

## اثربخشی عصاره‌ی شیرین بیان در درمان ملاسما: کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و دارای گروه شاهد

**زمینه و هدف:** ملاسما یک اختلال رنگ‌دانه‌ای شایع و اکتسابی است که با ایجاد ضایعات هیپرپیگمانته در نواحی در معرض آفتاب، به‌خصوص در ناحیه‌ی صورت می‌گردد. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی اثربخشی کرم ۴٪ عصاره‌ی شیرین بیان تهیه‌شده با فناوری نانو با دارونما در مبتلایان به ملاسما انجام شد.

**روش اجرا:** این کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده، دوسوکور و دارای گروه شاهد دارونما، روی ۴۴ بیمار زن مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان آموزشی درمانی افضل‌پور کرمان که تشخیص بالینی ملاسما برای آن‌ها داده شده بود، انجام گرفت. شاخص تغییریافته وسعت و شدت ملاسما (Modified Melasma Area and Severity Index [MMASI]) در هر گروه در شروع درمان و هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ تعیین و اثربخشی مداخلات در چهار گروه پاسخ کامل، پاسخ قابل توجه، پاسخ نسبی و عدم پاسخ طبقه‌بندی شد.

**یافته‌ها:** چهل بیمار زن مبتلا به ملاسما وارد مطالعه شدند و درمان را تا پایان ادامه دادند. میانگین و انحراف معیار (MMASI) در گروه مداخله از  $(11.03 \pm 2.7)$  به  $(1.41 \pm 0.6)$  و در گروه کنترل از  $(11.25 \pm 2.9)$  به  $(2.37 \pm 1.2)$  در پایان هفته‌ی دوازدهم کاهش یافت ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** عصاره‌ی شیرین بیان می‌تواند به‌عنوان یک عامل روشن‌کننده‌ی پوست با حداقل اثرات ناخواسته در درمان بیماری ملاسما مورد استفاده قرار گیرد. حامل‌های میکرو/نانوذرات لیپیدی جامد با ارائه‌ی خواص منحصربه‌فرد از جمله اندازه‌ی کوچک، سطح تماس بیشتر، بارگیری حجم زیادی از دارو و فعل و انفعال بهتر در واکنش‌های دارویی عملکرد دارو را بهبود بخشند.

**کلیدواژه‌ها:** ملاسما، عصاره‌ی شیرین بیان، کارآزمایی بالینی، نانوذرات لیپیدی جامد

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۹/۲۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۲۸

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۵، دوره‌ی ۷ (۱): ۹-۱

دکتر سیمین شمسی میمندی<sup>۱،۲</sup>  
دکتر سیاوش محمدزاده شانه‌ساز<sup>۱،۲</sup>  
دکتر مهدی انصاری دوگاهه<sup>۳</sup>  
دکتر یونس جهانی<sup>۴</sup>

۱. مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز جلدی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲. گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳. مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۴. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر سیاوش محمدزاده شانه‌ساز

کرمان، بیمارستان افضل‌پور، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز جلدی  
پست الکترونیک:

mdsiavash@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

که با ایجاد ملاسما مرتبط است، قرارگرفتن در معرض نور خورشید می‌باشد<sup>۳</sup>. ازجمله سایر عوامل مرتبط با ایجاد ملاسما می‌توان به قرارگرفتن در معرض پرتوهای فرابنفش، هورمون‌های دوره‌ی بارداری، مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری، اختلالات غدد نظیر اختلال عملکرد غده‌ی تیروئید، سابقه‌ی خانوادگی ملاسما، مصرف محصولات آرایشی و مصرف داروهای ضدسرع و فتوتوکسیک اشاره کرد<sup>۳-۶</sup>.

تعداد، میزان ذخیره‌ی ملانین و محل سلول‌های ملانیزه‌شده به همراه عوامل دیگری چون میزان هموگلوبین، رنگ پوست را تعیین می‌نمایند<sup>۱،۲</sup>. ملاسما بیماری شایع و اکتسابی است که با پچ‌های قرینه‌ی هیپرپیگمانته با حاشیه‌های نامنظم مشخص شده و در بیشتر موارد در صورت رخ می‌دهد. از مهم‌ترین عاملی

مطالعات بالینی و تجربی اثرات درمانی در زمینه‌ی اختلالات دستگاه تنفسی، گوارشی<sup>۱۰</sup> و پوستی، خواص ضدالتهابی، ضدویروسی<sup>۱۱،۱۲</sup>، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدان، ضدسرطانی و همچنین تقویت سیستم ایمنی برای این گیاه مشخص شده است. جنبه‌های روانی و اجتماعی بیماری ملاسما تقریباً همیشه سلامت عمومی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اثر آشکاری بر کیفیت زندگی مبتلایان داشته و همچنین خودپنداری فرد و اعتماد به نفس بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد<sup>۱۳</sup>. با توجه به رویش طبیعی گیاه شیرین بیان در پهنه‌ی وسیعی از کشور ایران، کم‌عارضه بودن آن و یافته‌های موفقیت‌آمیز در استفاده از این عصاره، این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی کرم ۴٪ عصاره‌ی این گیاه که با بهره‌گیری از فناوری نانوذرات لیپیدی جامد تهیه شده بود با دارونما در مبتلایان به ملاسما طراحی و انجام شد. براساس دانسته‌های پژوهشگران تا پیش از این مطالعه، پژوهشی با این فرمولاسیون در داخل و خارج از کشور انجام نشده است.

## روش اجرا

مطالعه‌ی حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، دوسوکور و دارای گروه شاهد دارونما، روی ۴۴ بیمار زن مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان آموزشی درمانی افضل‌پور کرمان با تشخیص بالینی ملاسما انجام گرفت. توالی تصادفی‌سازی بیماران با استفاده از شماره‌های تصادفی تولیدشده توسط کامپیوتر و نسخه‌ی ۱۵ نرم‌افزار Mini-tab انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از تشخیص بالینی ملاسما، جنسیت مؤنث، سن بین ۲۰ تا ۴۰ سال و عدم استفاده از هر نوع درمان برای ملاسما در شش ماه پیش از آغاز مطالعه. معیارهای واردنشدن به مطالعه شامل بارداری، شیردهی، سابقه‌ی حساسیت به گیاه شیرین بیان، درمان با داروهای ضدبارداری خوراکی هنگام انجام مطالعه و مصرف دارو به علت بیماری‌های دیگر بود.

علاوه بر فرآورده‌های ضدآفتاب که جزء جدایی‌ناپذیر درمان ملاسما هستند، برای درمان این بیماری روش‌های درمانی مختلفی توصیه شده است که از میان آن‌ها می‌توان به ترکیبات کاهش‌دهنده‌ی تولید ملانین، پیلینگ شیمیایی (اسید گلیکولیک و اسید سالیسیلیک)، درمان با لیزر (به‌طور مثال لیزر اربیوم فرکشنال با طول موج ۱۵۵۰ نانومتر و لیزر Q-switched ruby) و درم‌برشن اشاره کرد.

از داروهای مورد استفاده می‌توان هیدروکینون (hydroquinon) را نام برد که به‌عنوان درمان استاندارد انواع مختلف هیپرپیگمانتاسیون پوستی در ایالات متحده آمریکا و بسیاری از کشورهای دیگر به‌کار می‌رود. عوارض گزارش شده به‌دنبال مصرف این دارو شامل تحریک پوستی، درماتیت تماسی، سمیت دارو برای ملانوسیت‌ها، دپیگمانتاسیون پوست و exogenous ochronosis می‌باشند که عموماً در افراد سیاه‌پوست و به‌دنبال مصرف طولانی‌مدت آن بروز می‌کند<sup>۷</sup>. با توجه به این عوارض، یافتن داروهای جایگزین که اثربخشی مشابه هیدروکینون را دارا بوده ولی از عوارض کمتری برخوردار باشد اهمیت پیدا می‌کند. از جمله‌ی این ترکیبات می‌توان به اسید آزلائیک، اسید کوجیک، آربوتین و رتینوئید موضعی اشاره کرد. از ترکیبات دیگر مؤثر در درمان ملاسما عصاره‌ی شیرین بیان (licorice extracts) می‌باشد<sup>۸</sup>. نام این گیاه Glycyrrhiza از دو بخش glukos (شیرین) و riza (ریشه) تشکیل شده است. ماده‌ی اصلی موجود در ریشه‌ی این گیاه glycyrrhizin می‌باشد که عامل شیرین بودن ریشه می‌باشد. مواد دیگر تشکیل‌دهنده عبارتند از قند، نشاسته، آسپارژین و رزین که این مواد خواص ضدالتهابی داشته و همچنین می‌توانند از متابولیسم کورتیزول در بدن جلوگیری نمایند<sup>۹</sup>. ترکیبات دیگری که از نظر دارویی اهمیت دارند عبارتند از فلاونوئیدها (flavonoids) که شامل ترکیباتی هستند که به‌طور عمده در کاهش تولید ملانین و در نتیجه کاهش هیپرپیگمانتاسیون مؤثر می‌باشند. در

برای کم کردن اثرات احتمالی از نرم‌افزار فتوشاپ استفاده و تأثیر دارو با اندازه‌گیری کمی کنتراست رنگ صورت با کاغذهای رنگی استاندارد اندازه‌گیری شد. مقدار (MMASI) در هر گروه براساس فرمول ذکر شده در هنگام شروع درمان و هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ ارزیابی شد. این ارزیابی دارای چهار رتبه بود که عبارت بودند از:

- ♦ بهبودی کامل: کاهش در معیار MMASI بیشتر از ۷۵٪.

- ♦ بهبودی قابل توجه: کاهش در معیار MMASI بین ۵۰٪ تا ۷۵٪.

- ♦ بهبودی نسبی: کاهش در معیار MMASI بین ۲۵٪ تا ۵۰٪.

- ♦ عدم بهبودی: کاهش در معیار MMASI کمتر از ۲۵٪.

از فراوانی، فراوانی نسبی و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (انحراف معیار-میانگین) برای آمار توصیفی و برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون آماری  $t$  یا معادل غیرپارامتری آن یعنی آزمون Mann-Whitney بهره گرفته شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون مربع کای استفاده شد. تفاوت معنی‌دار نیز کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نسخه‌ی ۱۷ نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) انجام گرفت. لازم به ذکر است که تمامی بیماران پیش از ورود به مطالعه و پس از آگاهی کامل از روند انجام آن فرم رضایت‌نامه‌ای را برای همکاری در این مطالعه، تکمیل و امضاء کردند.

### یافته‌ها

چهل و چهار (۴۴) زن مبتلا به ملاسما وارد مطالعه شده که ۴۰ نفر آن‌ها به مدت ۱۲ هفته تا پایان مطالعه به‌طور کامل پیگیری شدند. فرآیند انجام مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. محدوده‌ی سنی بیماران بین ۲۰ سال تا ۴۰ سال و متوسط سن

عصاره‌گیری به روش ماسراسیون و با استفاده از متانول ۸۰٪ (Merck) انجام شد. پس از ۲۴ ساعت عمل ماسراسیون مخلوط حاصل صاف و با دستگاه تغلیظ شد. مایع حاصل کاملاً خشک و تا زمان استفاده در یخچال نگهداری شد. کرم شیرین‌بیان به‌صورت ۴٪ و براساس فناوری نانوذرات لیپیدی جامد در مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ساخته شد. کرم تهیه‌شده در ظروف ۳۰ گرمی در اختیار بیماران مبتلا به ملاسما قرار گرفت. دارونمای به‌کاررفته در این طرح نیز با رنگ، ترکیبات و وزن یکسان (در ظروف ۳۰ گرمی) به‌صورت کرم ساخته شد.

به یک گروه از بیماران کرم ۴٪ تهیه‌شده از عصاره‌ی شیرین‌بیان و به گروه دیگر کرم دارونما به‌صورت مالیدن لایه‌ی نازکی از آن در موضع روزی دو مرتبه (صبح و شب) تجویز شد. مصرف ضدآفتاب نیز به بیماران توصیه شد<sup>۱۴</sup>. بیماران و ارزیابان نسبت به مداخله‌ی انجام‌شده ناآگاه (blind) بودند.

جهت ارزیابی شدت ملاسما از شاخص Modified Melasma Area and Severity Index (MMASI) استفاده شد. این شاخص براساس سطح درگیری (A) و کدورت (D) ضایعات در نواحی پیشانی (F)، گونه‌ی راست (Rm)، گونه‌ی چپ (Lm) و چانه (C) محاسبه می‌شود و بین صفر تا ۲۴ برحسب شدت ضایعات تغییر می‌کند که نمره‌ی بالاتر دال بر شدت بیشتر ضایعات می‌باشد<sup>۱۴</sup>.

$MMASI = 0.3 A (f) D (f) + 0.3 A (Lm) D (Lm) + 0.3 A (Rm) D (Rm) + 0.1 A (C) D (C)$   
وسعت منطقه‌ی درگیر براساس درجه‌بندی بین ۰-۶ تعیین شد که ۰٪ (۰)، ۱٪ تا ۹٪ (۱)، ۱۰٪ تا ۲۹٪ (۲)، ۳۰٪ تا ۴۹٪ (۳)، ۵۰٪ تا ۶۹٪ (۴)، ۷۰٪ تا ۸۹٪ (۵) و ۹۰٪ تا ۱۰۰٪ (۶). شدت تیرگی براساس درجه‌بندی ۰-۴ تعیین می‌گردید که (۰) به معنی پوست طبیعی، (۱) تیرگی بسیار کم، (۲) تیرگی کم، (۳) تیرگی قابل ملاحظه و (۴) تیرگی شدید است.

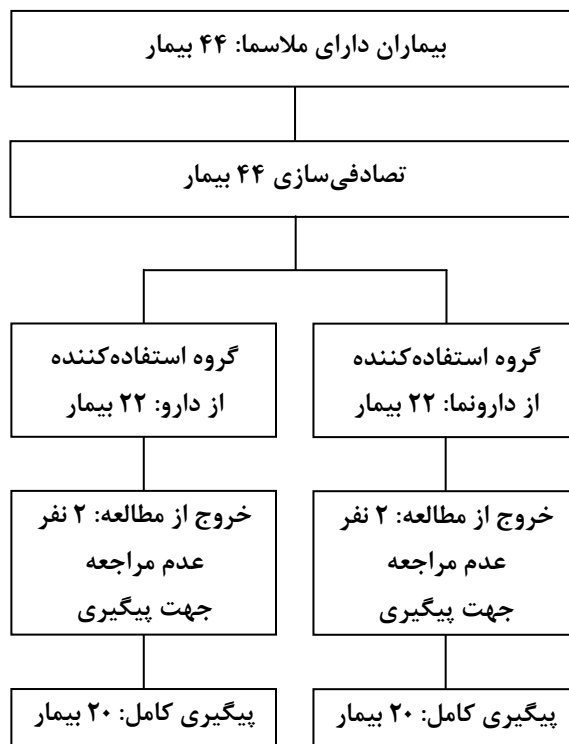
جدول ۱: مقایسه‌ی خصوصیات دموگرافیک بیماران مبتلا به ملاسما در دو گروه

P	گروه شاهد (N=۲۰)	گروه مداخله (N=۲۰)
*.۰۶۵۸	۲۵٫۸±۱۱٫۲	۲۷٫۶±۱۱٫۳ <sup>a</sup>
	سن (سال)	
	تیپ پوستی براساس طبقه‌بندی Fitzpatrick (b)	
†.۰۷۹	۲ (۱۰٪)	۳ (۱۵٪)
	تیپ ۲	
	۶ (۳۰٪)	۷ (۳۵٪)
	تیپ ۳	
	۱۲ (۶۰٪)	۱۰ (۵۰٪)
	تیپ ۴	
	محل ضایعات <sup>b</sup>	
†.۰۴۹	۱۳ (۶۵٪)	۱۵ (۷۵٪)
	Centrofacial	
	۷ (۳۵٪)	۵ (۲۵٪)
	Malar	
.۰۰۶۳۱**	۲۷٫۲±۴٫۲	۳۰٫۴±۷٫۳ <sup>a</sup>
	مدت زمان ابتلا به ملاسما (ماه)	
†.۰۹۹	۲٫۰۵±۰٫۶۰	۲٫۰۵±۰٫۶۰
	تعداد ضایعات <sup>a</sup>	
	نوع ملاسما <sup>b</sup>	
†.۰۱۰	۱۰ (۵۰٪)	۱۵ (۷۵٪)
	اپی‌درمال	
	۱۰ (۵۰٪)	۵ (۲۵٪)
	درمال	
	وضعیت تأهل <sup>b</sup>	
†.۰۱۱	۱۲ (۶۰٪)	۱۳ (۶۵٪)
	متأهل	
	۸ (۴۰٪)	۴ (۲۰٪)
	مجرد	
	۰ (۰٪)	۳ (۱۵٪)
	مطلقه	
	وضعیت اشتغال <sup>b</sup>	
†.۰۰۶	۸ (۴۰٪)	۱۴ (۷۰٪)
	شاغل	
	۱۲ (۶۰٪)	۶ (۳۰٪)
	خانه‌دار / بیکار	
	میزان تحصیلات <sup>b</sup>	
†.۰۸۰	۲ (۱۰٪)	۳ (۱۵٪)
	کم‌سواد	
	۳ (۱۵٪)	۲ (۱۰٪)
	زیر دیپلم	
	۵ (۲۵٪)	۳ (۱۵٪)
	دیپلم	
	۱۰ (۵۰٪)	۱۲ (۶۰٪)
	دانشگاهی	

a = انحراف معیار ± میانگین، b = فراوانی (درصد فراوانی)

\*Independent t-test, †Mann-Whitney U, \*\*مربع کای

بهبودی قابل توجه و ۴ بیمار (۲۰٪) بهبودی کامل داشتند و در هفته‌ی دوازدهم (پایان مطالعه) ۳ بیمار (۱۵٪) بهبودی نسبی، ۹ بیمار (۴۵٪) بهبودی قابل توجه و ۸ بیمار (۴۰٪) بهبودی کامل داشتند. در گروه شاهد در هفته‌ی چهارم ۱۳ بیمار (۶۵٪) عدم بهبودی، ۳ بیمار (۱۵٪) بهبودی نسبی، ۳ بیمار



شکل ۱: فلوجارت انجام مطالعه

(میانگین ± انحراف معیار) بیماران برابر ۲۶٫۷ ± ۱۱ سال بود. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران در جدول شماره‌ی ۱ نمایش داده شده است. تعداد کل ضایعات ۸۲ ضایعه بود که از میان ۴۱ ضایعه (۵۰٪) در گروه مداخله شامل هفت ضایعه (۱۷٪) درمال و ۳۴ ضایعه (۸۳٪) اپی‌درمال و ۴۱ ضایعه (۵۰٪) در گروه شاهد، شامل ۱۹ ضایعه (۴۶٪) درمال و ۲۲ ضایعه (۵۳٫۷٪) اپی‌درمال بودند. در جدول شماره‌ی ۲ مقایسه‌ی میزان (MMASI) نشان‌دهنده‌ی عدم وجود تفاوت معنی‌دار تا هفته‌ی چهارم بین دو گروه مداخله و کنترل بوده ( $P=۰٫۱۵$ ) ولی در هفته‌های بعد این اختلاف معنی‌دار گردیده است و مقدار  $P$  به ترتیب به ۰٫۰۲ در هفته‌ی هشتم و ۰٫۰۰۱ در هفته‌ی دوازدهم رسید.

در گروه مداخله در هفته‌ی چهارم ۱۰ بیمار (۵۰٪) عدم بهبودی، ۴ بیمار (۲۰٪) بهبودی نسبی، ۴ بیمار (۲۰٪) بهبودی قابل توجه و ۲ بیمار (۱۰٪) بهبودی کامل داشتند؛ در هفته‌ی هشتم ۲ بیمار (۱۰٪) عدم بهبودی، ۸ بیمار (۴۰٪) بهبودی نسبی، ۶ بیمار (۳۰٪)

قطع قرص‌های پیشگیری از بارداری، استفاده‌نکردن از فرآورده‌های آرایشی حاوی عطر و اسانس و داروهای فوتوتوکسیک و محافظت در برابر اشعه‌ی پرتوفرابنفش با استفاده از ضدآفتاب‌هایی که محافظت در برابر طیف وسیع اشعه‌های UVA و UVB را فراهم می‌کنند.<sup>۱۸</sup> این قضیه اهمیت ضدآفتاب‌های وسیع‌الطیف (SPF>۳۵) در درمان ملاسما را مشخص می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ترکیبات خاص یا فلاونوئیدهای ریشه‌ی شیرین‌بیان مثل glabrene و soliquiritigenin دارای اثر مهاری تیروزیناز بوده، بنابراین می‌توانند به‌عنوان عوامل روشن‌کننده‌ی پوست استفاده شوند.<sup>۱۹</sup> liquiritin ترکیب فلاونوئیدی می‌باشد که در عصاره‌ی شیرین‌بیان یافت می‌شود و به‌صورت کرم ۲٪ در دسترس است. این فرآورده با دو مکانیسم مختلف می‌تواند سبب دپیگمانتاسیون شود: از طریق پخش کردن ملانین و زدودن ملانین از درم و پاک‌کردن لک‌های اپیدرم.<sup>۲۰</sup> مطالعه‌ی Fujita و همکاران مؤید تأثیر مثبت این دارو در کاهش التهاب و ضایعات التهابی ناشی از اشعه‌ی فرابنفش بوده است.<sup>۲۱</sup> مطالعه‌ی Yokota و همکاران روی سلول‌های ملانوم موش و پوست خوکچه هندی انجام شد، نشان داد که گلابریدین - از ترکیبات فلاونوئیدی موجود در ریشه‌ی شیرین‌بیان - از طریق مهار تولید آنیون‌های سوپراکسید و مهار فعالیت سیکلواکسیژناز قادر به پیشگیری و مهار اریتم و جلوگیری از ازدیاد پیگمانتاسیون ناشی از UVB در پوست خوکچه‌ی هندی بوده است.<sup>۲۲</sup> این مطالعه هم‌چنین مهار ملانوزن از طریق مهار فعالیت تیروزیناز در سلول‌های ملانوم موش نشان داد. در کارآزمایی بالینی انجام‌شده توسط Amer و همکاران، استفاده از کرم liquiritin و مقایسه‌ی آن با دارونما در مبتلایان به ملاسما نشان‌دهنده‌ی بهبود پیگمانتاسیون و تیرگی پوست به میزان خوب و عالی در ۸۰٪ بیماران مورد مطالعه بود.<sup>۲۰</sup> مطوریان‌پور و همکاران، کاهش قابل توجه پیگمانتاسیون (از ۱۰/۵۹±۶/۱۰ به

جدول ۲: مقایسه‌ی میزان MMASI بین دو گروه مبتلا به ملاسما

P	MMASI Score		
	گروه شاهد	گروه مداخله	
۰/۸۰	۱۱/۲۵±۲/۹	۱۱/۰۳±۲/۷	شروع درمان
۰/۱۵	۱۲/۹۵±۵/۳	۱۲/۸۸±۵/۱	هفته‌ی چهارم
۰/۰۲	۶/۳۴±۲/۷	۴/۳۵±۲/۵	هفته‌ی هشتم
۰/۰۰۱	۲/۳۷±۱/۲	۱/۴۱±۰/۶	هفته‌ی دوازدهم

(۱۵٪) بهبودی قابل توجه و ۱ بیمار (۵٪) بهبودی کامل داشتند؛ در هفته‌ی هشتم ۱۱ بیمار (۵۵٪) عدم بهبودی، ۴ بیمار (۲۰٪) بهبودی نسبی، ۳ بیمار (۱۵٪) بهبودی قابل توجه و ۲ بیمار (۱۰٪) بهبودی کامل داشتند و در هفته‌ی دوازدهم (پایان مطالعه) ۶ بیمار (۳۰٪) عدم بهبودی، ۶ بیمار (۳۰٪) بهبودی نسبی، ۴ بیمار (۲۰٪) بهبودی قابل توجه و ۴ بیمار (۲۰٪) بهبودی کامل داشتند. هیچ عارضه‌ی جانبی بین دو گروه مشاهده نشد. هم‌چنین بیماران به مدت سه ماه مورد پیگیری قرار گرفتند که سه بیمار با بهبودی نسبی و یک بیمار با بهبودی قابل توجه در گروه مداخله و چهار بیمار با بهبودی نسبی در گروه دچار عود ضایعه شدند که تحت درمان‌های رایج و استاندارد قرار گرفتند.

## بحث

با توجه به ماهیت مقاوم و عودکننده‌ی بیماری، درمان ملاسما در بیشتر موارد دشوار است. اهداف درمانی عبارتند از پیشگیری یا کاهش شدت موارد عود، کاهش نواحی درگیر، بهبود مواردی که بر روی زیبایی تأثیرگذارند و کاستن از زمان موردنیاز برای پاک‌شدن ضایعات. همه‌ی این موارد باید با کمترین عوارض جانبی ممکن حاصل شوند.<sup>۱۶</sup> اصول درمان شامل محافظت در برابر پرتوفرابنفش، مهار فعالیت ملانوسیت‌ها، ساخت ملانین و تخریب و زدودن گرانول‌های حاوی ملانین می‌باشد.<sup>۱۷</sup> توصیه‌های کلی که در برطرف‌شدن ضایعات کمک می‌کنند عبارتند از

قیاس باشد. علاوه بر آن روش درمانی این مطالعه فاقد عوارض گزارش شده به دنبال مصرف هیدروکینون می‌باشد. از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان به دوره‌ی پیگیری کوتاه مدت، عدم دسترسی به reflectance spectroscopy جهت تعیین دقیق میزان تیرگی پوست و فاصله‌ی زمانی کم بین مراجعات که باعث شد تعدادی از بیماران تمایلی به همکاری در مطالعه نشان ندهند، اشاره کرد.

پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری با استفاده از روش ارزیابی عینی (objective) با استفاده از دستگاه reflectance spectroscopy و هم‌چنین، پژوهش‌هایی جهت تعیین غلظت مناسب عصاره‌ی شیرین بیان در درمان ملاسما با غلظت‌های متفاوت این ماده و در مقایسه با دارونما یا هیدروکینون به‌عنوان درمان استاندارد بیماری انجام گردند. انجام مطالعه با حجم نمونه‌ی بزرگتر نیز برای ارزیابی اثربخشی این فرآورده‌ی دارویی جدید در درمان ملاسما توصیه می‌شود.

از آنجایی که ملاسما در نواحی از بدن که در معرض تابش نور خورشید قرار دارند - به‌ویژه در صورت - رخ می‌دهد مشخصاً بر ظاهر مبتلایان تأثیر می‌گذارد. جنبه‌های روانی و اجتماعی این بیماری تقریباً همیشه سلامت عمومی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اثر آشکاری بر کیفیت زندگی آن‌ها دارد. بنابراین درمان ملاسما از اهمیت برخوردار است. نظر به رویش طبیعی گیاه شیرین بیان در پهنه‌ی وسیعی از سرزمین ایران و با توجه به یافته‌های موفقیت‌آمیز در استفاده از عصاره‌ی شیرین بیان، این گیاه می‌تواند به‌عنوان یک عامل روشن‌کننده‌ی پوست با حداقل اثرات ناخواسته در درمان بیماری ملاسما مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به اثرات ضدالتهابی عصاره‌ی شیرین بیان، این ترکیب می‌تواند برای درمان ملاسما در پوست‌های حساس و تحریک‌شده نیز استفاده شود. کاربرد حامل‌های میکرو/نانوذرات لیپیدی جامد با ارائه‌ی خواص منحصر به فرد از جمله اندازه‌ی کوچک،

۲/۱۷±۲/۵۹ در پایان هشت هفته) با استفاده از کرم عصاره‌ی شیرین بیان ۴٪ را نشان داد ولی اثربخشی کرم هیدروکینون ۴٪ در درمان ملاسما به‌طور قابل توجهی بیشتر گزارش شد (کاهش از ۱۰/۸۱±۶/۳۴ به ۱/۵۵±۱/۶۳ در پایان هشت هفته). به هر روی نتایج مطالعه‌ی مطوربان پور و همکاران با نتایج مطالعه‌ی حاضر که نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار میزان (MMASI) پس از دوازده هفته در گروه مداخله (از ۱۱/۰۳±۲/۷۷ به ۱/۴۱±۰/۶) بوده است مطابقت دارد.<sup>۲۳</sup> طوسی و همکاران نشان دادند استفاده از سرم روشن‌کننده‌ی محتوی عصاره‌ی شیرین بیان در مقایسه با دارونما در بیماران دچار ملاسما با کاهش قابل توجه پیگمانتاسیون (از ۱۷/۰۶±۴/۳۰ به ۲/۱۸±۰/۹۵ در پایان دوازده هفته) همراه بود و بهبود پیگمانتاسیون و تیرگی پوست به میزان قابل توجه در ۶۴/۷٪ بیماران مشاهده شد.<sup>۱۳</sup> در مطالعه‌ی حاضر در ۴۵٪ بیماران بهبود قابل توجه پیگمانتاسیون و تیرگی پوست رخ داده بود که علت کاهش درصد بهبودی قابل توجه نسبت به مطالعه‌ی قبل می‌تواند به‌دلیل کم‌بودن غلظت ماده‌ی مؤثره‌ی در عصاره‌ی تولیدی یا نیاز به درمان‌های با غلظت بالاتر یا استفاده‌نکردن از سایر ترکیبات روشن‌کننده‌ی موجود در سرم نظیر ویتامین C، اسیدهای آلفا هیدروکسی (AHA)، جلبک دریایی *Ascophyllum nodosum* در فرآورده‌ی تولیدی بوده باشد. نانوذرات لیپیدی جامد با ارائه‌ی خواص منحصر به فرد از جمله اندازه‌ی کوچک، سطح تماس بیشتر، بارگیری حجم زیادی از دارو و فعل و انفعال بهتر در واکنش‌های دارویی از نظر بهبود عملکرد دارو مورد توجه قرار دارند<sup>۲۴ و ۲۵</sup>. براساس یافته‌های این مطالعه نتایج حاصل از روش درمانی کرم عصاره‌ی شیرین بیان تولیدشده با فناوری نانوذرات لیپیدی جامد ممکن است با درمان هیدروکینون که به‌عنوان درمان استاندارد انواع مختلف هیپرپیگمانتاسیون پوستی در آمریکا و بسیاری از کشورهای دیگر به‌کار می‌رود، قابل

این مطالعه IRCT2016040316016N2 می‌باشد. فرآورده‌ی نهایی این مطالعه (کرم نانوذرات لیپیدی جامد حاوی عصاره‌ی شیرین‌بیان) با تأیید استعلام از ستاد ویژه‌ی توسعه‌ی فناوری نانو معاونت علمی و فناوری با شماره‌ی ثبت ۸۸۴۶۹ و طبقه‌بندی بین‌المللی B82B;A45D;B82Y به‌نام آقای دکتر سیاوش محمدزاده شانه‌ساز و آقای دکتر مهدی انصاری دوگانه در اداره‌ی کل مالکیت صنعتی ثبت اختراع شده است.

سطح تماس بیشتر، بارگیری حجم زیادی از دارو و فعل و انفعال بهتر در واکنش‌های دارویی از نظر بهبود عملکرد دارو مورد توجه قرار دارد.

### تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۹۳/۳۴۵ و کد اخلاق ۹۳/۲۹۳/کا به تصویب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمان رسیده و با حمایت مالی این معاونت انجام شد. شماره‌ی IRCT

### References

1. Taylor SC. Epidemiology of skin disease in people of color. *Cutis* 2003;71:271-5.
2. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000;18: 91-8.
3. 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: 572-7.
4. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: A review. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 97-102.
5. Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: Insights and perspectives. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 124-9.
6. Damoa AS, Lambert WC, Schwartz RA. Melasma: Insight into a distressing dyschromia. *Aesthet Dermatol* 2006; 8: 1-6.
7. Halder. RM, Richards GM. Management of dyschromias in ethnic skin. *Dermatol Ther* 2004; 17: 151-7.
8. Halder R. M, Richards G. M. Topical agents used in the management of hyperpigmentation. *Skin Therapy Letter* 2004;9(6).
9. Deraelos Z. D. skin lightening preparation and the hydroquinone controversy: *Dermatol Ther* 2007; 20: 308-13.
10. Soma R, Ikeda M, Morise T, et al. Effect of glycyrrhizia on cortisol metabolism in humans. *Endocr Regul* 1994;28:31-4.
11. Utsunomi T, Kobayashi M, Pollard RB, et al. Glycyrrhizin an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal dose of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:551-6.
12. Sekizawa T, Yanagi K, Itomyata Y, Glycyrrhizin increases survival of mice with herpes simplex encephalitis. *Acta Virologica* 2001;45:51-4.
13. Toossi P, Esmaili-Azad M, Saeedi M. Evaluation of licorice efficacy on melasma. *Iran J Dermatol* 2013;16:118-9.
14. Semnani KM, Saeedi M, Shahnava B. [Comparative study on antioxidant property of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) root extract with commercial antioxidant present in 2% hydroquinone cream]. *J of Mazandaran University Med Sci* 2003; 38: 1-13. [Persian]
15. Angsosuworang see S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexanderite laser compared with Q-switched alexanderite laser alone for refractory melasma: Split face design. *Dermatol Surg* 2003; 29: 59-64.

16. Salim A, Rengifo-Pardo M, et al. Melasma. In: Williams HC, Bigby M, Diepgen T, et al. (eds.). Evidence-based dermatology. London: BMJ Books; 2003. pp.553-67.
17. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37:897-903.
18. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:894-9.
19. Nerya O, Vaya J, Musa R, et al. Glabrene and isoliquiritigenin as tyrosinase inhibitors from licorice roots. *J Agric Food Chem* 2003;51:1201-7.
20. Amer M, Meltawi M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000; 39: 299-301.
21. Fujita M, Sakurai T, Yoshida M. Antiinflammatory effect of glycyrrhizinic acid, effect of glycyrrhizinic acid corragenin-induced edema, UV erythema. and skin reaction sensitized with DNCB. *Pharmacometrics* 1980; 19: 481-4.
22. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, et al. The inhibitory effect of glabridin from licorice extract on melanogenesis and inflammation. *Pigment cell Res* 1998; 11: 355-61..
23. Matorian Pour H, Rashidi Pour M, Delfan B, et al. [Efficacy of licorice extracts in the treatment of melasma]. *Yafteh* 2010; 5: 15-23. [Persian].
24. Li H, Zhao X, Ma Y, et al. *J Control Release* 2009;133: 238-244
25. Ekambaram P, Abdul Hasan Sathali A, Priyanka K. Solid lipid nanoparticles: A review. *Sci Revs Chem Commun* 2012; 2:80-102.

## Efficacy of licorice extract in the treatment of melasma: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Simin Shamsi Meymandi, MD<sup>1,2</sup>  
Siavash Mohammadzadeh  
Shanehsaz, MD<sup>1,2</sup>  
Mehdi Ansari Dogaheh, PharmD,  
PhD<sup>3</sup>  
Yunes Jahani, PhD<sup>4</sup>

1. Dermatology and Leishmaniasis Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Pharmaceutics Research Center, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
4. Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

### Corresponding Author:

Siavash Mohammadzadeh Shanehsaz, MD

Dermatology and Cutaneous  
Leishmaniasis Research Center, Afzalipour  
Hospital, Kerman, Iran  
Email: mdsiavash@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Melasma is a common acquired disorder characterized by symmetric, hyperpigmented patches with an irregular outline, occurring most commonly on the face. The goal of this study was to evaluate the efficacy of a cream containing 4% licorice extract with a novel formulation based on solid lipid nanoparticles technology in the treatment of melasma. To the best of our knowledge, it is the first study designed to investigate the efficacy of this novel formulation in the treatment of melasma all over the world.

**Methods:** In this randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, 44 women with clinical diagnosis of melasma referred to the Afzalipour hospital dermatology clinic were randomly allocated into two treatment groups of equal size. All the patients were interviewed and examined every four weeks during the trial and their Modified Melasma Area and Severity Index (MMASI) score were evaluated at 4, 8 and 12 weeks. The efficacy of the interventions were classified in four levels: complete response, significant response, partial response and no response.

**Results:** Forty patients were enrolled in the study. At the end of the study (12 weeks), mean± standard deviation of MMASI score changed from 11.03±2.7 to 1.41±0.6 in the intervention group and from 11.25±2.9 to 2.37±1.2 in the placebo group, respectively ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** Licorice extract can be used as a skin-lightening agent with minimal side effect in the treatment of melasma. Nano/micro solid lipid particles are used as carriers with unique properties like size, surface electrical bar. Moreover, a large amount of the drug might be loaded to increase the efficacy and decrease the adverse events.

**Keywords:** melasma, licorice extract, clinical trial, solid lipid nanoparticles

Received: Nov 25, 2015 Accepted: Jan 18, 2016

Dermatology and Cosmetic 2016; 7 (1): 1-9