

Original Article

Comparison of effects of 5% hydroquinone cream plus non-ablative fractional 1540 erbium YAG laser and 5% hydroquinone cream alone in the treatment of melasma

Mohammad Reza Ranjkesh¹, Sanai Azizifard^{2*}, Hamideh Azimi Alamdari¹, Neda Ghorbani Khosrow Shahi²

¹Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: sanay.azizifard@gmail.com

Received: 8 May 2019 Accepted: 14 Jul 2019 First Published online: 17 April 2021
Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):29-34

Abstract

Background: Melasma is an acquired Hypermelanosis often difficult to treat. In this study, we assessed efficacy and safety of 5% hydroquinone cream plus non-ablative fractional 1540 erbium YAG laser and 5% hydroquinone cream alone in the treatment of melasma

Methods: We selected 40 patients of melasma aged between 18 and 60 years for the study. Group 1 were treated with a cream of 5% hydroquinone and group 2 treated with a solution of hydroquinone 5% plus three sessions of non-ablative fractional 1540 erbium YAG laser at monthly interval. Improvement was assessed by the melasma-area-and-severity-index (MASI) score.

Results: The two groups did not differ significantly in (MASI) score in the first month of treatment ($p = 0/135$), while during the second to fifth months, there were significant differences between the two groups ($p < 0.05$) and (MASI) score was more reduced in the second group. The two groups did not show significant differences in the incidence of complications (erythema, hyperpigmentation, hypopigmentation). ($p = 0/746, 0/158, 0/574, 0/135, 0/135$ respectively, the first month, second month, third month and fourth month)

Conclusion: A combination of hydroquinone and laser therapy had better results in the treatment of melasma. But due to some disagreements about the use of lasers in the treatment of melasma we recommend more studies with larger sample size to be taken to definitely show better therapeutic effect of laser.

Keywords: Melanosis, Lasers, Hydroquinone

How to cite this article: Ranjkesh MR, Azizifard S, Azimi Alamdari H, Ghorbani Khosrow Shahi N. [Comparison of effects of 5% hydroquinone cream plus non-ablative fractional 1540 erbium YAG laser and 5% hydroquinone cream alone in the treatment of melasma]. Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):29-34. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه اثرات کرم هیدروکینون ۵ درصد همراه لیزر نان-ابلیتو فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم YAG و کرم هیدروکینون ۵ درصد به تنهایی در درمان ملاسما

محمد رضا رنجکش^۱، سانای عزیزی فرد^{۲*}، حمیده عظیمی علمداری^۱، ندا قربانی خسرو شاهی^۲

^۱ گروه پوست و مو، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
* نویسنده مسئول؛ ایمیل: sanay.azizifard@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۸/۲/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۲۳ انتشار برخط: ۱۴۰۰/۱/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۳۴-۲۹:(۱)۴۳:۱۴۰۰

چکیده

زمینه: ملاسما یک هیپرملانوزیس اکتسابی با درمان اغلب مشکل است. در این مطالعه اثرات و عوارض درمان ملاسما با کرم هیدروکینون ۵٪ همراه لیزر فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم و کرم هیدروکینون ۵٪ به تنهایی بررسی شده است.
روش کار: ۴۰ بیمار زن ۱۸ تا ۶۰ ساله مبتلا به ملاسما انتخاب و به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند، گروه ۱ با کرم هیدروکینون ۵٪ به تنهایی و گروه ۲ با کرم هیدروکینون ۵٪ همراه لیزر نان-ابلیتو فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم YAG به صورت سه جلسه با فواصل یک ماهه درمان شدند. پیشرفت درمان با شاخص وسعت و شدت ملاسما (MASI Score) ارزیابی شد.
یافته ها: دو گروه از لحاظ شاخص ملاسما (MASI score)، در ماه اول درمان تفاوت معنی دار نداشتند ($p=0/153$) اما طی ماه دوم تا پنجم دو گروه مطالعه تفاوت معنی دار داشتند ($p<0/05$) و شاخص ملاسما در گروه دوم به طور مشخص بیشتر کاهش یافته بود. بروز عوارض در دو گروه یکسان بود و دو گروه از لحاظ بروز عوارض (اریتم، هیپریگمانتاسیون، هیپوپیگمانتاسیون) تفاوت معناداری باهم نداشتند ($0/746$ ، $0/158$ ، $0/574$ ، $0/135$ و $p=0/135$ به ترتیب ماه اول، ماه دوم، ماه سوم و ماه چهارم).
نتیجه گیری: در مطالعه حاضر درمان ترکیبی هیدروکینون همراه با لیزر نتایج بهتری در درمان ملاسما داشت، ولی با توجه به برخی اختلاف نظرها در استفاده از لیزر در درمان ملاسما، انجام مطالعات وسیع تر با تعداد نمونه بیشتر توصیه می شود.

کلید واژه ها: ملانوز، لیزر، هیدروکینون.

نحوه استناد به این مقاله: رنجکش م ر، عزیزی فرد س، عظیمی علمداری ح، قربانی خسرو شاهی ن. مقایسه اثرات کرم هیدروکینون ۵ درصد همراه لیزر نان-ابلیتو فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم YAG و کرم هیدروکینون ۵ درصد به تنهایی در درمان ملاسما. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۳۴-۲۹:(۱)۴۳:۱۴۰۰

حق تالیف برای مولف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر گردیده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

ملاسما یک هیپرملاتوزیس اکتسابی است و در مناطق در معرض نور خورشید بدن رخ می‌دهد (۱). ملاسما در خانم‌ها و در سنین باروری شایع است (۲). اگرچه علت اصلی ملاسما هنوز شناخته نشده ولی به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد این اختلال نقش داشته باشند (۳). از عوامل متعدد مرتبط با ایجاد ملاسما، تماس با نور خورشید بیشترین ارتباط را دارد (۱). اشعه فرابنفش، هورمون‌های دوره بارداری، قرص‌های پیشگیری از بارداری، اختلالات غدد مانند اختلال در غده تیروئید، سابقه خانوادگی ملاسما، محصولات آرایشی و داروهای ضد صرع و فتوتوکسیک از عوامل مرتبط هستند (۵-۱). ملاسما بر اساس معاینه با لامپ وود به چهار نوع بالینی اپیدرمال، درمال، مختلط و نامشخص تقسیم می‌شود (۸). ملاسما به علت آسیب به ظاهر و زیبایی افراد به شکل لک‌های صورت، اغلب مشکلات روحی‌روانی آشکاری مانند افسردگی در بیماران ایجاد می‌کند (۷-۳). درمان ملاسما به علت ماهیت مقاوم و عودکننده آن مشکل است (۸). هیدروکینون متداول‌ترین و موثرترین ماده ضد لک موضعی و یک استاندارد طلایی در درمان ملاسما است (۹، ۸-۱۵). آزلائیک اسید، کوژیک اسید، رتینوئیدها، استروئیدهای موضعی، گلیکولیک اسید، آلفاتوکوفرول و اسیدآسکوریک از داروهای دیگر در درمان ملاسما هستند (۱۴-۱۰). اخیراً لیزر درمانی از درمان‌های موثر در ملاسما مطرح شده است (۱۰). کاربرد لیزر در ملاسما به علت عوارضی مانند هیپرپیگمانتاسیون در افراد با پوست تیره، محدود شده است. اخیراً لیزرهای فراکشنال نان-ابلیتیو ۱۵۵۰ در درمان ملاسما معرفی شده‌اند (۱۶ و ۱۰). اختلافاتی در مورد اثرات لیزر نان-ابلیتیو در درمان ملاسما وجود دارد، طوری که در برخی مقالات موثر بوده است (۱۹-۱۶). در مطالعات قبلی، نتایج مثبتی در ترکیب درمان‌های دیگر با درمان اولیه موضعی برای تسریع در روند بهبودی گزارش شده اما تاکنون در منطقه و در کشور ایران مطالعه‌ای در درمان ترکیبی لیزر در بیماران ملاسمایی با درمان موضعی هیدروکینون را بررسی نکرده است. بنابراین در این مطالعه اثرات هیدروکینون ۵ درصد همراه لیزر نان-ابلیتیو فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم YAG و هیدروکینون ۵ درصد به تنهایی را در درمان ملاسما مقایسه و بررسی کردیم.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۴۰ زن مبتلا به ملاسما مراجعه‌کننده به درمانگاه سرپایی پوست و مو مرکز آموزشی و درمانی سینا انجام شد. پس از گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، بیماران به صورت تصادفی و با نرم افزار Randlist نسخه ۱،۲ به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شده و پس از دادن اطلاعات لازم، یک گروه با کرم هیدروکینون ۵٪ همراه لیزر نان-ابلیتیو فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم YAG و گروه دیگر فقط با کرم هیدروکینون ۵٪ درمان

شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۱۸ تا ۶۰ سال، زنان مبتلا به ملاسما متوسط تا شدید - که با معاینه بالینی و مشاهده گسترده‌گی ضایعات در صورت تعیین شد - بیماران با تیپ پوستی فیتزپاتریک ۲ تا ۴ با ملاسما متوسط تا شدید ($MA SI score > 15$) بیماران با سلامت ذهنی که توانایی دادن اطلاعات در مورد تحقیق داشتند و اعلام رضایت کامل جهت شرکت در مطالعه، بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل درماتیت فعال در محل، خواسته‌ها و انتظارات غیر واقعی از درمان، سابقه مصرف ایزوترتینوئین در ۶ ماه گذشته، حاملگی، سابقه کلونید و شیردهی بود. کرم هیدروکینون ۵ درصد، روزانه یک‌بار برای تمام بیماران به مدت پنج ماه تجویز شد. به تمام بیماران توصیه شد طی درمان و بعد از اتمام جلسات از یک ضدآفتاب با $SPF50+$ استفاده کنند. برای یک گروه ۲۰ نفره سه جلسه درمان، ماهانه یک‌بار در سه ماه اول، درمان با لیزر نان-ابلیتیو فرکشنال ۱۵۴۰ اربیوم YAG با هندپیس ۱۵ میلی‌متر و قطر میکروبیوم ۱۰۰ m و با 4 passes با ۵۰ درصد هم پوشانی با مدت پالس ۱۵ میلی‌ثانیه و انرژی ۱۵ mJ/micro beam و دانسیته نهایی ۳۶۰۰/۴۰۰۰ انجام شد. پیشگیری ضد هرپسی برای بیماران با سابقه هرپس سیمپلکس راجعه با والاسیکلوویر ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، از روز انجام لیزر تا ده روز انجام شد. جلسه اول لیزر درمانی ده روز بعد از شروع مصرف هیدروکینون بود. مصرف مجدد هیدروکینون، چهار روز بعد از انجام لیزر توصیه شد. استفاده از پماد اریترومايسين چشمی و پماد زینک اکساید بعد از لیزر، هر شش ساعت به مدت دو هفته در ناحیه لیزر توصیه شد. روش درمانی گروه دوم مشابه گروه اول بود با این تفاوت که از لیزر استفاده نشد. سپس روند تغییر رنگدانه‌ها از لحاظ مدت زمان بهبودی، درجه رنگ و وسعت رنگدانه طی دوره زمانی ۵ ماهه با ارزیابی بالینی دو متخصص پوست غیردرگیر در مطالعه در فرم مربوطه ثبت شد. شاخص ملاسما (MASI Score) برای بررسی بهبودی بالینی محاسبه شد. اثرات درمانی از لحاظ روند تغییر رنگدانه‌ای (مدت زمان بهبودی، درجه رنگ، وسعت رنگدانه) و عوارض (بدون عارضه، اریتم، هیپرپیگمانتاسیون و هیپوپیگمانتاسیون) پیگیری شد. تمام داده‌های بدست آمده از ۲ گروه در پایان دوره زمانی یاد شده با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل آماری شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل و آزمون طرح اندازه‌گیری مکرر (Repeated Measurement of ANOVA) و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای مجذور استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. در این مطالعه هزینه مالی اضافی بر بیماران تحمیل نشده و تمام بیماران شرکت‌کننده در طرح در مورد بیماری و نحوه درمان و پیگیری اطلاعات کافی دریافت کردند و رضایت‌نامه کتبی از هر بیمار گرفته شد. در

معنی دار نداشتند ($p = 0/153$) اما طی ماه دوم تا پنجم، تفاوت معنی داری نشان دادند ($p < 0/05$).

بحث

پس از پنج ماه درمان و پیگیری مشخص شد که ترکیب هیدروکینون ۵٪ و لیزر فرکشنال اربیوم در درمان ملاسما به جز در ماه اول موثرتر از درمان با هیدروکینون به تنهایی بود ($p < 0/05$). این یافته همسو با نتایج برخی مطالعات (۲۱ و ۲۴) و برخلاف بعضی مطالعات دیگر بود (۲۲). این اختلافات احتمالا به دلیل تعداد کم نمونه های مطالعه باشد. علاوه بر تاثیر بهتر در گروه لیزر، پایداری اثرات درمانی نیز در گروه لیزر بالاتر بود، طوری که شاخص ملاسما در انتهای ماه پنجم با وجود گذشت دو ماه از آخرین جلسه لیزر همچنان به صورت پایدار کاهش یافت که همسو با مطالعه تورلکی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ است که یک ماه بعد از پایان جلسات لیزر کاهش شاخص ملاسما ادامه داشت (۲۱). در مطالعاتی با پیگیری های طولانی تر از مطالعه ما، عود بیماری در تعداد زیادی از بیماران دیده شد و بنابراین پیگیری های حداقل شش ماهه برای قضاوت در مورد عود لازم است (۲۲ و ۲۴). از نظر عوارض دو گروه مطالعه شده تفاوتی باهم نداشتند. عوارض شایع در هر دو گروه اریتم و هیپوپیگمانتاسیون بود و در انتهای ماه پنجم همه موارد با توصیه به استفاده مرتب از ضدآفتاب و پرهیز از قرار گرفتن در آفتاب، از بین رفتند. هیپوپیگمانتاسیون در هیچ گروهی دیده نشد. بنابراین استفاده از لیزر، درمانی ایمن با عوارض قابل کنترل در درمان ملاسما است و در بسیاری از مطالعات نیز ایمن بودن آن تایید شده است (۲۱ و ۲۲).

صورت عدم تمایل، بیماران در هر مرحله می توانستند از مطالعه خارج شوند. تمام اطلاعات بیماران محرمانه بوده و محقق به عهدنامه هلسینکی پایبند است. این مطالعه با شماره IRCT201407089844N3 در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران و با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1396.232 ثبت شده است.

یافته ها

شاخص های دموگرافیک بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. میانگین سنی گروه اول $29/75 \pm 3/58$ و گروه دوم $30/85 \pm 3/528$ سال بود ($p = 0/334$). از نظر شغلی در گروه اول ۱۱ نفر شاغل و ۹ نفر خانه دار و در گروه دوم ۱۰ نفر شاغل و ۱۰ نفر خانه دار بودند ($p = 0/500$). از نظر سابقه حاملگی در هر دو گروه ۱۹ نفر سابقه حاملگی مثبت داشتند. از نظر سابقه مصرف قرص ضدبارداری در گروه اول ۱۱ نفر سابقه مصرف مثبت و ۹ نفر قرص مصرف نکرده بودند و در گروه دوم ۸ نفر سابقه مصرف قرص مثبت و ۱۲ نفر قرص مصرف نکرده بودند ($p = 0/264$). از ۴۰ نفر بیمار، ۲۸ نفر الگو اپیدرمال، ۴ نفر درمال، ۴ نفر مختلط و ۴ نفر نامشخص بودند. دو گروه از نظر الگو ملاسما در لامپ وود همگن بودند ($p > 0/05$). شاخص ملاسما (MASI score) برای گروه اول در بدو مراجعه $5/86 \pm 19/42$ و برای گروه دوم $6/02 \pm 19/45$ محاسبه شد و از این نظر نیز تفاوت معنی داری نداشتند ($0/978$). هر دو گروه از نظر متغیرهای یادشده همگن بودند ($p = 0/05$). دو گروه از لحاظ شاخص MASI، در ماه اول تفاوت

جدول ۱: مقایسه MASI score در ماه های مختلف درمان در دو گروه مطالعه شده

P	گروه دوم	گروه اول	MASI score
0/153	$13/87 \pm 4/94$	$19/34 \pm 5/71$	ماه اول
0/033	$12/01 \pm 4/31$	$15/55 \pm 5/69$	ماه دوم
0/018	$11/45 \pm 3/82$	$15/27 \pm 5/75$	ماه سوم
0/001	$9/8 \pm 2/99$	$15/11 \pm 5/84$	ماه چهارم
0/014	$8/65 \pm 2/51$	$19/3 \pm 11/25$	ماه پنجم

جدول ۲: مقایسه بروز عوارض در افراد دو گروه مطالعه در ماه های مطالعه

عوارض	ماه اول		ماه دوم		ماه سوم		ماه چهارم		ماه پنجم	
	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲
بدون عوارض	۵	۴	۸	۵	۱۵	۱۵	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸
اریتم	۱۳	۱۵	۱۰	۱۵	۴	۵	۲	۰	۲	۰
هیپوپیگمانتاسیون	۲	۱	۲	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۰
هیپوپیگمانتاسیون	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰

بر اساس نتایج جدول ۲، دو گروه مطالعه شده از لحاظ بروز عوارض بررسی شده، تفاوت معناداری باهم نداشتند.

به نظر می‌رسد تاثیر بیشتر درمان با لیزر به علت اثر هم‌افزایی لیزر فرکشنال اربیوم و کرم هیدروکینون باشد. لیزر فرکشنال از طریق ایجاد ستون‌های تخریبی گرمایی موجب تخلیه ترانس اپیدرمال ملانین می‌شود. همچنین لیزر احتمالاً از طریق ایجاد کانال‌ها جذب هیدروکینون را افزایش می‌دهد (۲۳ و ۲۰). هرچند استاندارد طلایی و قدم اول درمان ملاسما همچنان هیدروکینون است و باید به بیماران ضرورت پرهیز از آفتاب را برای افزایش اثرات درمانی آموزش داد، با این همه می‌توان درمان ترکیبی با لیزر فرکشنال اربیوم را به عنوان درمانی ایمن در بیماران با ملاسما مقاوم در نظر گرفت. تعداد کم نمونه، نبود تنظیمات مرجع برای لیزر فرکشنال در درمان ملاسما و عدم پیگیری طولانی‌مدت بیماران (حداقل برای ۱۲ ماه) برای بررسی عود از محدودیت‌های این مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج، درمان ملاسما با هیدروکینون همراه لیزر نان-ابلیتیو فرکشنال اربیوم، پاسخ درمانی بیشتری نسبت به هیدروکینون به تنهایی دارد. همچنین از نظر ایجاد عوارض بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت. بنابراین در درمان ملاسما، ترکیب درمان‌های موضعی همراه لیزر می‌تواند ایمن و موثر باشد.

قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکتر تخصصی پوست خانم دکتر سانای عزیزی فرد در دانشکده پزشکی تبریز است و از تمام افرادی که در انجام این کار تحقیقاتی همکاری کردند، تشکر می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه هزینه مالی اضافی بر بیماران تحمیل نشد و تمام بیماران شرکت‌کننده در طرح، اطلاعات کافی در مورد بیماری و نحوه درمان و پیگیری دریافت کردند و رضایت‌نامه کتبی از هر بیمار گرفته شد. در صورت عدم تمایل، بیماران در هر مرحله می‌توانستند از مطالعه خارج شوند. تمام اطلاعات بیماران محرمانه بوده و محقق به عهدنامه هلسینکی پایبند است. این مطالعه با شماره IRCT201407089844N3 در پایگاه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران و با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1396.232 ثبت شده است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌کند که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مولفان

م. ر. س. ع. ف. و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را عهده داشتند.

منابع مالی

منابع مالی ندارد

References

- Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg*. 2004 Mar-Apr;8(2):97-102. doi: 10.1007/s10227-004-0158-9. Epub 2004 May 4. PMID: 15685388.
- Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: insights and perspectives. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(2):124-9. PMID: 20624364.
- Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):572-7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05419.x. PMID: 14510991.
- Damo AS, Lambert WC, Schwartz RA. Melasma: Insight into a distressing dyschromia. *Aesthet Dermatol* 2006;8:1-6.
- Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol*. 2006 Dec;156 Suppl 1:13-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07591.x. PMID: 17176300.
- Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY, Camacho FT, Shew KR, Bouloc A, et al. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):111-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02371.x. PMID: 16445498.
- Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jul;55(1):59-66. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.049. Epub 2006 May 2. PMID: 16781293.
- Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin*. 2007 Jul;25(3):337-42, viii. doi: 10.1016/j.det.2007.04.006. PMID: 17662899.

9. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 May 1;54(5):S272-81.
10. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Dec 1;55(6):1048-65.
11. Usuki A, Ohashi A, Sato H, Ochiai Y, Ichihashi M, Funasaka Y. The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells. *Experimental dermatology*. 2003 Oct;12:43-50. doi: 10.1034/j.1600-0625.12.s2.7.x
12. Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M. Depigmenting effect of alpha-tocopheryl ferulate on normal human melanocytes. *Pigment Cell Res*. 2000;13 Suppl 8:170-4. doi: 10.1111/j.0893-5785.2000.130830.x. PMID: 11041377.
13. 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 Aug;43(8):604-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02134.x. PMID: 15304189.
14. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD003583. doi: 10.1002/14651858.CD003583.pub2. PMID: 20614435.
15. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis-NewYork*-. 2003 Jul 1;72(1):67-73.
16. Tannous ZS, Astner S. Utilizing fractional resurfacing in the treatment of therapy-resistant melasma. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7(1): 39-43. doi: 10.1080/14764170510037752
17. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2005 Dec;31(12):1645-50. doi: 10.2310/6350.2005.31302. PMID: 16336881.
18. Naito SK. Fractional photothermolysis treatment for resistant melasma in Chinese females. *J Cosmet Laser Ther*. 2007 Sep;9(3):161-3. doi: 10.1080/14764170701418814. PMID: 17763024.
19. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA, Beek JF, van der Veen JP, Nieuweboer-Krobotová L, 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. *Lasers Surg Med*. 2010 Sep;42(7):607-12. doi: 10.1002/lsm.20937. PMID: 20806385.
20. Goldberg DJ, Berlin AL, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg Med*. 2008 Feb;40(2):134-8. doi: 10.1002/lsm.20591. PMID: 18306153.
21. Toulraki A, Galimberti MG, Pellacani G, Bencini PL. Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream. *J Dermatolog Treat*. 2014 Jun;25(3):218-22. doi: 10.3109/09546634.2012.671911. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22385073.
22. Puri N. A study on fractional erbium glass laser therapy versus chemical peeling for the treatment of melasma in female patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013 Jul;6(3):148-51. doi: 10.4103/0974-2077.118410. PMID: 24163531; PMCID: PMC3800289.
23. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012 Apr;5(2):93-103. doi: 10.4103/0974-2077.99436. PMID: 23060704; PMCID: PMC3461803.
24. 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. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01383.x. PMID: 20298254.