

کارایی لیزر درمانی در مدیریت ملاسما و هایپرپیگمنتاسیون پوست: یک مرور توصیفی

حسن محسن^۱
الهه نحوی فرد^۱
آرمین ناظمی زاده^۲
افشان شیرکوند^{۲*}
لیلا عطایی فشتمی^۳

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بین المللی امام خمینی، قزوین، ایران
۲. گروه پژوهشی فتودینامیک، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. گروه پزشکی بازساختی، پژوهشکده سلول های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

نویسنده مسئول:
افشان شیرکوند

تهران، خیابان انقلاب، خیابان ابوریحان،
خیابان نظری، پلاک ۱۷
پست الکترونیک:
shirkavand@acecr.ac.ir
تعارض منافع: اعلام نشده است.

ملاسما یکی از شایع ترین اختلالات رنگدانه ای اکتسابی پوست است که به ویژه در نواحی در معرض نور خورشید و عمدتاً در صورت بروز می کند. ماهیت مزمن، عودکننده و پاتوفیزیولوژی چندعاملی این بیماری، درمان آن را با چالش های قابل توجهی همراه ساخته است. در سال های اخیر، لیزرها به عنوان روش های نوین و مکمل در درمان ملاسما مورد توجه قرار گرفته اند؛ اما نتایج گزارش شده در مطالعات مختلف متغیر بوده است.

هدف از این مطالعه، مرور و تحلیل مطالعات انجام شده درباره نقش لیزرها در درمان ملاسما و مقایسه اثربخشی، ایمنی و محدودیت های آن ها می باشد. این مطالعه به صورت یک مرور انجام شد و مقالات منتشر شده در زمینه استفاده از انواع لیزرها شامل Nd:YAG، لیزرهای فرکشنال، لیزرهای پیکو ثانیه ای، لیزرهای رنگدانه ای پالسی (PDL) و منابع نوری شدید پالسی (IPL) مورد بررسی قرار گرفت. یافته های مطالعات به صورت توصیفی تحلیل و مقایسه شد. نتایج مرور مطالعات نشان داد که لیزرها می توانند موجب کاهش شدت ملاسما و بهبود ظاهر ضایعات پوستی شوند؛ اما میزان اثربخشی و پایداری نتایج به نوع لیزر، پارامترهای درمانی، تیپ پوستی بیمار و رعایت مراقبت های پس از درمان وابسته است. در میان روش های مختلف، لیزر Nd:YAG با فلونس پایین بیشترین شواهد علمی را از نظر تعادل بین اثربخشی و ایمنی نشان داده است. با این حال، خطر عود بیماری و بروز عوارضی مانند هیپرپیگمنتاسیون پس از التهاب همچنان از چالش های مهم درمان لیزری ملاسما محسوب می شود. در مجموع، شواهد موجود نشان می دهد که لیزرها نقش مؤثری در مدیریت ملاسما دارند؛ اما بهترین نتایج زمانی حاصل می شود که این روش ها به عنوان بخشی از یک رویکرد درمانی جامع و ترکیبی، همراه با درمان های موضعی و محافظت مناسب در برابر نور خورشید، مورد استفاده قرار گیرند.

کلیدواژه ها: ملاسما، هایپرپیگمنتاسیون، پوست، لیزر درمانی، فراکشنال، ابلیتو

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۹/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۱۰

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۴): ۲۷۷-۲۹۲

مقدمه

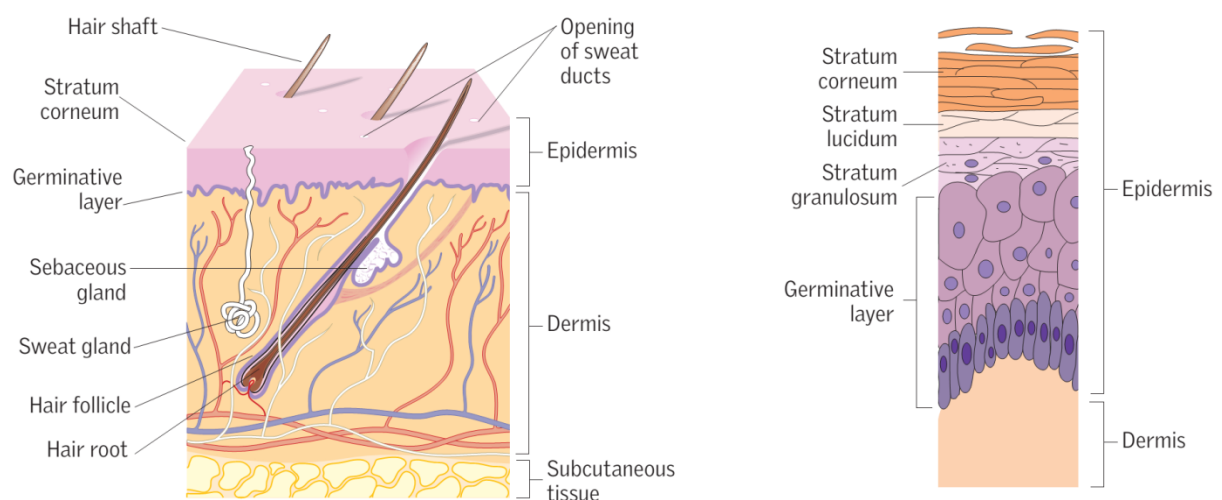
پوست بزرگ ترین عضو بدن و نخستین سد دفاعی انسان در برابر عوامل خارجی است و نقش های حیاتی شامل حفاظت در برابر عوامل فیزیکی، شیمیایی، میکروبی، تنظیم دما، دریافت حس، حفظ آب بدن و سنتز ویتامین D دارد. پوست یک ساختار لایه ای پیچیده شامل اپیدرم، درم و هیپودرم است که به صورت هماهنگ عمل می کنند^{۱-۳}. اپیدرم یک بافت

اپیتلیالی سنگفرشی چندلایه است که بدون رگ های خونی بوده و از انتشار مواد غذایی از در تغذیه می شود. مهم ترین سلول آن کراتینوسیت است که طی چرخه ای ۲۸ روزه از لایه قاعده ای به سطح می رسد و نهایتاً لایه شاخی را تشکیل می دهد. اپیدرم حاوی سلول های مهم دیگری از قبیل ملانوسیت ها (تولید ملانین)، سلول های لانگرهانس (ارائه آنتی ژن) و سلول های مرکل

اعتماد به نفس، روابط اجتماعی و کیفیت زندگی بیماران داشته باشد^{۷،۸}. مطالعات انجام شده در دهه های اخیر نشان داده اند که ملاسما یک اختلال چندعاملی پیچیده است که در پاتوژنز آن، برهم کنش مجموعه ای از عوامل محیطی، هورمونی، ژنتیکی، التهابی و نوری نقش دارد. علاوه بر این، شواهد فزاینده ای حاکی از مشارکت اختلال در عملکرد سد پوستی، تغییرات عروقی و فرآیندهای مولکولی در بروز و تداوم این بیماری هستند. بر این اساس، ملاسما دیگر صرفاً به عنوان یک اختلال محدود به ملانوسیت ها در نظر گرفته نمی شود، بلکه به عنوان یک بیماری چندسیستمی پوستی شناخته می شود که در آن تعامل میان کراتینوسیت ها، ملانوسیت ها، فیبروبلاست ها، سلول های اندوتلیال و اجزای سیستم ایمنی دچار اختلال می گردد^۹. درک دقیق ویژگی های زیستی و بالینی ملاسما نقش کلیدی در انتخاب راهبردهای درمانی مؤثر ایفا می کند؛ چراکه درمان این اختلال اغلب طولانی مدت، مستعد عود و چالش برانگیز است از این رو، شناخت عمیق پاتوبیولوژی بیماری می تواند به توسعه رویکردهای درمانی پایدارتر و هدفمندتر منجر شود^{۱۰}. بیشترین بروز در افراد با رنگ پوست نوع III تا V فیتزپاتریک (با میزان قرارگیری در معرض نور

(گیرنده های حسی) نیز می باشد. درم یک لایه همبند فیبری است که عروق خونی، اعصاب و ضمایم پوستی را در خود جای می دهد. این لایه همچنین حاوی بافت چربی بوده و در استحکام مکانیکی، ذخیره انرژی و عایق حرارتی دارد نقش دارد. درم از دو بخش درم پاپیلری (شامل کلاژن های نازک، رگ های ظریف) و درم رتیکولار (حاوی کلاژن متراکم، الاستین و فیبروبلاست ها) تشکیل شده است. هیپودرم عمیق ترین لایه پوست است که از بافت همبند سست و سلول هایی که چربی (نیمی از چربی های بدن ذخیره شده در این مکان)، رگ های خونی و اعصاب تشکیل شده است^۴. تصویر شماتیک ساختار پوست در شکل ۱ نشان داده شده است.

ملاسما یکی از پیچیده ترین و رایج ترین اختلالات هایپرپیگمنتاسیون اکتسابی پوست است که به صورت لکه های قهوه ای تا قهوه ای تیره، عمدتاً در نواحی در معرض نور صورت، ظاهر می شود. این بیماری غالباً زنان را در سنین باروری مبتلا می کند؛ اما شیوع آن در مردان نیز کمتر از مقدار تصور شده نیست^{۱۱}. ملاسما نه تنها از جنبه زیبایی، بلکه از نظر روان شناختی و اجتماعی نیز اهمیت دارد؛ زیرا تغییرات رنگ پوست به ویژه در ناحیه صورت می تواند تأثیر قابل توجهی بر



شکل ۱: شماتیک پوست که لایه های اپیدرم و ساختارهای اصلی درم^۴.

باعث تخریب درم، افزایش رگ‌زایی و الاستوز خورشیدی می‌شود که در مزمن شدن ضایعات نقش دارد^{۶،۱۳}.

نور مرئی و مادون قرمز: مطالعات جدید نشان داده‌اند که نور مرئی (به‌ویژه نور آبی) و اشعه مادون قرمز نیز می‌توانند از طریق القای استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی ملانوزن، موجب افزایش تولید ملانین شوند، به‌ویژه در تیپ‌های پوستی تیره‌تر^{۱۰،۱۳}.

عوامل هورمونی: عوامل هورمونی نقش کلیدی در پاتوژنز ملاسما دارند. استروژن و پروژسترون از طریق گیرنده‌های اختصاصی خود در ملانوسیت‌ها موجب افزایش بیان MC1R و تحریک آنزیم‌های ملانوزن مانند تیروزیناز می‌شوند. افزایش سطح استرادیول به‌ویژه در دوران بارداری یا مصرف OCP با افزایش بروز و شدت ملاسما مرتبط است^{۱۳،۱۴}.

اختلالات غده درون ریز: اختلالات تیروئیدی، افزایش پرولاکتین و ناهنجاری‌های تخمدانی ممکن است در بروز ملاسما نقش داشته باشند، اگرچه نتایج مطالعات در این زمینه متناقض است^{۱۰}.

عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی: ملاسما یک بیماری چندعاملی با زمینه ژنتیکی است و تغییر در بیان ژن‌های مرتبط با ملانوزن، التهاب و عملکرد سد پوستی در آن گزارش شده است. همچنین مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و microRNAها در تنظیم این فرآیندها دخیل هستند^{۱۳}.

عوامل التهابی: در پوست مبتلا به ملاسما، افزایش بیان فاکتورهای التهابی و عروقی مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی VEGF، INOS و فاکتور رشد سلول‌های بنیادی SCF مشاهده شده است که موجب تحریک ملانوسیت‌ها و افزایش ملانوزن می‌شوند^{۶،۱۳}.

داروها و مواد شیمیایی: برخی داروها و ترکیبات شیمیایی می‌توانند باعث ایجاد یا تشدید هیپرپیگمانتاسیون شوند و نقش محرک در ملاسما داشته باشند^{۱۰}.

عوامل مکانیکی و مداخلات زیبایی: برخی

خورشید) مشاهده شده است. در کشورهای آسیایی، خاورمیانه، آمریکای جنوبی و مناطق استوایی شیوع بالاتر گزارش شده است. بررسی‌های جمعیتی نشان داده‌اند که اختلالات پیگمانتاسیون از جمله ملاسما بین ۳۰٪-۲۵٪ مراجعات پوستی را تشکیل می‌دهد. در مطالعه‌ای با ۱۵۰۰ فرد بزرگسال در برزیل، اختلالات رنگ‌دانه‌ای علت اصلی مراجعه ۲۳/۶٪ مردان و ۲۹/۹٪ زنان به کلینیک‌های پوست بود.

در جمعیت‌های پوستی تیره‌تر (مانند هند، برزیل، خاورمیانه)، شیوع بالاتر گزارش شده است. در نپال، ملاسما چهارمین تشخیص شایع در کل بیماران پوستی بود^{۱۱}. کلواسما یا ملاسما بارداری یکی از اشکال شایع هیپرپیگمانتاسیون است که در حدود ۷۰٪-۵۰٪ زنان باردار مشاهده می‌شود. این تغییرات رنگدانه‌ای معمولاً پس از زایمان به‌تدریج کاهش می‌یابند، با این حال در برخی موارد به‌صورت پایدار باقی مانده و می‌توانند زمینه‌ساز بروز ملاسما در سال‌های بعدی زندگی شوند^{۹،۱۰}. مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از زنانی که در دوران بارداری دچار «ماسک بارداری» یا کلواسما می‌شوند، سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی (OCP) را دارند و در طی بارداری نیز افزایش شدت پیگمانتاسیون در آن‌ها مشاهده می‌شود. این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش عوامل هورمونی، به‌ویژه استروژن و پروژسترون، در کنار زمینه ژنتیکی مستعدکننده در بروز و تشدید ملاسما است^{۱۲،۵}.

عوامل خطر و آسیب‌شناسی ملاسما

نور خورشید و اشعه فرابنفش: نور خورشید به‌عنوان مهم‌ترین عامل خارجی در بروز ملاسما شناخته می‌شود. اشعه UV به‌ویژه UVB با افزایش بیان آنزیم تیروزیناز، TRP-1 و POMC موجب افزایش تولید α -MSH و در نتیجه تحریک ملانوزن، افزایش دندریتی شدن ملانوسیت‌ها و انتقال ملانوزوم‌ها می‌گردد. همچنین UVA با نفوذ به لایه‌های عمقی‌تر پوست،

روش‌های زیبایی مانند لیزر، پیلینگ و میکرودرم‌ابریژن ممکن است با ایجاد التهاب، باعث تشدید ملاسما شوند^{۱۵و۱۶}.

استرس و عوامل نورواندوکرین: شواهد جدید حاکی از نقش تعاملات نورونی - پوستی در پاتوژنز ملاسما است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ملاسما یک اختلال چندعاملی شامل تعاملات نورونی، ایمنی و پوستی است. استرس از طریق فعال‌سازی محور HPA و افزایش نوروپپتیدهایی مانند Substance P و CGRP می‌تواند موجب افزایش التهاب و ملانوزن گردد^{۱۴}. استرس‌های روانی از طریق فعال‌سازی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال و افزایش ترشح نوروپپتیدهایی نظیر سبستنس P و CGRP می‌توانند موجب افزایش التهاب، تحریک ملانوسیت‌ها، افزایش دندریتی‌شدن آن‌ها و تسهیل انتقال ملانوزوم‌ها شوند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ملاسما یک اختلال نورواندوکرین - التهابی - پیگمنتاسیونی است و مدیریت استرس می‌تواند در کنترل آن نقش مهمی ایفا نماید^{۱۵}.

پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های زیستی ملاسما

افزایش فعالیت ملانوسیت‌ها یکی از اساسی‌ترین مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک در ملاسما محسوب می‌شود. برخلاف برخی اختلالات پیگمنتاسیون، در ملاسما تعداد ملانوسیت‌ها افزایش نمی‌یابد، بلکه فعالیت عملکردی این سلول‌ها به‌طور قابل‌توجهی افزایش پیدا می‌کند. این افزایش فعالیت موجب می‌شود که حتی محرک‌های خفیف مانند مواجهه با نور مرئی یا التهاب‌های خفیف پوستی نیز بتوانند منجر به تشدید تولید ملانین و تیره‌تر شدن ضایعات شوند^{۱۳و۱۶}. از نظر مورفولوژیک، ملانوسیت‌های درگیر در ملاسما دچار تغییراتی نظیر افزایش اندازه سلول، افزایش تعداد و طول دندریت‌ها و افزایش ظرفیت انتقال ملانوزوم‌ها به کراتینوسیت‌ها می‌شوند. این

تغییرات نشان‌دهنده افزایش کارایی سیستم انتقال ملانین در اپیدرم است^{۱۶}. علاوه‌براین، تعاملات بین‌سلولی به‌ویژه نقش فیبروبلاست‌های درم در پاتوژنز ملاسما بسیار حائز اهمیت است. فیبروبلاست‌های آسیب‌دیده ناشی از تابش اشعه فرابنفش، با ترشح فاکتورهای نظیر SCF و VEGF و سایر مدیاتورهای التهابی، موجب تحریک ملانوسیت‌ها و تقویت ملانوزن می‌شوند. این فرآیندها نقش مهمی در مزمن‌شدن و عودپذیری ملاسما ایفا می‌کنند^{۱۷و۱۸}. در مجموع، شواهد نشان می‌دهند که ملاسما حاصل یک اختلال عملکردی در محور ملانوسیت - کراتینوسیت - فیبروبلاست است که تحت تأثیر عوامل محیطی، هورمونی و التهابی و نه صرفاً افزایش تعداد سلول‌های رنگدانه‌ساز قرار دارد.

الگوهای بالینی و طبقه‌بندی

از نظر بالینی، ملاسما به سه الگوی اصلی تقسیم می‌شود: الگوی مرکزی صورت یا Centrofacial که شایع‌ترین نوع بوده و نواحی پیشانی، لب فوقانی، بینی و چانه را درگیر می‌کند؛ الگوی مالار که عمدتاً محدود به گونه‌ها است و الگوی مندیبولار که ناحیه فک تحتانی را درگیر می‌سازد^{۱۶}. از دیدگاه هیستوپاتولوژیک، ملاسما به سه نوع اپیدرمال، درمال و مختلط طبقه‌بندی می‌شود. در نوع اپیدرمال، تجمع ملانین عمدتاً در لایه‌های فوقانی اپیدرم مشاهده می‌شود، درحالی‌که در نوع درمال، ملانوفازها در درم حضور دارند. نوع مختلط که شایع‌ترین فرم ملاسما است، ترکیبی از هر دو الگوی اپیدرمال و درمال را نشان می‌دهد و معمولاً به‌عنوان مقاوم‌ترین نوع نسبت به درمان شناخته می‌شود^{۱۹و۱۶}.

از نظر پاتوفیزیولوژیک، پوست بیماران مبتلا به ملاسما نسبت به محرک‌های محیطی، به‌ویژه تابش نور و عوامل التهابی، حساسیت بالاتری نشان می‌دهد؛ به‌گونه‌ای که حتی التهاب‌های خفیف نیز می‌توانند

روانی - اجتماعی بیماران به کار می‌روند. این ابزارها اطلاعات ارزشمندی درباره رضایت بیمار و بهبود ادراک شده از ظاهر پوست ارائه می‌دهند که ممکن است با تغییرات عینی کاملاً همسو نباشد.^{۲۱،۲۲}

درنهایت، ارزیابی اثربخشی درمان باید شامل پیگیری طولانی‌مدت نیز باشد؛ زیرا ملاسما یک اختلال مزمن و عودکننده است بنابراین، شاخص‌هایی مانند میزان عود، پایداری پاسخ درمانی و نیاز به درمان نگهدارنده ازجمله معیارهای کلیدی در تعیین موفقیت واقعی مداخلات درمانی محسوب می‌شوند.^{۲۳،۲۴} ارزیابی

جهانی پزشکی (Physician Global Assessment [PGA]) و میزان رضایت بیمار (Patient Satisfaction [PS]) ازجمله شاخص‌های رایج در مطالعات بالینی ملاسما محسوب می‌شوند. شاخص PGA براساس قضاوت بالینی پزشک درباره میزان بهبود ضایعات، با در نظر گرفتن عواملی نظیر کاهش شدت رنگدانه، یکنواختی پوست و وسعت درگیری تعیین می‌شود، درحالی که PS بازتاب‌دهنده برداشت ذهنی بیمار از اثربخشی درمان و بهبود ظاهری پوست است.^{۲۱،۲۴} اگرچه این شاخص‌ها ماهیت ذهنی دارند؛ اما به دلیل ارتباط مستقیم با تجربه واقعی بیمار و تصمیم‌گیری‌های درمانی، از اهمیت بالینی بالایی برخوردارند. مطالعات نشان داده‌اند که ارزیابی‌های مبتنی بر بیمار، به‌ویژه رضایت از درمان، همبستگی قابل‌توجهی با بهبود کیفیت زندگی و پیامدهای روانی - اجتماعی دارند، حتی در مواردی که تغییرات عینی رنگدانه محدود باشد.^{۲۵} بنابراین، ترکیب شاخص‌های ذهنی مانند PGA و PS با معیارهای عینی نظیر MASI و ابزارهای اندازه‌گیری رنگدانه، رویکردی جامع و چندبعدی برای ارزیابی اثربخشی درمان در ملاسما فراهم می‌آورد.

در مجموع، استفاده هم‌زمان از شاخص‌های بالینی و عینی برای ارزیابی اثربخشی درمان ملاسما ضروری است. ناهمگونی معیارها و زمان‌های پیگیری در

منجر به تشدید قابل‌توجه ضایعات شوند. این پدیده بیانگر بیش‌فعالی و افزایش حساسیت واحد اپیدرمی - ملانینی است که در آن تعامل بین ملانوسیت‌ها و کراتینوسیت‌ها دچار اختلال عملکردی شده و به افزایش تولید و انتقال ملانین منجر می‌شود.^{۱۹،۲۰}

درمان ملاسما با استفاده از انواع لیزر

شاخص‌ها و معیارهای ارزیابی اثربخشی درمان ملاسما

ارزیابی اثربخشی درمان در ملاسما براساس مجموعه‌ای از شاخص‌های بالینی، ابزارهای عینی اندازه‌گیری رنگدانه و معیارهای گزارش‌شده توسط بیمار انجام می‌شود. شاخص ناحیه و شدت ملاسما یکی از پرکاربردترین معیارهای ارزیابی در مطالعات بالینی ملاسما است یکی از پرکاربردترین شاخص‌های بالینی، شاخص شدت و سطح ملاسما (Melasma Area and Severity Index [MASI]) است که وسعت درگیری، شدت تیرگی و یکنواختی رنگدانه را در نواحی مختلف صورت ارزیابی می‌کند. نسخه اصلاح‌شده این شاخص (mMASI) به‌دلیل سادگی و تکرارپذیری بالاتر، در مطالعات بالینی اخیر بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.^{۲۱-۱۹،۲۶}

علاوه بر ارزیابی‌های بالینی، ابزارهای غیرتهاجمی اندازه‌گیری رنگدانه نقش مهمی در سنجش عینی پاسخ به درمان دارند. دستگاه‌هایی مانند Mexameter و طیف‌سنجی بازتابی با اندازه‌گیری میزان ملانین و اریتم، امکان پایش کمی تغییرات رنگدانه‌ای را فراهم می‌کنند. همچنین استفاده از تصویربرداری دیجیتال استاندارد شده و آنالیز نرم‌افزاری تصاویر، به‌ویژه در مطالعات کارآزمایی بالینی، دقت ارزیابی را افزایش می‌دهد.^{۲۰،۲۱}

ازسوی دیگر، معیارهای گزارش‌شده توسط بیمار مانند شاخص کیفیت زندگی در ملاسما (Melasma Quality of Life Scale [MELASQoL]) به‌طور گسترده برای بررسی تأثیر درمان بر جنبه‌های

جدول ۱: شاخص‌های متداول مورد استفاده در ارزیابی درمان ملاسما.

شاخص ارزیابی	نوع شاخص	توضیح
MASI	ذهنی/بالینی	ارزیابی وسعت، شدت و یکنواختی ملاسما
mMASI	ذهنی/بالینی	نسخه ساده شده MASI با تکرارپذیری بیشتر
MI	عینی	اندازه گیری کمی ملانین با اسپکتروفوتومتر
EI	عینی	ارزیابی میزان التهاب و اریتم پوستی
PGA	ذهنی	ارزیابی کلی پزشک از شدت بیماری
Patient Satisfaction	ذهنی	میزان رضایت بیمار از درمان

مطالعات مختلف، مقایسه مستقیم نتایج را دشوار کرده و یکی از دلایل تفاوت در گزارش اثربخشی انواع لیزرها محسوب می‌شود. این مسئله در تفسیر نتایج مطالعات لیزر تراپی ملاسما باید همواره مدنظر قرار گیرد.

درمان ملاسما با لیزر Nd:YAG Q-Switched با شدت پایین

لیزر Nd:YAG Q-switched با طول موج ۱۰۶۴ نانومتر و فلوئنس پایین به عنوان یکی از روش‌های پرکاربرد اما چالش برانگیز در درمان ملاسما مطرح است. این طول موج به دلیل نفوذ عمقی تر در پوست و جذب کمتر توسط ملانین اپیدرمال، به ویژه در بیماران با تیپ پوستی فیتزپاتریک III تا V، کاربرد گسترده‌ای یافته است. هدف اصلی این رویکرد، تخریب انتخابی ملانوزوم‌ها با حداقل آسیب حرارتی به اپیدرم و کاهش خطر عوارضی مانند هایپرپیگمنتاسیون پس از التهاب است. مکانیسم اثر این لیزر عمدتاً مبتنی بر پدیده فوتومکانیکی است، به گونه‌ای که پالس‌های کوتاه و پرنرژی Q-switched موجب شکست و خرد شدن ذرات ملانین به اجزای کوچک تر می‌شوند، بدون آن که منجر به تخریب کامل ملانوسیت‌ها شوند. این ذرات

سپس از طریق سیستم فاگوسیتیک، به ویژه توسط ماکروفاژها، حذف می‌گردند. استفاده از فلوئنس پایین با هدف کاهش آسیب التهابی و در نتیجه کاهش خطر بروز هایپرپیگمنتاسیون پس از التهاب توصیه می‌شود. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که تحریک مکرر ملانوسیت‌ها در اثر جلسات متعدد لیزر ممکن است منجر به فعال سازی مجدد مسیرهای ملانوزن، از جمله مسیرهای وابسته به MITF و تیروزیناز شده و در نهایت به عود ملاسما در برخی بیماران بینجامد. این پدیده یکی از دلایل اصلی نتایج متناقض گزارش شده در مطالعات بالینی است. همچنین پدیده هایپرپیگمنتاسیون ریپاند از عوارض بالقوه در استفاده طولانی مدت این روش گزارش شده‌اند.^{۱۹و۲۰}

بر اساس مرورهای سیستماتیک و متآنالیزهای اخیر، پارامترهای مورد استفاده برای لیزر Nd:YAG Q-switched با فلوئنس پایین در مطالعات مختلف ناهمگون گزارش شده‌اند. فلوئنس معمولاً در محدوده ۰/۵-۳/۸ ژول بر سانتی متر مربع، اندازه لکه بین ۱۰-۶ میلی متر و تعداد جلسات درمانی بین ۱-۱۰ جلسه متغیر بوده است؛ اگرچه در اغلب مطالعات، کمتر از ۵ جلسه درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. فاصله بین جلسات نیز غالباً ۱-۲ هفته تعیین شده؛ اما در برخی پروتکل‌ها، به ویژه در درمان‌های ترکیبی، این فاصله تا ۴ هفته افزایش یافته است. این ناهمگونی در پارامترها، یکی از چالش‌های اساسی در مقایسه مستقیم نتایج و ارائه یک پروتکل استاندارد درمانی محسوب می‌شود.^{۲۳}

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که لیزر Nd:YAG Q-switched با فلوئنس پایین می‌تواند منجر به بهبود کوتاه مدت ضایعات ملاسما شود؛ با این حال، پایداری نتایج درمانی به طور قابل توجهی تحت تأثیر پارامترهای لیزر، تیپ پوستی بیماران و میزان پایبندی به مراقبت‌های پس از درمان، به ویژه محافظت در برابر نور، قرار دارد. ناهمگونی قابل توجه در طراحی

درمان، خطر عود و بروز عوارض جانبی را به حداقل برساند^{۱۹و۲۳}.

درمان ملاسما با لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو

لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو در سال‌های اخیر به‌عنوان یکی از رویکردهای نوین در مدیریت ملاسما مطرح شده‌اند. برخلاف لیزرهای Q-switched که عمدتاً بر تخریب مستقیم ملانوزوم‌ها تمرکز دارند، این دسته از لیزرها از طریق ایجاد میکروتونل‌های حرارتی در پوست، فرآیند بازسازی کنترل‌شده اپیدرم و درم را القا می‌کنند و بدین ترتیب موجب کاهش هیپرپیگمانتاسیون می‌شوند. این ویژگی سبب شده است که لیزرهای فراکشنال، به‌ویژه در بیماران مبتلا به ملاسما مقاوم به درمان‌های متداول، مورد توجه قرار گیرند. مکانیسم اثر این لیزرها مبتنی بر ایجاد آسیب حرارتی موضعی و محدود در کسری از سطح پوست است، به‌گونه‌ای که بافت‌های سالم اطراف به‌عنوان منبعی برای تسریع ترمیم عمل می‌کنند. این الگوی آسیب منجر به افزایش بازگشت اپیدرمی، تسریع حذف کراتینوسیت‌های حاوی ملانین و درنهایت کاهش تدریجی رنگدانه در لایه‌های سطحی و عمقی پوست می‌شود. علاوه‌براین، تحریک فیروبلاست‌ها و بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی در درم، از طریق افزایش سنتز کلاژن و بهبود ساختار درمی، می‌تواند نقش غیرمستقیمی در بهبود ملاسما، به‌ویژه در انواع درمال و مختلط، ایفا کند. این اثرات ترمیمی و بازسازی‌کننده، لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو را از لیزرهای صرفاً رنگدانه‌محور متمایز می‌سازد و نشان‌دهنده رویکرد چندبعدی آن‌ها در درمان این اختلال پیچیده رنگدانه‌ای است^{۲۴و۲۵}.

لیزر فراکشنال غیرابلیتیو با طول‌موج ۱۵۵۰ نانومتر به‌عنوان یکی از فناوری‌های مهم در درمان ملاسما، به‌ویژه در موارد مقاوم به درمان، مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات اولیه در این زمینه نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند. در یکی از نخستین

جدول ۲: خلاصه پارامترهای رایج لیزر Nd:YAG Q-Switched با شدت پایین در مطالعات ملاسما^{۲۳}.

پارامتر	دامنه گزارش‌شده
طول موج	۱۰۶۴ نانومتر (گاهی ۵۳۲ نانومتر)
فلوئنس	۳/۸-۵ J/cm ²
اندازه لکه	۱۰-۶ میلی‌متر
تعداد جلسات	۱-۱۰ جلسه
فاصله جلسات	۱-۲ هفته (در برخی تا ۴ هفته)
نوع پوست غالب	نوع پوست II-V

جدول ۳: خلاصه نتایج بالینی لیزر Nd:YAG Q-Switched در درمان ملاسما^{۲۳}.

شاخص	نتایج گزارش‌شده
کاهش MASI/mMAS	معمولاً ۶۰٪-۳۰٪
پایداری نتایج	کاهش در پیگیری ۱۲-۶ ماهه
نرخ عود	متوسط تا بالا
عوارض شایع	اریتم، سوزش، تورم
PIH	گزارش‌شده، به‌ویژه در پوست تیره

مطالعات، تفاوت در پارامترهای درمانی، تنوع در شاخص‌های ارزیابی (مانند MASI و ابزارهای مبتنی بر بیمار) و نیز اختلاف در مدت زمان پیگیری، مقایسه مستقیم اثربخشی این روش را با محدودیت مواجه ساخته است. علاوه‌براین، شواهدی مبنی بر عود مکرر و بروز عوارضی نظیر هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب در برخی بیماران گزارش شده است که تفسیر نتایج را پیچیده‌تر می‌سازد. بر این اساس، بسیاری از مطالعات و مرورهای نظام‌مند توصیه می‌کنند که لیزر Nd:YAG Q-switched با فلوئنس پایین به‌عنوان یک درمان منفرد مورد استفاده قرار نگیرد، بلکه در قالب رویکردهای ترکیبی شامل درمان‌های موضعی (مانند عوامل مهارکننده ملانوزن)، محافظت دقیق در برابر اشعه فرابنفش و برنامه‌های درمان نگهدارنده به‌کار رود. چنین رویکردی می‌تواند ضمن افزایش اثربخشی

گزارش‌ها، پس از ۶-۴ جلسه درمان با این لیزر، ۶ نفر از ۱۰ بیمار زن مبتلا به ملاسما مقاوم، براساس ارزیابی بالینی پزشک بهبود قابل توجهی در محدوده ۱۰۰٪-۷۵٪ را تجربه کردند.^{۲۶} با این حال، پیگیری‌های طولانی‌مدت‌تر کاهش در پایداری این نتایج را نشان داد که بیانگر ماهیت عودکننده بیماری است. در مطالعه‌ای دیگر، لی و همکاران، ۲۵ بیمار مبتلا به ملاسما را تحت درمان با لیزر فراکشنال غیرابلیتیو ۱۵۵۰ نانومتر به صورت ماهانه و طی چهار جلسه قرار دادند. نتایج نشان داد که در پایان دوره درمان، حدود ۶۰٪ بیماران بهبود بالینی قابل قبولی داشتند؛ با این حال، این میزان در پیگیری شش ماهه به ۵۲٪ کاهش یافت که حاکی از عود نسبی ضایعات در بخشی از بیماران است.^{۲۷} در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که اگرچه لیزر فراکشنال غیرابلیتیو ۱۵۵۰ نانومتر می‌تواند بهبود قابل توجهی در کوتاه‌مدت ایجاد کند؛ اما پایداری نتایج در بلندمدت محدود بوده و نیاز به استراتژی‌های درمانی مکمل و نگهدارنده همچنان وجود دارد.^{۲۸،۲۹}

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده، اثربخشی لیزر فراکشنال غیرابلیتیو ۱۵۵۰ نانومتر با درمان موضعی ترکیبی سه‌گانه شامل هیدروکینون (مهارکننده تیروزیناز و کاهش سنتز ملانین)، ترتینوئین (افزایش بازگشت اپیدرمی و بهبود نفوذ دارو) و کورتیکواستروئید (کاهش التهاب و مهار تحریک ملانوسیت‌ها) مقایسه شد. نتایج نشان داد که میزان بهبود بالینی، براساس شاخص‌هایی مانند MASI و ارزیابی پزشک، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال، شاخص‌های گزارش شده توسط بیمار از جمله رضایت از درمان و تمایل به ادامه آن، در گروه تحت درمان با لیزر به طور معنی‌داری بالاتر بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اگرچه لیزر فراکشنال غیرابلیتیو ۱۵۵۰ نانومتر از نظر اثربخشی بالینی برتری مشخصی نسبت به درمان ترکیبی موضعی ندارد؛ اما

می‌تواند از نظر تجربه بیمار، پذیرش درمان و پایداری زینه مطلوب‌تری محسوب شود. در نتیجه، انتخاب روش درمانی باید علاوه بر اثربخشی، با در نظر گرفتن ترجیحات بیمار و ملاحظات کیفیت زندگی انجام گیرد.^{۲۸،۲۹}

لیزر فراکشنال غیرابلیتیو با طول موج ۱۹۲۷ نانومتر به دلیل جذب بالاتر توسط آب و در نتیجه نفوذ سطحی‌تر در اپیدرم، به عنوان یکی از گزینه‌های مؤثر در درمان ملاسماهای عمدتاً اپیدرمال مورد توجه قرار گرفته است. این ویژگی موجب هدف‌گیری انتخابی لایه‌های سطحی پوست و کاهش تجمع ملانین اپیدرمال با حداقل آسیب به درم می‌شود. در مطالعات بالینی، گزارش شده است که حتی پس از یک جلسه درمان با این طول موج، بهبود قابل توجهی در شاخص اصلاح شده شدت ملاسما mMASI مشاهده می‌شود. این بهبود معمولاً با کاهش یکنواختی رنگدانه و بهبود نسبی ظاهر ضایعات همراه است. با این حال، پایداری نتایج و احتمال عود در پیگیری‌های طولانی‌مدت همچنان به عنوان یک چالش مطرح است و نیاز به درمان‌های نگهدارنده و ترکیبی را بر جسته می‌سازد.^{۳۰،۳۱}

لیزر دیودی فراکشنال غیرابلیتیو با طول موج ۶۷۵ نانومتر از جمله فناوری‌های نوین مطرح در درمان ملاسما محسوب می‌شود که با رویکردی دوگانه، هم بر هدف‌گیری ملانین و هم بر تحریک بازسازی بافتی در درم اثر می‌گذارد. این ویژگی می‌تواند آن را به گزینه‌ای بالقوه در درمان اختلالات پیگمانتاسیون، به ویژه در موارد مقاوم، تبدیل کند.^{۳۲،۳۳} در یک کارآزمایی بالینی split-face، اثربخشی و ایمنی این لیزر با لیزر Nd:YAG Q-switched 1064 نانومتر با فلوتنس پایین مقایسه شد. نتایج نشان داد که کاهش شاخص mMASI در سمت تحت درمان با لیزر ۶۷۵ نانومتر به طور معنی‌داری بیشتر از سمت مقابل بود. همچنین، میزان رضایت بیماران در این گروه بالاتر گزارش شد. از نظر ایمنی، بروز عوارض جانبی، به ویژه

جدول ۴: مقایسه لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو در درمان ملاسما.

نوع لیزر	مزایا	محدودیت‌ها
۱۵۵۰ nm	تجربه بالینی بیشتر	عود در پیگیری بلندمدت
۱۹۲۷ nm	اثرگذاری سریع در اپیدرمال	عود نسبی
۶۷۵ nm	اثربخشی بالاتر، ایمنی بهتر	مطالعات محدودتر

هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب PIH، در گروه لیزر ۶۷۵ نانومتر کمتر مشاهده شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که این روش می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده، به‌ویژه در بیماران با تیپ‌های پوستی تیره‌تر، موردتوجه قرار گیرد؛ هرچند برای تأیید قطعی اثربخشی و پایداری نتایج، انجام مطالعات با حجم نمونه بزرگ‌تر و پیگیری طولانی‌مدت ضروری است.^{۳۲}

بررسی مطالعات نشان می‌دهد که لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو می‌توانند بهبود قابل توجهی در ملاسما ایجاد کنند، به‌ویژه در بیمارانی که به درمان‌های موضعی پاسخ مناسبی نداده‌اند. با این حال، نتایج به‌شدت وابسته به نوع لیزر، پارامترهای درمانی و پیگیری‌های بلندمدت است. به‌طور کلی، لیزر دیودی ۶۷۵ نانومتر در مقایسه با سایر لیزرهای فراکشنال و نیز لیزر Nd:YAG Q-Switched، نتایج امیدوارکننده‌تری از نظر اثربخشی و ایمنی نشان داده است؛ هرچند برای تأیید نهایی این یافته‌ها، انجام مطالعات بزرگ‌مقیاس و با پیگیری طولانی‌مدت ضروری است.

علاوه‌بر لیزر Nd:YAG Q-Switched و لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو، انواع دیگری از فناوری‌های لیزری و نوری برای درمان ملاسما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این روش‌ها شامل لیزرهای پالس کوتاه، لیزرهای پیکوثانیه‌ای، لیزرهای رنگدانه‌ای پالسی و سیستم‌های نور پالس شدید هستند. هر یک از این روش‌ها با مکانیسم‌های متفاوتی بر اجزای رنگدانه‌ای یا عروقی پوست اثر می‌گذارند؛ اما نتایج گزارش‌شده درباره

اثربخشی و ایمنی آن‌ها یکسان و همواره مثبت نبوده است. لیزرهای پیکوثانیه‌ای به‌عنوان نسل جدید لیزرهای رنگدانه‌محور، با طول‌موج‌های ۵۳۲، ۷۵۵ و ۱۰۶۴ نانومتر در دسترس هستند و در سال‌های اخیر توجه زیادی در درمان اختلالات پیگمانتاسیون جلب کرده‌اند. تفاوت اصلی این لیزرها با لیزرهای Q-switched در مدت‌زمان بسیار کوتاه‌تر پالس (در حد پیکوثانیه) است که موجب غالب‌شدن مکانیسم فوتوآکوستیک بر فوتوترمال می‌شود. این ویژگی از نظر تئوریک می‌تواند به تخریب مؤثرتر ملانوزوم‌ها با حداقل آسیب حرارتی به بافت‌های اطراف منجر شود.^{۳۴}

با وجود این مزیت‌های فیزیکی، شواهد بالینی موجود درباره اثربخشی لیزرهای پیکوثانیه‌ای در درمان ملاسما هنوز محدود و ناهمگون است. بخش عمده مطالعات انجام‌شده بر کاربرد این فناوری در درمان ضایعات پیگمانته اپیدرمال مانند لنتیگوهای خورشیدی و تتو متمرکز بوده‌اند و داده‌های مستقیم و کافی در زمینه ملاسما، به‌ویژه با پروتکل‌های کم‌انرژی مشابه لیزرهای Q-switched، هنوز در دسترس نیست.^{۳۵} همچنین اگرچه نسخه‌های فراکشنال پیکوثانیه‌ای با هدف تحریک بازسازی درم و بهبود بافت پوست توسعه یافته‌اند؛ اما تاکنون نتایج قطعی و قابل اتکایی درخصوص برتری آن‌ها نسبت به روش‌های استاندارد درمان ملاسما گزارش نشده است. برخی مطالعات اولیه تنها به بهبود کوتاه‌مدت شاخص‌های بالینی اشاره کرده‌اند، بدون آن‌که داده‌های کافی در مورد پایداری پاسخ درمانی ارائه دهند.^{۳۴و۳۵} درنتیجه، با وجود برتری‌های تئوریک در مکانیسم اثر، لیزرهای پیکوثانیه‌ای در حال حاضر نمی‌توانند به‌عنوان درمان استاندارد ملاسما توصیه شوند و کاربرد آن‌ها همچنان نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی با حجم نمونه بزرگ‌تر و پیگیری طولانی‌مدت است.

لیزرهای رنگدانه‌ای پالسی (PDL) با طول‌موج ۵۸۵ نانومتر و لیزرهای برمید مس با طول‌موج‌های ۵۱۱ و

۵۷۸ نانومتر عمدتاً با هدف قراردادن مؤلفه‌های عروقی پوست عمل می‌کنند. فرضیه کاربرد این لیزرها در درمان ملاسما بر نقش احتمالی تغییرات عروقی و افزایش بیان فاکتورهای مانند VEGF در پاتوژنز این بیماری استوار است، به گونه‌ای که ناهنجاری‌های عروقی می‌توانند در تشدید و پایداری ضایعات پیگمانته نقش داشته باشند.^{۳۶}

برخی مطالعات اولیه نشان داده‌اند که استفاده از لیزرهای عروقی، به تنهایی یا در ترکیب با درمان‌های موضعی، می‌تواند منجر به بهبود نسبی ملاسما شود. برای مثال، در مطالعات مقایسه‌ای بین IPL و PDL، کاهش شاخص mMASI در هر دو گروه مشاهده شده و نقش احتمالی مسیرهای مرتبط با فاکتور رشد VEGF در پاسخ درمانی مطرح شده است.^{۳۶،۳۷}

با این حال، شواهد موجود محدود و ناهمگون هستند و به‌ویژه در بیماران با تیپ‌های پوستی تیره‌تر، خطر بروز هایپرپیگمنتاسیون پس از التهاب قابل توجه گزارش شده است. در برخی مطالعات، بروز PIH در حدود ۵۰٪-۴۰٪ بیماران گزارش شده که استفاده بالینی از این روش را محدود می‌سازد.^{۳۷}

مطالعات پیگیری نیز نشان داده‌اند که اگرچه ممکن است بهبود کوتاه‌مدت در شدت رنگدانه مشاهده شود؛ اما اثربخشی پایدار و قابل توجهی برای لیزرهای عروقی در درمان ملاسما تأیید نشده است. در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که هدف‌گیری صرف جزء عروقی، به تنهایی رویکرد درمانی مؤثری برای ملاسما محسوب نمی‌شود و باید در قالب درمان‌های ترکیبی مورد بررسی قرار گیرد.^{۳۸،۳۹}

سیستم‌های نور پالسی شدید (IPL) برخلاف لیزرهای تک‌طول‌موج، از طیف وسیعی از طول‌موج‌ها در محدوده تقریباً ۵۰۰-۱۲۰۰ نانومتر استفاده می‌کنند و به عنوان یک منبع نور غیرهمدوس و غیرلیزری طبقه‌بندی می‌شوند. این سیستم‌ها با بهره‌گیری از فیلترهای نوری، امکان هدف‌گیری انتخابی

کروموفورهای مانند ملانین و هموگلوبین را فراهم می‌سازند. طول‌موج‌های فیلترشده در محدوده حدود ۵۹۰-۵۱۵ نانومتر بیشترین جذب را توسط هموگلوبین دارند و می‌توانند به‌طور هم‌زمان بر مؤلفه‌های رنگدانه‌ای و عروقی پوست اثر بگذارند.^{۴۰،۴۱} این ویژگی موجب شده است که IPL به عنوان یک گزینه درمانی کمکی در ملاسما، به‌ویژه در بیمارانی که به درمان‌های موضعی پاسخ ناکافی داشته‌اند، مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که IPL می‌تواند منجر به کاهش قابل توجه شاخص MASI در بیماران مبتلا به ملاسما اپیدرمال شود. در برخی مطالعات، بیش از ۷۰٪ بیماران پس از چهار جلسه درمان، بهبود بالینی بیش از ۵۰٪ را تجربه کرده و کاهش معنی‌داری در نمرات MASI گزارش شده است.^{۳۹،۴۲} با این حال، اثربخشی IPL در انواع مختلط و درمال ملاسما محدودتر بوده و نرخ عود بیماری در پیگیری‌های طولانی‌مدت قابل توجه گزارش شده است، به‌ویژه در صورت عدم تداوم درمان‌های نگهدارنده موضعی. علاوه بر این، در بیماران با تیپ‌های پوستی تیره‌تر (فیتزپاتریک IV-VI)، خطر بروز هایپرپیگمنتاسیون پس از التهاب (PIH) و تغییرات دیسکرومیک افزایش می‌یابد از این رو، کاربرد این روش عمدتاً در تیپ‌های پوستی روشن‌تر (I-III) توصیه می‌شود.^{۳۹،۴۲}

بررسی مجموع مطالعات نشان می‌دهد که اگرچه فناوری‌های جدید مانند لیزرهای پیکوثانیه‌ای و سیستم‌های IPL از نظر تئوریک پتانسیل درمان ملاسما را دارند؛ اما شواهد بالینی موجود هنوز آن‌ها را به عنوان گزینه‌های درمانی خط اول یا مستقل تأیید نمی‌کند. در مقایسه با لیزر Nd:YAG Q-Switched و به‌ویژه لیزرهای فراکشنال غیرابلیتیو، این روش‌ها یا با اثربخشی محدودتر یا با خطر بالاتر عوارض جانبی همراه هستند. به‌طور کلی، نتایج نشان می‌دهد که ملاسما بیماری است که به درمان‌های تک‌روش پاسخ پایدار نمی‌دهد و انتخاب روش لیزری باید براساس نوع ملاسما،

جدول ۵: خلاصه اثربخشی و محدودیت‌های روش‌های لیزری و نوری دیگر در درمان ملاسما.

روش درمانی	مکانیسم غالب	اثربخشی گزارش شده	محدودیت‌ها
لیزر پیکوثانیه‌ای	فوتوآکوستیک	شواهد ناکافی	کمبود مطالعات بالینی
PDL و برمید مس	عروقی	محدود و ناپایدار	PIH بالا در پوست تیره
IPL	ترکیبی (ملانین/عروقی)	متوسط در اپیدرمال	عود، محدودیت در پوست تیره

تیپ پوستی بیمار و امکان اجرای درمان‌های نگهدارنده انجام گیرد. این موضوع اهمیت رویکرد فردمحور و ترکیبی در درمان ملاسما را برجسته می‌سازد.

چالش‌های درمان ملاسما و جایگاه لیزر تراپی

لیزر تراپی در درمان ملاسما براساس اصل فوتوترمولیز انتخابی استوار است؛ به این معنا که انرژی نوری در طول موج‌های مشخص به‌طور ترجیحی توسط کروموفور هدف، به‌ویژه ملانین، جذب شده و موجب تخریب یا کاهش تجمع رنگدانه‌ها می‌گردد، درحالی که آسیب به بافت‌های اطراف به حداقل می‌رسد.^{۴۳} علاوه بر این، برخی انواع لیزر با اثرگذاری بر مؤلفه‌های عروقی یا از طریق تحریک بازسازی اپیدرمی و درم، می‌توانند در بهبود بالینی ملاسما نقش داشته باشند.^{۴۴} با وجود این مزایا، کاربرد لیزر در درمان ملاسما با چالش‌های قابل توجهی همراه است. بروز PIH به‌ویژه در بیماران با تیپ‌های پوستی تیره‌تر، احتمال عود بیماری پس از قطع درمان و ناهمگونی نتایج گزارش شده در مطالعات

مختلف از مهم‌ترین محدودیت‌های این روش محسوب می‌شوند در نتیجه، اثربخشی و ایمنی انواع مختلف لیزر در ملاسما در قالب مرورهای سیستماتیک، متآنالیزها و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفته و همچنان نیازمند شواهد قوی‌تر و پروتکل‌های استانداردسازی شده است.^{۳۹،۴۴}

بحث

با توجه به تنوع روش‌های لیزری مورد استفاده در درمان ملاسما و تفاوت نتایج گزارش شده در مطالعات مختلف، تحلیل و جمع‌بندی یافته‌های موجود از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بررسی مطالعات نشان می‌دهد که اکثر لیزرهای مورد استفاده در درمان ملاسما قادر به ایجاد درجاتی از بهبود بالینی هستند؛ اما میزان و پایداری این بهبود در بین روش‌های مختلف متفاوت است. در بسیاری از مطالعات، لیزر Nd:YAG با فلونس پایین به‌عنوان یکی از مؤثرترین روش‌ها در کاهش شدت ملاسما معرفی شده است. کاهش شاخص‌های بالینی مانند MASI و بهبود ظاهر ضایعات پوستی در اغلب این مطالعات گزارش شده است.^{۹،۲۷،۴۵}

در مقابل، لیزرهای فرکشنال و پیکوثانیه‌ای نیز در برخی مطالعات نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان ملاسما نشان داده‌اند، با این حال این شواهد عمدتاً محدود به زیرگروه‌های خاص بیماران یا پروتکل‌های درمان ترکیبی بوده است. به‌طور کلی، اثربخشی لیزرها در ملاسما به عوامل متعددی از جمله انتخاب صحیح پارامترهای درمانی، نوع طول‌موج، تعداد جلسات و

جدول ۶: مقایسه روش‌های لیزری مورد استفاده در درمان ملاسما.

روش درمانی	اثربخشی کوتاه‌مدت	پایداری نتایج	خطر PIH	مناسب برای ...
Nd:YAG Q-Switched (Low Fluence)	متوسط تا خوب	پایین	متوسط تا بالا	کنترل موقت
فراکشنال غیرابلیتیو ۱۵۵۰ nm	خوب	متوسط	متوسط	ملاسما مقاوم
فراکشنال غیرابلیتیو ۱۹۲۷ nm	خوب (اپیدرمال)	متوسط	متوسط	ملاسما اپیدرمال
فراکشنال دیودی ۶۷۵ nm	خوب تا بسیار خوب	بالا تر	پایین تر	پوست تیره
PDL / برمید مس	محدود	پایین	بالا	موارد خاص
IPL	متوسط	پایین	متوسط تا بالا	پوست روشن

ویژگی‌های فردی بیمار مانند تیپ پوستی و شدت بیماری وابسته است. ایمنی یکی از ملاحظات کلیدی در استفاده از لیزرها برای درمان ملاسما، به‌ویژه در بیماران با تیپ‌های پوستی تیره‌تر (III-VI)، محسوب می‌شود. براساس مطالعات مرور شده، شایع‌ترین عوارض جانبی شامل اریتم گذرا، احساس سوزش خفیف و التهاب موقت بوده است که اغلب بدون نیاز به مداخله خاصی به‌طور خودبه‌خود برطرف می‌شوند. در برخی موارد، بروز PIH به‌ویژه در لیزرهای فرکشنال و تکنیک‌های تهاجمی‌تر، به‌عنوان یکی از عوارض مهم گزارش شده است. در مقابل، لیزر Nd:YAG Q-switched با فلوئنس پایین به دلیل ایجاد حداقل آسیب حرارتی و اثر فوتومکانیکی کنترل شده، با میزان کمتری از PIH همراه بوده و از نظر ایمنی در تیپ‌های پوستی تیره‌تر، گزینه مناسب‌تری محسوب می‌شود، هرچند نیاز به انتخاب دقیق پارامترهای درمانی همچنان ضروری است.^{۶۱،۶۲}

یکی از چالش‌های اساسی در درمان ملاسما، عدم پایداری نتایج درمانی و احتمال بالای عود ضایعات است. شواهد متعدد نشان داده‌اند که اگرچه روش‌های مبتنی بر لیزر می‌توانند در کوتاه‌مدت منجر به بهبود قابل توجه شاخص‌های بالینی ملاسما شوند؛ اما در صورت عدم رعایت مراقبت‌های پس از درمان، به‌ویژه محافظت مستمر در برابر اشعه فرابنفش، احتمال بازگشت پیگمانتاسیون همچنان بالا است.^{۶۳} پیگیری نشان می‌دهند که پاسخ درمانی حاصل از لیزرها غالباً در فاز کوتاه‌مدت رضایت‌بخش است؛ اما در دوره‌های پیگیری بلندمدت، درجانی از عود یا بازگشت تدریجی رنگدانه مشاهده می‌شود. این موضوع بیانگر آن است که لیزرها بیشتر نقش کنترل‌کننده و بهبود ظاهری دارند تا درمان قطعی بیماری که ماهیت مزمن و عودکننده ملاسما را نیز منعکس می‌کند.^{۶۴،۶۵} در این راستا، مطالعات متعددی بر اهمیت

رویکردهای درمانی ترکیبی تأکید کرده‌اند. ترکیب لیزر با درمان‌های موضعی شامل مهارکننده‌های ملانوزن (مانند هیدروکینون، ترتینوئین و عوامل ضدالتهاب) و همچنین استفاده منظم از ضدآفتاب‌های وسیع‌الطیف، در مقایسه با درمان منفرد، با بهبود پایداری نتایج و کاهش نرخ عود همراه بوده است. این رویکرد به‌ویژه در بیماران مبتلا به ملاسما مقاوم یا عودکننده توصیه می‌شود و به‌عنوان یک استراتژی درمانی مبتنی بر شواهد در نظر گرفته می‌شود.^{۳۹،۴۶}

در مجموع، تحلیل مطالعات مروری نشان می‌دهد که لیزرها نقش مهمی در درمان ملاسما ایفا می‌کنند، اما انتخاب نوع لیزر و نحوه استفاده از آن باید با دقت و براساس شواهد علمی انجام شود. در میان روش‌های مختلف، لیزر Nd:YAG با فلوئنس پایین به دلیل تعادل مناسب بین اثربخشی و ایمنی، بیشترین حمایت علمی را به خود اختصاص داده است. با این حال، شواهد موجود نشان می‌دهد که بهترین نتایج درمانی زمانی حاصل می‌شود که لیزرها به‌عنوان بخشی از یک برنامه درمانی جامع و فردمحور مورد استفاده قرار گیرند. ملاسما یکی از شایع‌ترین اختلالات پیگمانتاسیون اکتسابی پوست است که به‌دلیل ماهیت مزمن، عودکننده و چندعاملی خود، همواره به‌عنوان یک چالش درمانی در حوزه پوست و زیبایی مطرح بوده است. عوامل متعددی ازجمله تابش اشعه فرابنفش، تغییرات هورمونی، عوامل ژنتیکی، اختلالات عروقی و التهابی در بروز و تشدید این بیماری نقش دارند. پیچیدگی پاتوفیزیولوژی ملاسما سبب شده است که دستیابی به یک روش درمانی قطعی و پایدار دشوار باشد و اغلب بیماران به درمان‌های طولانی‌مدت و ترکیبی نیاز داشته باشند.

براساس مرور مطالعات انجام‌شده نتیجه می‌گیریم لیزرها به‌عنوان یکی از روش‌های نوین و مکمل در درمان ملاسما مورد توجه قرار گرفته‌اند. نتایج پژوهش‌های مختلف نشان می‌دهد که استفاده از

لیزرها می‌تواند منجر به کاهش شدت ضایعات پیگمانته و بهبود ظاهر پوست در بیماران مبتلا به ملاسما شود. با این حال، میزان اثربخشی و پایداری نتایج درمانی به نوع لیزر، پارامترهای مورد استفاده، تیپ پوستی بیمار و رعایت مراقبت‌های پس از درمان وابسته است.

مطالعات مروری نشان می‌دهند که در میان انواع مختلف لیزرها، لیزر Nd:YAG با فلونس پایین به دلیل نفوذ عمقی مناسب، جذب کمتر توسط ملانین اپیدرمال و ایجاد حداقل آسیب حرارتی، ایمنی و اثربخشی مطلوب‌تری دارد و به‌ویژه در بیماران با تیپ پوستی تیره، گزینه‌ای مناسب‌تر محسوب می‌شود. در مقابل، لیزرهای فرکشنال و ابلاتیو اگرچه در برخی موارد موجب بهبود ملاسما شده‌اند؛ اما به دلیل افزایش خطر التهاب پوستی و هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب، نیازمند انتخاب دقیق بیمار و احتیاط بیشتری هستند. همچنین، لیزرهای پیکوسکند به‌عنوان فناوری‌های جدید، نتایج امیدوارکننده‌ای را در برخی مطالعات نشان داده‌اند، هرچند شواهد علمی موجود درباره آن‌ها هنوز محدود است.

یکی از نکات مهمی که در اغلب مطالعات مورد

تأکید قرار گرفته، ماهیت عودکننده ملاسما است. شواهد نشان می‌دهد که اگرچه لیزرها می‌توانند موجب بهبود قابل توجه ضایعات شوند؛ اما بدون رعایت اصول مراقبتی، به‌ویژه محافظت مناسب در برابر نور خورشید، احتمال بازگشت بیماری وجود دارد از این‌رو، بسیاری از پژوهشگران بر این باورند که لیزر نباید به‌عنوان درمان قطعی ملاسما در نظر گرفته شود، بلکه باید به‌عنوان بخشی از یک رویکرد درمانی جامع و چندوجهی مورد استفاده قرار گیرد.

در مجموع، نتایج این مطالعه مروری نشان می‌دهد که لیزرها نقش مهمی در مدیریت و کنترل ملاسما ایفا می‌کنند و می‌توانند به‌عنوان یک گزینه درمانی مؤثر در کنار درمان‌های موضعی و اقدامات پیشگیرانه مورد استفاده قرار گیرند. انتخاب صحیح نوع لیزر، تنظیم مناسب پارامترهای درمانی و آگاهی بیمار از ماهیت مزمن بیماری، از عوامل کلیدی در دستیابی به نتایج مطلوب و کاهش عوارض جانبی محسوب می‌شوند. انجام مطالعات گسترده‌تر و با طراحی دقیق‌تر می‌تواند به درک بهتر نقش لیزرها و بهینه‌سازی پروتکل‌های درمانی ملاسما در آینده کمک کند.

References

1. Joseph S, Olugbara OO. Preprocessing effects on performance of skin lesion saliency segmentation. *Diagnostics* 2022; 12.
2. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: An indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17: 1063-72.
3. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. *JDNA* 2011; 3: 203-13.
4. McLafferty E, Hendry C, Farley A. The integumentary system: Anatomy, physiology and function of skin. *Nurs Stand* 2012; 27: 35.
5. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. *A Bras Dermatol* 2014; 89: 771-82.
6. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanom Res* 2018; 31:461-65.
7. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Brit J Dermatol* 2003; 149: 572-77.

8. Almasi Ghale R, Nasimi M, Alidoost S, et al. Quality of life in patients with melasma. *Dermatol Pract Concept* 2025;15: 4601.
9. Kim EH, Kim YC, Lee ES, et al. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007; 46:111-6.
10. Abdalla MA. Melasma clinical features, diagnosis, epidemiology and etiology: An update review. *Siriraj Med J* 2021; 73: 841–50.
11. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Ind J Dermatol* 2009; 54: 303-09.
12. Zhang J, Wang T, Li Z, et. al. Hormonal crosstalk in melasma: Unraveling the dual roles of estrogen and progesterone in melanogenesis. *Int J Mol Sci* 2025; 26:10856.
13. Chen Y, Vellaichamy G, Schneider SL, et al. Exposure factors in the occurrence and development of melasma. *Exp Ther Med*. 2024; 27: 131.
14. Gan C, Rodrigues M. An update on new and existing treatments for the management of melasma. *Am J Clin Dermatol* 2024; 25: 717-33.
15. Ghasemiyeh P, Fazlinejad R, Kiafar MR, et. al. Different therapeutic approaches in melasma: Advances and limitations. *Front Pharmacol*. 2024; 15:1337282.
16. Liu W, Chen Q, Xia Y. New mechanistic insights of melasma. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2023; 16: 429-42.
17. Wang LJ, Pang YB, Li WQ, et.al. Global research trends on melasma: A bibliometric and visualized study from 2014 to 2023. *Front. Pharmacol* 2024; 15:1421499.
18. Chatterjee M, Vasudevan B. Recent advances in melasma. *Pigment Int* 2014; 1: 2, 70-80.
19. Katsamba A, Antoniou Ch. Melasma classification and treatment. *J Europ Acad Dermatol and Venereol* 1995; 4.
20. González B, Alejandra J, Andrea E M T. Melasma: A guide of management. *Int J of Med Sci Clin Res Stud* 2023; 3: 28-30.
21. Pandya AG, Hynan LS, 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: 78-83.
22. 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: 572-77.
23. Lee YS, Lee YJ, Lee JM, et. al. The low-fluence q-switched Nd: Yag laser treatment for melasma: a systematic review. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58: 936.
24. Wanitphakdeedecha R, Keoprasom N, Eimpunth S, et. al. The efficacy in melasma treatment using a 1410 nm fractional photothermolysis laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 293-97
25. Han HJ, Kim JC, Park YJ, et al. Targeting the dermis for melasma maintenance treatment. *Sci Rep* 2024; 14, 949.
26. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: A pilot study. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1645-50.
27. Lee MC, Lin YF, Hu S, et. al. A split-face study: Comparison of picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd: YAG laser in the treatment of melasma in Asians. *Las Med Sci* 2018; 33: 1733-38.
28. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 689-97.
29. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA, et.al. Non-ablative 1,550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face study. *Las Surg Med* 2010; 42: 607-12.

30. Nark-Kyoung R, Treatment of melasma using a novel 1927 nm fractional thulium laser: A retrospective analysis of 68 korean patients. *Med Las* 2017; 6: 10-16.
31. Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA. Fractional laser skin resurfacing. *J Drugs Dermatol* 2012; 11:1274-87.
32. Bassiony HM, Obaid ZM, Ibrahim SM, et.al. Fractional non ablative 675 nm diode laser versus low fluence high frequency Q- switched 1064 nm Nd: YAG laser in the treatment of melasma: A comparative split face trial. *Las Med Sci* 2025; 40: 434.
33. Mahmoud Attia IS, Lotfy EM, Fusco I, et.al. A 675 nm laser in the treatment of facial melasma in dark skin types. *Photobiomodul Photomed Las Surg* 2025; 43: 3.
34. Nguyen L, Schneider SW, Herberger K. Picosecond lasers in dermatology. *Dermatol (Heidelb)* 2023; 74: 440-47.
35. Hong JK, Shin SH, Park SJ, et.al. A prospective, split-face study comparing 1,064-nm picosecond Nd: YAG laser toning with 1,064-nm Q-switched Nd: YAG laser toning in the treatment of melasma. *J Dermatol Treat* 2022; 33: 2547-53.
36. Hassan AM, Elfar NN, Rizk OM, et al. Pulsed dye laser versus intense pulsed light in melasma: A split-face comparative study. *J Dermatol Treat* 2018; 29: 725-32.
37. Geddes ER, Stout AB, Friedman PM. Retrospective analysis of the treatment of melasma lesions exhibiting increased vascularity with the 595-nm pulsed dye laser combined with the 1927-nm fractional low-powered diode laser. *Las Surg Med* 2017; 49: 20-26.
38. Vachiramon V, Sirithanabadeekul P, Sahawatwong S. Low-fluence Q-switched Nd: YAG 1064-nm laser and intense pulsed light for the treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1339-46.
39. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3: 11-20.
40. Grigorenko BL, Nemukhin AV, Polyakov IV, et. al. First-principles characterization of the energy landscape and optical spectra of green fluorescent protein along the A→I→B proton transfer route. *J Am Chem Soc* 2013; 135: 11541-49.
41. Almér LO, Wollmer P, Jonson B, et. al. Insulin inhalation with absorption enhancer at meal-times results in almost normal postprandial insulin profiles. *Clin Physiol Funct Imag* 2002; 22: 218-21.
42. Flores-Rodriguez N, Kenwright DA, Chung PH, et. al. ESCRT-0 marks an APPL1-independent transit route for EGFR between the cell surface and the EEA1-positive early endosome. *J Cell Sci* 2015;128: 755-67.
43. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524-47.
44. Roux P, Cohen J, Lascoux-Combe C, et. Al. cANRS-CO13-HEPAVIH study group. Determinants of the underreporting of alcohol consumption by HIV/HCV co-infected patients during face-to-face medical interviews: the role of the physician. *Drug Alcohol Depend* 2011;116: 228-32.
45. Na SY, Cho S, Lee JH. Intense pulsed light and low-fluence q-switched Nd: YAg laser treatment in melasma patients. *Ann Dermatol* 2012; 24: 267-73.
46. Kania B, Lolis M, Goldberg D. Melasma management: A comprehensive review of treatment strategies including BTX-A. *J Cosm Dermatol* 2025; 24: 2, e16669.

Efficacy of laser therapy in the management of melasma and skin hyperpigmentation: a descriptive review

Hassan Mohsen, MSc¹
Elaheh Nahvifard, PhD¹
Armin Nazemi Zadeh, MSc²
Afshan Shirkavand, PhD^{2*}
Leila Ataei Fashtami, MD²

1. Department of Physics, School of Basic Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran
2. Department of Photodynamic, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran
3. Department of Regenerative Medicine, Stem Cell Institute, Royan Institute, Tehran, Iran

Received: Dec 06, 2025
Accepted: Jan 30, 2026
Pages: 277-292

Corresponding Author:
Afshan Shirkavand

No.17, Nazari St, Aboureihan St, Enqelab
Aven, Tehran, Iran
Email: shirkavand@acecr.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Melasma is one of the most common disorders. It is an acquired skin pigmentation that occurs especially in sun-exposed areas, mainly on the face. The chronic, recurrent nature and multifactorial pathophysiology of this disease make its treatment associated with significant challenges. In recent years, lasers have been considered as new and complementary methods in the treatment of melasma, but the results reported in different studies have been variable.

The aim of this study is to review the studies conducted on the role of various lasers in the treatment of melasma and compare their effectiveness, safety and limitations. This study was conducted as a review and published articles on the use of various lasers including Nd: YAG, fractional lasers, picosecond lasers, pulsed-dye lasers (PDL) and intense pulsed light sources (IPL) were examined. The findings of the studies were analyzed and compared descriptively.

The results of the review of studies showed that lasers can reduce the severity of melasma and improve the appearance of skin lesions, but the degree of effectiveness and durability of results depends on the type of laser, treatment parameters, patient skin type and compliance with post-treatment care. Among the various methods, the low-fluence Nd: YAG laser has shown the most scientific evidence in terms of the balance between effectiveness and safety. However, the risk of recurrence and complications such as post-inflammatory hyperpigmentation remain important challenges for laser treatment of melasma.

Overall, the available evidence suggests that lasers have an effective role in the management of melasma, but the best results are achieved when these methods are used as part of a comprehensive and combined treatment approach, along with topical treatments and appropriate sun protection.

Keywords: melasma, hyperpigmentation, skin, laser therapy, fractional, ablative