xiong, Q. Zhang, W. Hu, et al., "Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells: The Emerging Roles and Applications in Tissue Regeneration of Plastic and Cosmetic Surgery," Frontiers in Cell and Development Biology 8 (2020): 574223,
254. D. Bian, Y. Wu, G. Song, R. Azizi, and A. Zamani, "The Application of Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) and Their Derivative Exosome in Skin Wound Healing: A Comprehensive Review," Stem Cell Research & Therapy 13, no. 1 (2022): 24.
255. K. O. Shin, D. H. Ha, J. O. Kim, et al., "Exosomes From Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing De Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis," Cells 9 (2020): 680,

256. B. S. Cho, J. O. Kim, D. H. Ha, and Y. W. Yi, “Exosomes Derived From Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Atopic Dermatitis,” Stem Cell Research & Therapy 9 (2018): 187,
257. B. Zhang, J. Gong, L. He, et al., “Exosomes Based Advancements for Application in Medical Aesthetics,” Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 10 (2022): 1083640,
258. “REGULATION (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products,” accessed January 20, 2024,
259. M. Nemati, B. Singh, R. A. Mir, et al., “Plant-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Nanomedicine Approach With Advantages and Challenges,” Cell Communication and Signaling 20 (2022): 69.
260. J. Kim, S. Li, S. Zhang, and J. Wang, “Plant-Derived Exosome-Like Nanoparticles and Their Therapeutic Activities,” Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 17, no. 1 (2022): 53–69,
261. Bano R, Ahmad F, Mohsin M. A perspective on the isolation and characterization of extracellular vesicles from different biofluids. RSC Adv.2021:11(32):19598-19615. Published 2021 Jun 1.
262. Thakur, A.: Shah, D.; Rai, D.: Parra, D.C.; Pathikonda, S.; Kurilova, S.: Cili, A. Therapeutic Values of Exosomes in Cosmetics, Skin Care, Tissue Regeneration, and Dermatological Diseases. Cosmetics. 2023. 10.2: 65.
263. Olumesi KR, Goldberg DJ. A review of exosomes and their application in cutaneous medical aesthetics. J Cosmet Dermatol. 2023:22(10):2628-2634.
264. Proietti I. Battilotti C, Svara F . Efficacy and Tolerability of a Microneedling Device plus Exosomes for Treating melasma. Preprints 2024, 2024021458.
265. Chang YF, Lee TL,Oyerinde O. Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. J Cosmetic Dermatol. 2023;22(4), 1168-1176.
266. Bertold C, Fontas E, Singh T. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman's trio for melasma: a 24-week double-blind prospective randomized controlled trial. J Euro Acad Dermatol Venereol. 2023; 37(12), 2601-2607.
267. Guo L, Liu X, Liu Q. Treatment of melasma with tranexamic acid essence combined with iontophoresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Drug Design, Development and Therapy. 2024; 3659-3666.
268. Wan, J., & Yi, K. H. (2025). Efficacy of Subdermal Poly-d, l-Lactic Acid Injections for the Treatment of Melasma. Journal of Cosmetic Dermatology, 24(1), e16650.

269. Ahramiyanpour N, Mahmoudi Z, Nezhad NZ. Topical isoniazid as a novel treatment for melasma: A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. Journal of Cosmetic Dermatology. 2024; 23(8), 2636-2643.
270. Grimes PE, Callender VD. Melasma: Mangement. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on May 29, 2024).https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey-DERM/122536&source-graphicsgallery&topicKey-6621&search-melasma%20treatment
271. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. Int J Womens Dermatol. 2017:3(1):11-20. Published 2017 Mar 21.
272. Ghersetich, P. Teofoll, M. Gantcheva, M. Ribuffo, and P. Puddu, "Chemical peeling: how, when, why?" Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 1997.
273. Arif, T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2015; 455-461.
274. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(7):32–43.
275. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: superficial and medium-depth peels. J Am Acad Dermatol. 2019;81(2):313–24.
276. Azzam OA, Leheta TM, Nagui NA, Shaarawy E, Hay RM, Hilal RF. Different therapeutic modalities for treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2009;8(4):275–81.
277. Erbil H, Sezer E, Tastan 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;34(1):25–30.
278. Spierings NMK. Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. J Cosmet Dermatol. 2020;19(6):1284–1289.
279. Fischer T., Perosino E., Poli F., Viera M., and Dreno B., Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. (2010) 24, no. 3, 281–292,
280. Fanous N, Zari S.Universal trichloroacetic acid peel technique for light and dark skin. JAMA facial plastic surgery. 2017; 19(3), 212-219.
281. Lorenzo-Ríos D, Berrios GA, Goytía G.Safety and Efficacy of Trichloroacetic Acid Peels in the Treatment of Melasma: A Split-face, Randomized, Prospective Trial

in Latin American Women. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2024;17(9), 28.
282. Cuce LC, Bertino MC, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peeling. Dermatol Surg. 2001;27(1):12–4.
283. 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(5):756–60; discussion 60.
284. Raminelli ACP, Rodrigues-Oliveira AF, Yokota R, Sumita JM, Oliveira-Silva D, Wambier CG, et al. Cutaneous absorption of tretinoin in 0.05% cream and 5% chemical peel formulas. J Am Acad Dermatol. 2020;83(5):1483–5.
285. de Andrade, A. C. D. V., Coqueiro, R. D. S., Pithon, M. M., & Leite, M. F. (2024). Peeling with retinoic acid in microemulsion for treatment of melasma: A double-blind randomized controlled clinical study. Journal of Cosmetic Dermatology, 23(2), 479-485.
286. Magalhães GM, Borges MFM, Oliveira PJV, Neves DR. Lactic acid chemical peel in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on quality of life. Surg Cosmet Dermatol. 2010; 2(3): 173-179.
287. Thappa D, Kumari R. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76(4):447.
288. İlknur T, Biçak MÜ, Demirtaşoğlu M, Özkan Ş. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma. Dermatologic Surg. 2010;36(4):490–495.
289. 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. Dermatologic Surg. 2002;28(9):828–832.
290. Mazeto IF, Esposito AC, Cassiano DP, Miot HA. Sun exposure (UVB, UVA, and blue-violet visible light) in ordinary daily situations. International journal of dermatology. 2022 Aug 1;61(8).
291. Dayal S, Kalra KD, Sahu P. Comparative study of efficacy and safety of 45% mandelic acid versus 30% salicylic acid peels in mild-to-moderate acne vulgaris. J Cosmet Dermatol. 2020;19(2):393–399.
292. Taylor MB. Summary of mandelic acid for the improvement of skin conditions. Cosmet Dermatol. 1999;12(June):26–28.
293. Rajkumar J, Chandan N, Lio P, Shi V. The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair. Skin Pharmacol Physiol. 2023;36(4):174–185.

294. Ghannam, S. M., & Mandlewala, Z. K. (2019). Chemical Peels in Melasma. Chemical Peels: A Global Perspective, 209.
295. . Rajanala S, Vashi NA. Cleopatra and sour milk-the ancient practice of chemical peeling. JAMA Dermatol. 2017;153(10):1006.
296. Horikoshi T, Matsumoto M, Usuki A, et al. Effects of glycolic acid on desquamation-regulating proteinases in human stratum corneum. Exp Dermatol. 2005;14(1):34–40.
297. Tung RC, Bergfeld WF, Vidimos AT, Remzi BK. alpha-Hydroxy acid-based cosmetic procedures. Guidelines for patient management. Am J Clin Dermatol. 2000;1(2):81–88.
298. Rawlings AV, Harding CR. The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells. Exp Dermatol. 2004;12(s2):43–50.
299. Adams MP, Mallet DG, Pettet GJ. Towards a quantitative theory of epidermal calcium profile formation in unwounded skin. PLoS One. 2015;10(1):e0116751.
300. Cao X, Yang F, Zheng J, Wang K. Intracellular proton-mediated activation of TRPV3 channels accounts for the exfoliation effect of α-hydroxyl acids on keratinocytes. J Biol Chem. 2012;287(31):25905.
301. Andersen FA. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium, glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and tea-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. Int J Toxicol. 1998;17(1_suppl):1–241.
302. Smith WP. Comparative effectiveness of α-hydroxy acids on skin properties. Int J Cosmet Sci. 1996;18(2):75–83.
303. Hasan MZ, Kitamura M, Kawai M, et al. Transcriptional profiling of lactic acid treated reconstructed human epidermis reveals pathways underlying stinging and itch. Toxicol In Vitro. 2019;57:164–173.
304. Mizukoshi K. Effects of lactic acid on the flexibility of the stratum corneum. Skin Res Technol. 2020;26(4):599–607.
305. Rabinowitz JD, Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. Nat Metab. 2020;2(7):566–571.
306. Wang C, Chang T, Yang H, Cui M. Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of salmonella enteritidis, Escherichia coli and listeria monocytogenes. Food Control. 2015;47:231–236
307. . Sun S, Li H, Chen J, Qian Q. Lactic acid: no longer an inert and end-product of glycolysis. Physiology. 2017;32(6):453–463.

308. .Porporato PE, Payen VL, De Saedeleer CJ, et al. Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice. Angiogenesis. 2012;15(4):581–592.
309. .Hussain MZ, Ghani QP, Hunt TK. Inhibition of prolyl hydroxylase by poly(ADP-ribose) and phosphoribosyl-AMP. Possible role of ADP-ribosylation in intracellular prolyl hydroxylase regulation. J Biol Chem. 1989;264(14):7850–7855.
310. .Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. PLoS One. 2012;7(3):e33418.
311. .Vegran F, Boidot R, Michiels C, Sonveaux P, Feron O. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF-kappaB/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. Cancer Res. 2011;7:71.
312. Rawlings AV, Davies A, Carlomusto M, et al. Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. Arch Dermatol Res. 1996;288(7):383–390. G12
313. . Safoury OS, Zaki NM, El Nabarawy EA, Farag EA. A study comparing chemical peeling using modified Jessner's solution and 15% trichloroacetic Acid versus 15% trichloroacetic acid in the treatment of melasma. Indian J Dermatol. 2009;54(1):41–5.
314. Feng X, Shang J, Gu Z. Lactic acid chemical peeling in skin disorders. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2024; 901-909.
315. CONG l. Efficacy evaluation of 40% supramolecular lactic acid in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. China Med Cosmetol. 2020;10(12):4.
316. Sharquie KE, Noaimi AA, Al-Janabi EA. Treatment of active acne vulgaris by chemical peeling using 88% lactic acid. Our Dermatol Online. 2014;2:1.
317. Chauhan A, Singh S. Comparative analysis of efficacy of lactic acid with ferulic peel (Combination Peel) Vs ferulic peel alone as a monotherapy for photoaging. Aesthetic Plast Surg. 2021;45(1):281–288.
318. Prestes PS, Oliveira MM, Leonardi GR. Randomized clinical efficacy of superficial peeling with 85% lactic acid versus 70% glycolic acid. An Bras Dermatol. 2013;88(6):900–905
319. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels. Dermatol Surg. 2006;32(12):1429–36.
320. Sandin J, Oliveira TGD, Curi VC, Macedo ACLD, Vasconcelos RCFD. Application of lactic acid peeling in patients with melasma: a comparative study. Surg Cosmet Dermatol. 2014;6(3):255–260.

321. Hafeez A, Shaukat S, Sanai M, Ahmad TJ, Aman S. Comparison of the efficacy and safety of 40% glycolic acid & 60% lactic acid chemical peel in treatment of epidermal melasma. J Pak Assoc Dermatol. 2019;29(2):176–181.
322. T12 Raka A, Brahmbhatt VU. Comparative study of efficacy of glycolic acid (50%) peel and lactic acid (92%) peel in the treatment of melasma. Int J Res Dermatol. 2019;5(2):370–375.
323. Kligman AM. Salicylic acid: an alternative to alpha-hydroxy acids. J Geriatr Dermatol. 1997;5(3):128-31.
324. Brackett W. The chemistry of salicylic acid. Cosmet Derm.1997;10 Supp:l 456.
325. Grimes PE, Tosti A. Atlas of Chemical Peels. 2nd ed. New York, NY, USA,Springer-Verlag. 2006
326. Marczyk B, Mucha P, Budzisz E, Rotsztejn H. Comparative study of the effect of 50% pyruvic and 30% salicylic peels on the skin lipid film in patients with acne vulgaris. Journal of Cosmetic Dermatology. 2014 Mar;13(1):15-21
327. Imayama S, Ueda S, Isoda M. Histologic changes in the skin of hairless mice following peeling with salicylic acid. Archives of Dermatology. 2000 Nov 1;136(11):1390-5.
328. Roberts DL, Marshall R, Marks R. Detection of the action of salicylic acid on the normal stratum corneum. British Journal of Dermatology. 1980 Aug 1;103(2):191-6.
329. Davies M, Marks R. Studies on the effect of salicylic acid on normal skin. British Journal of Dermatology. 1976 Aug;95(2):187-92.
330. Lazo ND, Meine JG, Downing DT. Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as β-sheets: a solid-state nuclear magnetic resonance study. Journal of Investigative Dermatology. 1995 Aug 1;105(2):296-300.
331. Weirich EG, Longauer JK, Kirkwood AH. Dermatopharmacology of Salicylic Acid: II. Epidermal Antihyperplastic Effect of Salicylic Acid in Animals. Dermatology. 1975 Oct 15;151(6):321-32.
332. Adam BH, Julio CC, Dana MK, Andrew NL, Wolverton SE. Agents used for treatment of hyperkeratosis. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 3rd ed. New York, NY, USA: Elsevier Saunders. 2013.
333. Wright S, Robertson VJ. An institutional survey of tinea capitis in Harare, Zimbabwe and a trial of miconazole cream versus Whitfield's ointment in its treatment. Clinical and Experimental Dermatology. 1986 Jul;11(4):371-7.
334. Swinehart JM. Salicylic acid ointment peeling of the hands and forearms: effective nonsurgical removal of pigmented lesions and actinic damage. The Journal of dermatologic surgery and oncology. 1992 Jun;18(6):495-8.

335. Draelos ZD. Atlas of Cosmetic Dermatology. New York, NY, USA. Churchill Livingstone. 2000.
336. Ueda S, Mitsugi K, Ichige K, Yoshida K, Sakuma T, Ninomiya SI, Sudou T. New formulation of chemical peeling agent: 30% salicylic acid in polyethylene glycol: Absorption and distribution of 14C-salicylic acid in polyethylene glycol applied topically to skin of hairless mice. Journal of dermatological science. 2002 Apr 1;28(3):211-8.
337. Monheit GD, Chastian MA. Chemical and mechanical skin resurfacing. Bolognia JL. Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology.Philadelphia, PA, USA. Mos.by 2003.
338. Kligman D, Kligman AM. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. Dermatologic surgery. 1998 Mar 1;24(3):325-8.
339. Khunger N. IADVL Task Force. Standard guidelines of care for chemical peels. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74(Suppl):S5-12.
340. Mendelsohn JE. Update on chemical peels. Otolaryngologic Clinics of North America. 2002 Feb 1;35(1):55-72.
341. Lee HS, Kim IH. Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients. Dermatologic surgery. 2003 Dec 1;29(12):1196-9.
342. Grimes PE, Tosti A, Grimes PE, Padova MP Color. Atlas of Chemical Peels. 2nd ed New York, NY, USASpringer-Verlag2006
343. Adam BH, Julio C, ana MK, Andrew NL. Agents used for treatment of hyperkeratosis Wolverton SE Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 3rd ed. New York, NY, USA. Elsevier Saunders. 2013
344. Swinehart JM. Salicylic acid ointment peeling of the hands and forearms: effective nonsurgical removal of pigmented lesions and actinic damage. The Journal of dermatologic surgery and oncology. 1992 Jun;18(6):495-8.
345. Burke A, Smyth E, Fitzgerald Garret A. Analgesic antipyretic and anti-inflammatory agents. Brunton L L L azoJS Parker K,Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY, USA McGraw-Hill. 2006
346. Lindsey CP. Two cases of fatal salicylate poisoning after topical application of an antifungal solution. Medical Journal of Australia. 1968 Mar;1(9):353-4.
347. Kodali S, Guevara IL, 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;63:1030-5.

348. Sarkar R, Garg V, Bansal S, Sethi S, Gupta C. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of glycolic acid, salicylic mandelic acid, and phytic acid combination peels in melasma. Dermatologic Surgery. 2016 Mar 1;42(3):384-91..
349. Xiong Y, Jiang X, Lai W, Gao X, You Y, Huang Y, Li X, Zhang J, Tao S, Chen J, Zhang W. Supramolecular salicylic acid combined with niacinamide in chloasma: a randomized controlled trial. Clinical and Experimental Dermatology. 2024 Nov;49(11):1330-7.R.
350. Sarkar, R. K. Jain, and P. Puri, "Melasma in Indian males," Dermatologic Surgery. 2003; vol. 29, no. 2, p. 204,
351. Ahsan U, Uzair M, Aamir H. Comparison of safety and efficacy of 20% salicylic acid with Jessner's solution in chemical peeling for melasma in Asian skin. Our Dermatol Online. 2021;2:e14-8.
352. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. Dermatol Surg 2005; 31: 149-54