

## مقایسه‌ی اثربخشی کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ و کرم آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ در درمان کک‌ومک: کارآزمایی بالینی دارای گروه شاهد

دکتر حمیده هرزیچی قدیم<sup>۱</sup>دکتر شهلا بابایی نژاد<sup>۱</sup>دکتر فریده گل‌فروشان<sup>۱</sup>دکتر حمیده عظیمی<sup>۱</sup>دکتر آزاده آزادی<sup>۲</sup>

۱. گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.  
۲. گروه بیماری‌های زنان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

**زمینه و هدف:** اثرات ضداالتهابی و نیز کاهش رنگدانه‌ی پوستی با مصرف موضعی ترتینوئین و همین‌طور آلفاهیدروکسی اسیدها شناخته شده است. در مطالعه‌ی اخیر میزان اثربخشی کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ در برابر آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ در درمان کک‌ومک مورد مقایسه قرار گرفته است.

**روش اجرا:** مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بوده، تعداد ۸۰ بیمار دچار کک‌ومک انتخاب شدند. بیماران به دو گروه ۴۰ نفره تقسیم شده، برای گروه اول کرم آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ یک‌شب درمیان و برای گروه دوم کرم ترتینوئین موضعی ۰/۰۵٪ یک‌شب درمیان تجویز گردید. هر دو گروه از ضدآفتاب نیز استفاده می‌نمودند. پیگیری به صورت ماهانه تا پنج ماه ادامه یافت.

**یافته‌ها:** در گروه تحت درمان با ترتینوئین ۳ نفر (۷/۵٪) و در بیماران تحت درمان با آلفاهیدروکسی اسید، ۸ نفر (۲۰٪) پاسخ به درمان عالی داشتند. هم‌چنین پاسخ به درمان در گروه کرم ترتینوئین در ۲۰ نفر (۵۰٪) و در گروه آلفاهیدروکسی اسید در ۱۶ نفر (۴۰٪) خوب ارزیابی شد. میزان رضایت‌مندی بیماران از نتایج درمان نیز با نتایج ارزیابی پزشک هم‌خوانی داشت. به طوری که تفاوت معناداری بین میزان پاسخ به درمان از نظر پزشک معالج و بیماران وجود نداشت ( $P=0/384$  و  $P=0/133$ ).

**نتیجه‌گیری:** در درمان کک‌ومک کرم ترتینوئین و آلفاهیدروکسی اسید هر دو مؤثر بوده، استفاده از یکی به دیگری ارجحیتی ندارد.

**کلیدواژه‌ها:** کک‌ومک، ترتینوئین، آلفاهیدروکسی اسید

دریافت مقاله: ۹۰/۰۷/۲۱ پذیرش مقاله: ۹۰/۰۸/۲۹

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۳): ۱۳۷-۱۴۲

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر حمیده هرزیچی قدیم

تبریز، خیابان آزادی، مرکز آموزشی درمانی

سینا، بخش پوست. پست الکترونیک:

drherizchi@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

از مهم‌ترین مشکلات چنین بیمارانی اثرات روانی لک‌های پوستی بوده، در جامعه‌ای نظیر ایران که برخلاف کشورهای اسکاندیناوی شیوع کمتری دارد مشکل زیبایی تلقی شده منجر به مراجعات متعدد به پزشکان می‌گردد. روش‌ها و داروهای متعددی در درمان ضایعات کک‌ومک پیشنهاد شده، از جمله درمان‌های موضعی نظیر اسیدرتینوئیک (ترتینوئین) و هیدروکینون و نیز روش‌های تهاجمی‌تر نظیر لیزر Q-Swited<sup>۱</sup>. ترتینوئین به طرق مختلف موجب کاهش

کک‌ومک (ephelides یا freckle) از اختلالات رنگدانه پوست است که به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد و به شکل ماکول‌های هیپرپیگمانته روی پوست به‌ویژه مناطق در معرض تابش آفتاب مشخص می‌شود. در افراد با پوست روشن، موهای قرمز یا بلوند و چشمان رنگ روشن بیشتر بوده و شروع آن معمولاً از سن ۳ سالگی است<sup>۱</sup>.

متخصص عضو هیئت علمی، ارزیابی نهایی را در پایان مطالعه با معیارهای زیر انجام دادند.

- عدم بهبودی: عدم تأثیر داروها
- بهبود نسبی: کمرنگ شدن ۱/۳ ضایعات
- بهبودی خوب: کمرنگ شدن ۱/۲ ضایعات
- بهبودی عالی: کمرنگ شدن تمام ضایعات

میزان رضایت‌مندی بیماران نیز به‌صورت بهبودی نسبی، خوب، عالی و عدم پاسخ به درمان تعریف شد. نتایج درمان و نیز کلیه‌ی اطلاعات مربوط به بیماران به‌همراه عوارض موضعی درمان در پرسش‌نامه‌ای که به این منظور طراحی شده بود، ثبت شد. در پایان مطالعه، نتایج با استفاده از نسخه‌ی ۱۲ نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) و نیز آزمون‌های  $t$ ، مربع کای، Mann-Whitney مورد تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌دار  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنسیت و نوع پوستی در جدول ۱ آرایه شده است. سابقه‌ی فامیلی (به‌صورت ابتلای بستگان درجه‌ی اول) در گروه تحت درمان با ترتینوئین در ۲۸ نفر (۷۰٪) و در گروه آلفاهیدروکسی اسید در ۳۰ نفر (۷۵٪) مثبت بوده، تفاوت معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت ( $P = 0.617$ ). نتایج پاسخ به درمان در دو گروه،

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به ککومک در دو گروه تحت‌درمان با ترتینوئین و آلفاهیدروکسی اسید

| مشخصه‌ی دموگرافیک           | گروه تحت‌درمان با ترتینوئین | گروه تحت‌درمان با آلفاهیدروکسی اسید |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| سن (انحراف معیار ± میانگین) | ۱۹/۵۰ ± ۴/۵۱ سال            | ۱۹/۷۰ ± ۴/۴۰ سال                    |
| تیپ II                      | ۱۱ (۲۷/۵٪)                  | ۸ (۲۰٪)                             |
| تیپ III                     | ۲۹ (۷۲/۵٪)                  | ۳۲ (۸۰٪)                            |

رنگ ضایعات هیپرپیگمانته‌ی پوستی می‌گردد.<sup>۳</sup> به‌علاوه به‌دلیل اثرات کمرنگ‌کننده و شفاف‌کننده‌ی ترکیبات آلفاهیدروکسی اسید، این داروها از سال‌ها قبل در درمان ملاسما و سایر اختلالات هیپرپیگمانتاسیون کاربرد دارند.<sup>۳</sup> این مطالعه جهت مقایسه‌ی اثرات درمانی ترتینوئین و آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ در درمان ککومک انجام شده است.

### روش اجرا

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی با تأیید معاونت پژوهشی دانشکده‌ی تبریز، ۸۰ بیمار مبتلا به ککومک صورت از بین مراجعین به درمانگاه پوست مرکز سینای تبریز انتخاب شدند. مدت مطالعه از اول دی ۱۳۸۶ تا شهریور ۱۳۸۸ بوده است. کلیه‌ی بیماران حائز شرایط با اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی وارد مطالعه شدند. خانم‌های حامله و شیرده و نیز افراد دارای پوست‌های حساس، اطفال زیر ۵ سال و همین‌طور افرادی که سابقه‌ی درماتیت تماسی با مصرف ترتینوئین و یا ترکیبات آلفاهیدروکسی اسید داشتند از مطالعه حذف شدند. بیماران به دو گروه مساوی ۴۰ نفره تقسیم شدند. در گروه اول کرم آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ موضعی به‌صورت یک‌شب درمیان تجویز گردید. در گروه دوم کرم ترتینوئین موضعی ۰/۰۵٪ یک‌شب درمیان تجویز گردید. هر دو گروه از ضدآفتاب با SPF برابر ۳۰ در ساعات ۱۰ صبح و ۱۲ ظهر و ۲ بعدازظهر استفاده نمودند. در طی مطالعه هیچ‌یک از بیماران از داروهای موضعی دیگر که احتمالاً بر رنگدانه‌های پوستی تأثیر داشته باشند (نظیر استروئید) و همین‌طور تا حد امکان از استعمال کرم‌های آرایشی خودداری نمودند. بیماران هر دو گروه به‌صورت ماهانه و به‌مدت ۵ ماه از نظر پاسخ به درمان و یا عوارض جانبی احتمالی مورد پیگیری قرار گرفتند. بیماران مختار بودند که در طی مطالعه در هر مرحله از ادامه‌ی آن کناره‌گیری نمایند. پزشکان

جدول ۳: نتایج پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به ککومک در دو گروه تحت درمان با ترتینوئین و آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ از نظر بیمارانی

| نوع درمان     | ترتینوئین  | آلفا هیدروکسی اسید |
|---------------|------------|--------------------|
| پاسخ به درمان |            |                    |
| عدم بهبودی    | ۲ (۵٪)     | ۱ (۲/۵٪)           |
| بهبودی نسبی   | ۱۸ (۴۵٪)   | ۱۴ (۳۵٪)           |
| بهبودی خوب    | ۱۷ (۴۲/۵٪) | ۱۷ (۴۲/۵٪)         |
| بهبودی عالی   | ۳ (۷/۵٪)   | ۸ (۲۰٪)            |

بوده اما بسته به نوع پوشش بیمار بروز ضایعات روی گردن، ساعد، تنه و ساق پا نیز ممکن است. ککومک در افراد با رنگ پوست روشن (اصطلاحاً نوع پوستی I) و چشم‌های رنگ روشن شایع‌تر است.<sup>۵</sup> معمولاً تمایل به درمان در بیماران وجود دارد، اما با توجه به ماهیت وراثتی بیماری از بین رفتن دائمی ضایعات عملاً ممکن نیست و عود ضایعات به دنبال درمان شایع می‌باشد. لذا در درمان ککومک، علاوه بر استفاده مداوم از کرم‌های ضدآفتاب، استفاده از داروهای موضعی و کم عارضه شایع‌تر و ارجح بوده و به درمان‌های تهاجمی توجه نمی‌شود.<sup>۶</sup> روش‌های درمانی متعددی برای از بین بردن ضایعات پیشنهاد شده است.<sup>۳</sup> استفاده از کرم‌های هیدروکینون ۲ تا ۴٪ با مکانیسم کاهش فعالیت آنزیم تیروزیناز ملانوسیت‌ها، موجب کاهش سنتز ملانین می‌گردد و در درمان بسیاری از لک‌های پوستی از جمله ملاسما و ککومک استفاده می‌شود.<sup>۷</sup> اسید آزلائیک (azelaic acid) نیز با مکانیسم ناشناخته و احتمالاً مهار آنزیم تیروزیناز و نیز مهار آنزیم‌های میتوکندریال و حتی مهار سنتز DNA در ملانوسیت‌ها در درمان ککومک پیشنهاد شده است.<sup>۸</sup> از سوی دیگر آلفاهیدروکسی اسیدها ( $\alpha$ -hydroxy acids) نیز که به‌طور طبیعی در میوه‌ها یافت می‌شوند با مکانیسم‌های متعددی موجب کاهش رنگدانه‌ی پوست می‌شوند از جمله افزایش پوسته‌ریزی و کاهش اتصالات بین سلول‌های لایه‌ی شاخی و لایه‌ی گرانولی اپیدرم.<sup>۴</sup>

جدول ۲: پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به ککومک در دو گروه تحت درمان با ترتینوئین و آلفاهیدروکسی اسید ۷٪ از نظر پزشک معالج

| نوع درمان     | ترتینوئین  | آلفا هیدروکسی اسید |
|---------------|------------|--------------------|
| پاسخ به درمان |            |                    |
| عدم بهبودی    | ۳ (۷۵٪)    | ۸ (۲۰٪)            |
| بهبودی نسبی   | ۱۵ (۳۷/۵٪) | ۱۵ (۳۷/۵٪)         |
| بهبودی خوب    | ۲۰ (۵۰٪)   | ۱۶ (۴۰٪)           |
| بهبودی عالی   | ۳ (۷/۵٪)   | ۸ (۲۰٪)            |

از نظر پزشک معالج در انتهای ماه پنجم، در جدول ۲ خلاصه شده است که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (آزمون مربع کای،  $P=0/384$ ). نتایج پاسخ به درمان در دو گروه، از نظر بیماران نیز در جدول ۳ آورده شده است. هم‌چون مورد قبلی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیماران وجود ندارد. (آزمون مربع کای،  $P=0/132$ ) نفر از کل بیماران تحت درمان با ترتینوئین (۵۰٪) در گروه سنی ۱۰ تا ۱۹ و ۲۰ نفر دیگر (۵۰٪) در گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال قرار داشتند. در گروه آلفاهیدروکسی اسید نیز توزیع سنی بیماران مشابه بود. پاسخ به درمان از نظر انواع نوع پوستی نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. (آزمون مربع کای،  $P=0/830$ ) تنها یک بیمار از گروه درمانی آلفاهیدروکسی اسید در روزهای اول درمان دچار سرخی خفیف پوست شد که با قطع درمان به مدت یک هفته بهبود یافته و با رضایت شخصی درمان را ادامه داد.

## بحث

ککومک یک بیماری اتوزومال غالب است که در سنین کودکی بروز می‌کند و علائم آن به‌صورت ماکول‌های هیپرپیگمانته بر روی پوست مناطق در معرض تابش آفتاب است. از آنجاکه مهم‌ترین علت تشدید ضایعات ککومک، نور آفتاب است لذا بیشترین محل بروز ضایعات، صورت

پوستی ملاسما و ککومک تأکید نموده‌اند.<sup>۱۲</sup> به‌رحال با وجود این که مطالعات متعددی اثر تریتینوئین<sup>۱۳-۱۵</sup> و نیز آلفاهیدروکسی اسیدها<sup>۳،۴</sup> را در درمان ککومک ثابت نموده‌اند، با بررسی‌های انجام‌شده، حداقل در ایران مطالعه‌ای در مورد مقایسه‌ی اثرات درمانی این دو نوع دارو انجام نشده بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد با این که هر دو داروی فوق در درمان ککومک مؤثرند، اما استفاده از یکی از آن‌ها بر دیگری ارجحیت ندارد. نویسندگان مقاله پیشنهاد می‌کنند که با توجه به در دسترس بودن و قیمت مناسب هر دو دارو می‌توان آن‌ها را در درمان ککومک در نظر داشت.

به‌علاوه به‌نظر می‌رسد با توجه به ماهیت ضدچروک بودن و جوان‌سازی، آلفاهیدروکسی اسیدها در بیماران با سنین بالا داروی مناسب‌تری باشند و مورد آخر این که انجام تحقیقی با حجم نمونه‌ی بیشتر می‌تواند روشن‌گر درستی برخی موارد مطرح‌شده در تحقیق حاضر باشد.

مکانیسم احتمالی دیگر کاهش ضخامت لایه‌ی شاخی و نیز پخش ذرات ملانین در داخل کراتینوسیت است.<sup>۳</sup> هم‌چنین این نوع اسیدها با خواص ضدالتهاب و نیز خواص ضدچروک اصطلاحاً به‌عنوان جوان‌کننده و شفاف‌کننده کاربرد داشته<sup>۴</sup> و جهت لایه‌برداری‌های سطحی و عمقی (peeling) با غلظت‌های مختلف استفاده می‌شوند.<sup>۹</sup> اسیدرتینوئیک (تریتینوئین) نیز با کاهش فعالیت آنزیم تیزوریناز و لذا کاهش سنتز ملانین موجب کاهش رنگ ضایعات هیپرپیگماتته پوستی می‌شود. البته اثرات این رتینوئید در افزایش پوسته‌ریزی پوست نیز از اثرات مفید دیگر آن است.<sup>۱۰</sup> با همین مکانیسم اثرات مفید تریتینوئین در درمان ککومک از سال‌ها پیش شناخته شده است.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ توسط Weinstein و همکاران انجام گرفته است، تریتینوئین در درمان بسیاری از لک‌های ناشی از نور خورشید مؤثر بوده است.<sup>۱۱</sup> Khunger و همکاران نیز در سال ۲۰۰۴ بر اثرات مفید کرم تریتینوئین در کاهش سطح ضایعات

## References

1. Barnhill RL, Rabinovitz H. Benign melanocytic neoplasms. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R (eds). *Dermatology*. Spain: Mosby; 2008: 1713.
2. Habif TP (ed). *Clinical dermatology*. 5<sup>th</sup> ed. China: Mosby; 2010: 771-2.
3. Gupta AK, Gover MD, Nourik L, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1048-65.
4. Green BA, Yu RJ, Von Scott F. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol* 2009, 27: 495-501.
5. Lapeere H, Boone B, De Scheppers, et al. Hypomelanosis and hypermelanoses. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York. Mc Graw-Hill (Medical); 2008: 639.
6. Manne Sh L, Copus EJ, Jacobsen PB, et al. Sun protection and sunbathing practices among at-risk family members of patients with melanoma. *BMC Public Health* 2011; 11: 122.
7. Topical treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Available from: [www. Skintherapyletter.com /2006/11.9/1.html](http://www.Skintherapyletter.com/2006/11.9/1.html).
8. Davis EC, Callendar VD. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features and treatment options in skin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010, 3: 20-31.

9. Fulton JE, Porumb S. Chemical peels: Their places within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 179-87.
10. Stratigos AJ, Katsambas AD. Optimal management of recalcitrant disorders of hyperpigmentation in dark - skinned patients. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 161-8.
11. Weinstein GD, Nigra TP, Poch PE, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. A multi-center study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 659-65.
12. Khunger N, Sarker R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 756-60.
13. Kang S, Bergfeld W, Gottlieb AB, et al. Longterm efficacy and safety of tretinoin emollient cream 0.05% in the treatment of photodamaged facial skin: A two-year, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 245-53.
14. Astaneh R, Farbood E, Nezami MJ. 4% hydroquinone versus 4% hydroquinone, 0.05% dexamethasone and 0.05% tretinoin in the treatment of melasma: a comparative study. *Int J Dermatol* 2005; 44: 599-601.
15. Fleischer AB Jr, Schwatzel Elt, Collby SI, et al. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 459-67.

## Comparison of the efficacy of 0.05% tretinoin with 7% alpha-hydroxy acid cream in the treatment of ephelides: A controlled clinical trial

Hamideh Herizchi Qadim, MD<sup>1</sup>  
 Shahla Babaei Nejad, MD<sup>1</sup>  
 Farideh Golfroushan, MD<sup>1</sup>  
 Hamideh Azimi, MD<sup>1</sup>  
 Azadeh Azadi, MD<sup>2</sup>

1. Department of Dermatology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
2. Department of Gynecology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

**Background and Aim:** Anti-inflammatory and hypo-pigmenting effects of topical tretinoin and alpha-hydroxy acids have been documented. This study was designed to compare the efficacy of 0.05% tretinoin cream with 7% alpha-hydroxy acid in the treatment of ephelides.

**Methods:** In this clinical trial 80 patients with ephelides were selected and allocated into two groups. One group was treated with 0.05% tretinoin cream every other night. The other group was treated with 7% alpha-hydroxy acid cream in the same manner. Both groups were treated with antisolar creams and followed every month for 5 months.

**Results:** After 5 months excellent therapeutic response was achieved in 3 (7.5%) of patients who were treated with 0.05% tretinoin cream compared to 8 (20%) in alpha-hydroxy acid cream. Good therapeutic response was observed in 20 (50%) of tretinoin group versus 16 (40%) in alpha-hydroxy acid group. Patient's satisfaction from treatment was consistent with evaluation by dermatologists ( $P=0.384$  and  $P=0.132$ ).

**Conclusion:** Both 0.05% tretinoin cream and 7% alpha-hydroxy acid cream are equally efficient in the treatment of ephelides.

**Keywords:** ephelids, tretinoin, alpha-hydroxy acid

Received: Oct 13, 2011      Accepted: Nov 20, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (3): 137-142

**Corresponding Author:**  
 Hamideh Herizchi Qadim, MD

Department of Dermatology, Tabriz  
 University of Medical Sciences, Tabriz,  
 Iran.  
 Email: drherizchi@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare