

أشيع الأمراض الجلدية: النمش والكلف

نُعمى حسن*، شمس بغداد**، ديانا عثمان***

* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)

** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: baghdadshams4@gmail.com)

*** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: dianaothman26@gmail.com)

المخلص

قد يعاني الجلد من حالات التهابية تحسسية (مثل الأكزيما)، أو مناعية ذاتية (كالصدفية والبهاق)، أو عدوى (فطريات)، أو اضطرابات تكوّن الشعر والدهون (حب الشباب)، أو خلل وعائي عصبي (العد الوردي)، أو فرط تصبغ (النمش والكلف)، وأخيراً الأورام الجلدية (سرطانات الجلد بأنواعها). لكل من هذه الأمراض آليات وأسباب خاصة وإن تداخلت أحياناً بعض العوامل بينها، كما تختلف في الأعراض والمظاهر وفي طرق المعالجة والإنذار.

تم في هذا البحث استعراض أهم الأمراض الجلدية الناجمة عن فرط التصبغ وتفصيل لجوانبها المختلفة وهي النمش والكلف. يظهر النمش منذ الصغر بسبب الوراثة والشمس، تأثيره التجميلي متفاوت ولا خطر منه، وعلاجه تجميلي بالأساس لمن يرغب. أما الكلف فهو مشكلة عنيدة لدى النساء مرتبطة بالحمل أو الهرمونات مع الشمس، علاجه طويل الأمد ويحتاج تضافر الوقاية مع المستحضرات الطبية وربما الإجراءات، مع دعم الحالة النفسية للمريضة.

تمثل الأمراض الجلدية الشائعة عبئاً صحياً وتجملياً على شريحة كبيرة من الناس، ولكن بفهمنا لآلياتها وأسبابها وتطبيقنا للإجراءات العلاجية والوقائية الملائمة، يمكننا بشكل كبير تحسين حياة المرضى وتقليل مضاعفات هذه الأمراض. هذا البحث العلمي المفصل يوفر مرجعاً يمكن البناء عليه لمزيد من الدراسة والتعمق، كما يمكن أن يكون دليلاً توعوياً للأفراد لمعرفة طبيعة هذه الأمراض وكيفية التعامل معها علمياً.

كلمات مفتاحية: النمش، الكلف، فرط التصبغ، الميلانين، الأشعة فوق البنفسجية

Abstract

The skin may suffer from inflammatory, allergic conditions (such as eczema), autoimmune conditions (such as psoriasis and vitiligo), infections (fungi), hair and sebum formation disorders (acne), neurovascular disorders (rosacea), hyperpigmentation (freckles and melasma), and finally skin tumors (skin cancers of various types). Each of these diseases has its own mechanisms and causes, although some factors sometimes overlap. They also differ in symptoms, manifestations, treatment methods, and prognosis.

This study reviews the most important skin diseases resulting from hyperpigmentation and details their various aspects: freckles and melasma. Freckles appear from an early age due to genetics and sun exposure. Their cosmetic effect varies and is harmless, and treatment is primarily cosmetic for those who desire them. Melasma, on the other hand, is a stubborn problem in women related to pregnancy or hormones and sun exposure. Its treatment is long-term and requires a combination of prevention, medical preparations, and possibly procedures, along with support for the patient's psychological state. Common skin diseases pose a significant health and cosmetic burden to a large segment of the population. However, by understanding their mechanisms and causes and implementing appropriate therapeutic and preventive measures, we can significantly improve patients' lives and reduce the complications of these diseases. This detailed scientific research provides a reference that can be built upon for further study and in-depth treatment. It can also serve as an awareness guide for individuals to understand the nature of these diseases and how to treat them scientifically.

Keywords: *Freckles, Melasma, Hyperpigmentation, Melanin, Ultraviolet (UV) radiation*

I. مقدمة

تُعَدُّ الأمراض الجلدية من أكثر المشكلات الصحية شيوعاً وتنوعاً، وتشمل طيفاً واسعاً من الحالات التي تصيب الجلد - وهو أكبر عضو في جسم الإنسان. تتراوح هذه الأمراض بين الحالات الالتهابية المزمنة وحالات العدوى المعدية أو الفطرية وصولاً إلى الاضطرابات الصبغية والأورام الجلدية. سنستعرض في هذا البحث الأكاديمي أبرز الأمراض الجلدية التصبغية وهي: النمش، الكلف. لكل من هذه الأمراض سمات خاصة من حيث الأسباب والأعراض وآليات التطور وسبل التشخيص والعلاج والوقاية، إضافة إلى ما قد تسببه من مضاعفات صحية أو نفسية.

II. النمش

النمش (Freckles) هي بقع بنية أو بنية فاتحة صغيرة تظهر على الجلد نتيجة زيادة تركيز صبغة الميلانين في بقعة محددة من البشرة. النمش بحد ذاته ليس مرضاً بل هو صفة جلدية وراثية شائعة، يظهر خاصة عند ذوي البشرة الفاتحة والشعر الأحمر أو الأشقر. غالباً ما يبرز النمش بعد التعرض لأشعة الشمس وفي أشهر الصيف، ويتلاشى نسبياً في الشتاء. يكثر وجوده على المناطق المعرضة للشمس كوجوه الأطفال والأكتاف وأعلى الظهر. بالرغم من كون النمش حالة حميدة تماماً ولا تتحول لشيء خطير، إلا أننا سنناقشه هنا كمطلب للبحث ولاهتمام الناس بالناحية التجميلية المتعلقة به.

A. الأسباب والآليات

يحدث النمش نتيجة توزع غير متساوٍ للميلانين في الجلد؛ فبدل أن يتوزع الصباغ بسلاسة، يتجمع الميلانين في بقع صغيرة مما يجعلها داكنة أكثر من الجلد المحيط. هناك نوعان من النمش: النمش البسيط (Ephelides) وهو النمط الشائع عند صغار السن الذي نتحدث عنه، والنمش الشمسي أو العدسيات الشمسية (Lentigines) الذي يظهر في أعمار أكبر نتيجة التعرض طويل الأمد للشمس.

B. عوامل النشوء:

- الوراثة: تلعب الجينات دوراً رئيسياً، إذ وُجد ارتباط بين النمش وبين طفرات في جين مستقبل الميلانوكورتين-1 (MC1R) تحديداً. هذا الجين مسؤول عن تنظيم لون الشعر والبشرة، وتؤدي بعض نسخه إلى قابلية لتطوير النمش. لذلك نرى النمش شائعاً في أصحاب الشعر الأحمر (المرتبطين بجين MC1R متغير) وذوي البشرة الفاتحة، لكنه يمكن أن يظهر أيضاً عند ذوي البشرة المتوسطة وحتى الداكنة ولكن بلون بني أغمق.
- أشعة الشمس: التعرض للأشعة فوق البنفسجية يحفز الخلايا الميلانية على إنتاج المزيد من الميلانين. عند ذوي الاستعداد الوراثي، بدلاً من اكتساب سُمرة متجانسة، تتكون بقع النمش الداكنة. أشعة الشمس هي العامل البيئي الأبرز؛ لذلك يظهر النمش في المناطق المعرضة للشمس فقط (كالوجه والأنف والساعدين) ولا يظهر مثلاً في أماكن غير معرضة. كما أنه يزداد عدداً ولوناً مع التعرض الصيفي ويخف شتاءً.
- العمر: النمش البسيط عادة يبدأ بالظهور في الطفولة المبكرة (عمر 2-3 سنوات) ويزداد خلال فترة الطفولة والمراهقة. قد يستمر وجوده أو يخف مع التقدم بالعمر (بعد الثلاثينات قد يقل وضوح النمش، فيما تبدأ في المقابل بالظهور العدسيات الشمسية "البقع العمرية" الأغمق).
- الهرمونات: بخلاف الكلف، لا يلعب العامل الهرموني دوراً واضحاً في النمش. لم يثبت أن الحمل أو حبوب منع الحمل مثلاً تزيد النمش (إنما تزيد الكلف). ومع ذلك، يوجد افتراض أن الأشخاص ذوي التركيبة الجينية للنمش قد تكون بشرتهم أكثر حساسية لبعض التغيرات الهرمونية، لكن هذا ليس عاملاً رئيسياً.
- العوامل النفسية: ليس هناك دليل على أن التوتر أو الحالة النفسية تسبب النمش أو تزيده بشكل مباشر، لأن النمش مرتبط بتوزيع الصباغ وتأثير الشمس بشكل أساسي. إلا أن التوتر قد يدفع البعض للتعرض للشمس دون وقاية كنوع من التفرغ أو

قلة الاهتمام، مما يزيد من ظهور النمش بشكل غير مباشر. أيضاً الحالة النفسية قد تتأثر بوجود النمش من ناحية تقبل المظهر، خاصة لدى المراهقين الذين قد يشعرون بالانزعاج من كثرة النمش على وجوههم رغم أن الآخرين قد يجدونه لطيفاً.

بوجه عام، النمش ليس له دلالة مرضية، بل هو علامة على أن جلد الشخص حساس لأشعة الشمس ويستجيب بفطرت تصبغ موضعي. الأشخاص كثيرو النمش قد يكونون أكثر عرضة لحروق الشمس وبالتالي من المهم أن يحموا بشرتهم لتقليل مخاطر بعيدة المدى (مثل سرطانات الجلد). النمش نفسه لا يتحول لسرطان، ولكنه مؤشر على تعرض شمسي كبير لذا يصنف كعامل خطر غير مباشر.

C. السمات السريرية والتشخيص

النمش عبارة عن بقع مسطحة مستديرة أو بيضوية بقطر 1-3 مم غالباً (قد تكبر قليلاً لكن نادراً تتجاوز 5 مم)، لونها يتراوح من الأصفر الفاتح إلى البني الفاتح أو المتوسط. يعتمد اللون على لون بشرة الشخص وكمية الميلانين. عند التعرض للشمس تزداد قتامةً وعدداً، وفي الشتاء قد تتلاشى قليلاً ولا يعود بعضها ظاهراً تقريباً. ملمس جلد النمش طبيعي تماماً، فهي ليست مرتفعة أو مختلفة في الملمس عن بقية البشرة.

الأماكن المفضلة: الوجه (خاصة الأنف والخدين)، الأكتاف وأعلى الظهر، أعلى الصدر، ظاهر الذراعين. نادراً ما نرى نمشاً على أماكن محمية دوماً من الشمس كالردفين مثلاً. تكون البقع مبعثرة بشكل عشوائي عادة، وقد تتجمع بكثافة في منطقة ما كالأنف.

عند الأطفال، قد يبدو النمش أولاً كنقاط حمراء صغيرة ثم تتحول للبني مع الوقت. يختلف النمش عن الشامات (الوحمات) في أنه مسطح تماماً وبدون نمو شعيرات عادة، وأيضاً يظهر ويختفي تبعاً للشمس بينما الشامات ثابتة عادة. كما أنه يختلف عن البقع الشمسية (Lentigines) التي تظهر في الكبار: النمش أصغر وأكثر تأثراً بالفصول ويتلاشى بعضه، أما العدسية الشمسية فحجمها يمكن أن يكون أكبر ولونها ثابت لا يتغير كثيراً مع أو بدون شمس.

أيضاً يختلف النمش عن الكلف أو فرط التصبغ المرضي بأنه سطحي للغاية (في البشرة فقط) لذا يتغير لونه بسرعة مع تغير الشمس، بينما الكلف يكون أعمق نسبياً وثابت طوال السنة.

III. الكلف

الكلف (Melasma) والمعروف عامياً أحياناً بـ"قناع الحمل" هو اضطراب تصبغي شائع يتصف بظهور بقع أو لطخات بنية أو بنية رمادية على الجلد، خاصة في مناطق الوجه كالجبهة والوجنتين وفوق الشفة العليا والذقن. يصيب الكلف النساء بشكل أساسي (نحو 90% من الحالات) وغالباً في سن الإنجاب، رغم أنه قد يظهر لدى بعض الرجال. تتفاوت شدته، لكنه غالباً ما يكون مشكلة تجميلية مستعصية نظراً لصعوبة علاجه وميوله للانتكاس. يأتي اسم "قناع الحمل" من شيوعه في الحوامل بسبب التغيرات الهرمونية، وإن كان ليس محصوراً بالحمل فقط.

A. الأسباب والآليات

ينتج الكلف عن زيادة نشاط الخلايا الميلانينية في مناطق معينة من الجلد مما يؤدي لإنتاج فائض من الميلانين وترسبه في البشرة (وأحياناً الأدمة). لكنه ليس مجرد "اسمرار شمس"، بل يشمل تأثيرات هرمونية وعوامل وراثية ونسجية. أبرز العوامل المعروفة:

- العوامل الهرمونية: الكلف يرتبط بشدة بالتغيرات الهرمونية، لذا يشاهد كثيراً في الحمل - يظهر لدى 15-50% من النساء الحوامل خاصة في الثلث الثاني والثالث. أيضاً استخدام حبوب منع الحمل الهرمونية أو العلاجات الهرمونية البديلة في سن اليأس قد يحرض ظهوره. تفسير ذلك أن هرمونات الإستروجين والبروجسترون تحفز الخلايا الميلانية على إنتاج مزيد من الميلانين عند التعرض للشمس. بعض النساء يُلاحظ لديهن الكلف مع اضطرابات هرمونية نسائية أخرى أو مشاكل الغدة الدرقية (والتي لها تداخلات مع الإستروجين). لذا يُعتبر الكلف ذا مكُون هرموني قوي، حتى أن الكلف الذي يظهر لدى الرجال ربما يكون مرتبطاً بمستويات هرمونات أنثوية أعلى نسبياً أو حساسية الخلايا لها.
- التعرض للأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي: لا يظهر الكلف عادة دون مساهمة الشمس. الأشعة فوق البنفسجية (سواء من الشمس أو أجهزة التسمير) تحفز الخلايا الميلانية على إنتاج الصباغ، وهي العامل الرئيسي الذي يجعل الكلف يتفاقم صيفاً. حتى الضوء المرئي (كالمنبعث من الشاشات وغيرها) يمكن أن يسبب استمرار التصبغ. لذلك حتى مع توازن الهرمونات، قد يستمر الكلف بسبب التعرض للضوء.
- القابلية الوراثية: حوالي 30-50% من المصابات يذكرن أن أخريات في عائلتهن لديهن الكلف. تم تعريف بعض الجينات التي قد تزيد القابلية. كما أن الكلف أكثر شيوعاً في بعض الأعراق (ذوات البشرة السمراء الخفيفة والآسيويات). إذاً هناك استعداد وراثي يجعل بعض الأشخاص معرضين للكلف عند اجتماع العوامل الأخرى.
- العوامل الالتهابية والنفسية: هناك دراسات تقترح أن الإجهاد النفسي المزمن قد يرفع هرمون الكورتيزول الذي بدوره يمكن أن يساهم في حدوث الكلف. فالإجهاد يخل بتوازن الغدد الصم. بعض الأطباء لاحظوا تأزم الكلف مع حالات توتر شديدة لدى المريضة. أيضاً الحرارة الموضعية (كالمساونا المتكررة) قد تحفز الكلف بآلية مشابهة للشمس (تنشيط الخلايا الصباغية عبر إحداث التهاب طفيف في الجلد).
- الأدوية ومستحضرات التجميل: تطبيق بعض المراهم العطرية أو استخدام الزيوت الأساسية والتعرض للشمس بعدها قد يسبب كلفاً موضعياً (حالة تسمى phytophotodermatitis). أيضاً أدوية مثل مضادات الاختلاج يمكن أن تزيد الحساسية للشمس. لكن بصورة عامة الأدوية ليست سبباً رئيسياً باستثناء الهرمونية كما ذكرنا.

آلية حدوث الكلف هي تفاعل هذه العوامل لإحداث فرط إفراز للميلانين وترسبه في طبقات الجلد. في حالات الكلف البشري، يترسب الميلانين في البشرة (الطبقة السطحية)، بينما في الكلف الأدمى يترسب عميقاً في الأدمة مما يصعب علاجه. الكلف المختلط يحوي ترسبات سطحية وعميقة معاً. الكلف ليس التهابياً بحد ذاته (الجلد ليس أحمر أو متقشر)، بل فقط تصبغ مفرط.

B. السمات السريرية والتشخيص

يظهر الكلف كبقع أو لطخات بنية أو بنية رمادية غير محددة الحواف تماماً (حوافها متموجة لكن واضحة الفصل عن الجلد الطبيعي)، تقع متماثلة على جانبي الوجه. هناك 3 مناطق رئيسية نموذجية لتموضع الكلف:

- النمط المركزي الوجهي (Centrofacial): وهو الأكثر شيوعاً، حيث يغطي الكلف الجبهة والوجنتين والأنف والشفة العليا والذقن. يشكل ما يشبه القناع الممتد على هذه المناطق. كثيراً ما يكون فوق الشفة العليا واضحاً ويسبب مظهر "شارب" مزعج للسيدات.
- النمط الوجني (Malar): يتحدد على عظمتي الخدين والأنف فقط.
- النمط الفك السفلي (Mandibular): يصيب جانبي الفك السفلي. هذا أقل شيوعاً.

البقع قد تتحد لتشكل مناطق أكبر. لونها يعتمد على عمق الميلانين: البنية الفاتحة تشير لترسب سطحي، بينما البنية المائلة للرمادي أو المزرق تدل على ترسب أعمق بالأدمة (نتيجة انعكاس الضوء من الميلانين العميق). أحياناً يبدو أن الكلف له نمشات داكنة ضمن المنطقة وهذا بسبب تجمعات الميلانين حول فتحات المسام.

الكلف غير مصحوب بأعراض عضوية: لا ألم ولا حكة فيه. المشكلة كلها جمالية. عادة ما يظهر ببطء على مدى أشهر خاصة مع التعرض الصيفي للشمس، وقد يخف جزئياً في الشتاء دون زوال كامل. في الحمل، يظهر غالباً في الثلث الثاني ويزيد تدريجياً حتى الولادة، ثم قد يخف كثيراً بعد الولادة خاصة مع تجنب الشمس، لكن في أحوال كثيرة لا يزول تماماً بل يترك أثراً يحتاج علاجاً.

لا يصيب الكلف مناطق أخرى من الجسم عادة سوى الوجه. نادراً يمكن أن يظهر على الساعدين أو العنق عند من يتعرضون للشمس كثيراً، لكن ذلك غير شائع ويوجد غالباً مع كلف الوجه.

IV. الأدوية القديمة المستخدمة لعلاج فرط تصبغ الجلد

على الرغم من شهرة أدوية تصبغ الجلد لسنوات عديدة، إلا أنها لم تصبح متاحة على نطاق واسع إلا مؤخراً. يتضمن العلاج الأولي لفرط التصبغ تركيبات موضعية من العوامل التقليدية مثل الهيدروكينون وحمض الكوجيك وحمض الجليكوليك، تليها تركيبات فموية من العوامل العلاجية مثل حمض الترانكساميك والميلاتونين وهيدروكلوريد السيستامين تشمل طرق العلاج الثانية التقشير الكيميائي والعلاج بالليزر تحت إشراف متخصصين خبراء.

ومع ذلك، تفرض هذه العلاجات بعض القيود والآثار الجانبية مثل الاحمرار وتقشير الجلد والجفاف وتتطلب مدة علاج طويلة لإظهار آثارها المرئية.

أتاحت هذه العيوب في العلاجات التقليدية مجالاً لمزيد من البحث عن بدائل أحدث الإدارة فرط التصبغ. تشمل بعض هذه العلاجات تركيبات جديدة، مثل ناقلات الدهون النانوية الصلبة، والليبوزومات والمواد الكيميائية النباتية، والبلازما الغنية بالصفائح الدموية والوخز بالإبر الدقيقة تركز هذه المراجعة على شرح العديد من اضطرابات فرط التصبغ وآلياتها، وخيارات العلاج الحالية والجديدة والناشئة لإدارة فرط التصبغ.

V. العلاجات الحالية لفرط التصبغ

تشمل الأهداف المحتملة لعوامل التحكم في إزالة التصبغ وفرط التصبغ مضادات مستقبلات خلوية متنوعة، ومثبطات تحفيز الخلايا الصبغية، ومثبطات إنزيم التيروسيناز، ومثبطات نقل الميلانوزوم ومحللات الميلانين المشكل في الخلايا الكيراتينية، ويشمل النهج المستهدف على نطاق واسع تثبيط التيروسيناز، وهو أهم إنزيم محدد لمعدل مسار تكوين الميلانين.

A. الأدوية الفموية:

تعد الأدوية الفموية بديلاً محتملاً لعلاج أمراض الجلد وتحسين لونه. تعد هذه الأدوية مفيدة لأنها أكثر فعالية من الكريمات الموضعية، ولا تتطلب الاستخدام أو التخلص منها بنفس وتيرة الكريمات الموضعية. ومع ذلك، هناك بعض العيوب لتناول الأدوية الفموية. فقد تكون باهظة الثمن وتسبب آثاراً جانبية أكثر خطورة من العلاجات الموضعية

حمض الترانكساميك (تراكساماك 250 ملغ)، وهو أحد معدلات التخثر العديدة بالإضافة إلى استخدامه في علاج الأكزيما والكلف والأمراض الأخرى، المصاحبة والتفاعلات السامة والشرى وتأثيره على الاحمرار والحكة والتورم وأعراض أخرى معروفة.

حمض الترانكساميك، وهو مثبط للبلازمين، يمنع منشط البلازمينوجين من تحويل البلازمينوجين إلى بلازمين، وذلك عن طريق إيقاف مواقع ارتباط اللايسين على جزيئات البلازمينوجين بشكل عكسي. هذا يقلل من انحلال الفيبرين غير النمطي، ويمنع فقدان الدم. وفقاً لدراسات حديثة يُساعد حمض الترانكساميك التيروسيناز على فك التشابكات. قد يُجنّب ويوقف فرط التصبغ، عن طريق تقليل إنتاج

الميلانين. إنها تقنية صيدلانية واسعة الاستخدام وسهلة الاستخدام وفعالة ضد البقع الصبغية على الرغم من أنه يثبط تأثيرات التيروزيناز، ويغير العلاقة بين الخلايا الكيراتينية والخلايا الصبغية إلا أنه يقلل من الأوعية الدموية الجلدية، ويقلل من إنتاج الميلانين.

■ آلية العمل:

يُقلل حمض الترانزيكساميك (TXA) من فرط تصبغ الجلد، وذلك بالتدخل في التفاعل بين الخلايا الصبغية والكيراتينية، مما يُقلل في النهاية من إنتاج الميلانين. ويحقق ذلك عن طريق تثبيط مسار البلازمين/البلازمينوجين، وخفض نشاط التيروزيناز (إنزيم أساسي لتخليق الميلانين)، وربما تثبيط عوامل أخرى تُحفز الخلايا الصبغية. مقارنة التأثيرات العلاجية لحمض الترانزيكساميك الموضعي... فيما يلي شرح أكثر تفصيلاً. 1. تثبيط مسار البلازمين/البلازمينوجين: يعمل حمض الترانزيكساميك عن طريق منع تحويل البلازمينوجين إلى بلازمين، وهو جزيء يُشارك في تكسير الفيبرين. يؤثر هذا التثبيط على التفاعل بين الخلايا الصبغية والكيراتينية، والتي تُشارك في نقل الميلانين. بتعطيل هذا التفاعل، يُقلل حمض الترانزيكساميك (TXA) من تحفيز الخلايا الصبغية، وبالتالي يُقلل من إنتاج الميلانين. 2. تقليل نشاط التيروزيناز: يمكن أن يتداخل حمض الترانزيكساميك أيضاً مع نشاط التيروزيناز، وهو إنزيم رئيسي في مسار تخليق الميلانين. تشير بعض الأبحاث إلى أن حمض الترانزيكساميك قد يعمل كمثبط تنافسي للتيروزيناز، مما يعني أنه يمكن أن يرتبط بالإنزيم ويمنعه من المشاركة في عملية إنتاج الميلانين. 3. آليات أخرى: قد يُقلل حمض الترانزيكساميك أيضاً من إنتاج الوسائط الالتهابية مثل البروستاجلاندين والإندوثيلين-1، والتي يمكن أن تُحفز الخلايا الصبغية. بتخفيض هذه العوامل الالتهابية، يُساهم حمض الترانزيكساميك بشكل أكبر في تقليل تخليق الميلانين.

وفي الآونة الأخيرة اكتسبت تركيبات حمض الترانزيكساميك الفموية والموضعية رواجاً واسعاً في علاج اضطرابات التصبغ نظراً لسلامتها العالية كما أثبتت دراسات إضافية استخدامه في علاج الكلف كعلاج مساعد للوخز بالابر الدقيقة وعلاج داخل الجلد

بحثت العديد من الدراسات في استخدام حمض الترانزيكساميك الموضعي بنسبة ٢-٥ لعلاج البشرة في البشرة ذات الصبغة الغنية في التجربة مقارنة على الوجه المنقسم لمرضى النوع من الثالث إلى الخامس، وجد أن حمض الترانزيكساميك الليبوسومي بنسبة ٥% فعال مثل حمض الترانزيكساميك بنسبة ٤% في تحسين المظهر آفات بالإضافة إلى ذلك، لم تظهر أي ردود فعل سلبية على المجموعة الترانزيكساميك مقارنة بمجموعة المعالج الترانزيكساميك، والتي تشهد ثلاث حالات من تهيج الجلد الخفيف... وبالمثل، نتائج واعدة في دراسة أخرى على الوجه المنقسم قارن بين حمض الترانزيكساميك بنسبة ٣% وعلاج مزدوج بـ ٣ حمض الترانزيكساميك و ٠,٠١ ديكساميثازون

على مدار فترة الدراسة التي استمرت 12 أسبوعاً، أظهر كلا الجانبين تحسناً كبيراً في درجة MASI للآفات دون وجود فرق ذي دلالة إحصائية بينهما. مرة أخرى، كان الجانب المعالج بـ TXA أفضل تحملاً مع آثار جانبية أقل بكثير (0.01) من جانب العلاج المزدوج المقر الرئيسي عند استخدامه موضعياً، فإن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الاحمرار العابر والتقشر والجفاف، لكنه لا يزال يحمل خطراً نظرياً في التعجيل بحدوث حدث تخثر

يثبت أن علاج TXA للفم جهازى واعد للكلف. عند استخدامه في هذا السياق تكون الجرعة عادة 250 ملغ مرتين يومياً، وهي أقل بكثير من الجرعة 3900 ملغ لإيقاف ينتهي. العديد من الدراسات فعالية TXA للفم كعلاج وحيد للكلف. بالإضافة إلى ذلك، وجدت الدراسات أيضاً أنه يمكن استخدام TXA للفم كعلاج مساعد فعال مع علاجات أخرى، مثل TCT و HQ، ومع العلاج بالليزر. وعند استخدامه عن طريق الفم. تشمل الآثار الجانبية ألم البطن والانتفاخ والصداع وقلة اللقطات 26 على الرغم من أن الدراسات أظهرت أن ملف تعريف السلامة لـ TXA الفموي موات عند هذه الجرعة المخفضة، فقد تم الإبلاغ عن حالة واحدة لحدث تخثر في مريض يعاني من نقص بروتين S العائلي 3 ونتيجة لذلك، يجب توخي الحذر عند التفكير في استخدام TXA الفموي أو الموضعي لدى المرضى

الذين لديهم تاريخ من الأحداث التخثرية أو الأورام الخبيثة أو أثناء الحمل، مما قد يزيد من خطر إصابة المريض بجلطات الأوردة العميقة. عادة ما يحتاج المرضى إلى تاريخ طبي دقيق قبل البدء في استخدام TXA الفموي لتقليل المخاطر

استخدم جهاد ميكساميتر لتقييم درجات مؤشر الميلانين الافة ((EIالمقترحة ودرجات مؤشر الاحمرار (MI لدى ٢٥ مريض تلقوا جرعة ١٥٠٠ ملغ مرتين يوميا لمدة شهرين عن انخفاض أولي في الكلف بعد الشهر الأول لدى 82.4 % من المرضى و 94.6 في الشهر الثاني . وقد استخدم تطور التصبغ لقياس نجاح العلاج (ممتاز إذا كان 90 جيد إذا كان 60 % ، مقبول إذا كان < 30 % ، وضعيف إذا كان 30 %) بعد ستة أشهر ، بلغ معدل التطور الإجمالي % 95.9 ، حيث كان % 10.8 ممتازاً ، و 54 جيداً ، و 31.1 % مقبولاً ، وهو دليل على أن حمض الترانزيكساميك الفموي علاج آمن وفعال للكلف.

في هذه الدراسة التي أجريت على 25 امرأة تلقت جوانب معينة من الوجه تطبيق مرتين يوميا من حمض الترانزيكساميك الموضعي بنسبة ٥% لمدة 12 أسبوع كعلاج للكلف أظهرت نتائج مقياس الميكساميتر ومؤشر مساحة الكلف وشدته MASI انخفاضاً ملحوظاً في درجات MI و MASI

طبقت 23 مريضة بالكلف مستحلب الحمض الترانزيكساميك بنسبة 2% مرتين يوميا على وجوههم. مع ارتفاع في قيم السطوح وانخفاض في قيم الاحمرار، أظهرت نتائج mMASI و chromameter تحسناً كبيراً في الأسبوعين الرابع والثامن.

بالإضافة إلى ذلك يمتلك حمض الترانزيكساميك فوائد إضافية للبشرة . يُحارب الاحمرار :كما يُمكن أن يُساعد في تقليل الاحمرار والالتهاب المُصاحب لحالات مثل الوردية واحمرار ما بعد حب الشباب .يُحسّن لون البشرة :من خلال مُعالجة فرط التصبغ والاحمرار، يُمكن أن يُؤدي حمض الترانزيكساميك إلى بشرة أكثر تناسقاً وإشراقاً .يُقيي حاجز البشرة :يُساعد حمض الترانزيكساميك على إصلاح وتقوية حاجز البشرة الواقي، مما قد يكون مفيداً لمن يعانون من الوردية أو مشاكل أخرى في حاجز البشرة .جيد التحمل :يُعتبر حمض الترانزيكساميك آمناً وجيد التحمل بشكل عام، حتى للبشرة الحساسة، مما يجعله خياراً مناسباً لمن قد لا يتحملون عوامل التقشير القوية الأخرى .متعدد الاستخدامات :يمكن استخدام حمض الترانزيكساميك بمفرده أو مع علاجات أخرى مثل إجراءات الليزر أو مكونات التقشير الأخرى.

يمتلك الميلاتونين، وهو هرمون تفرزه الغدة الصنوبرية، خصائص إزالة الجذور الحرة ومضادات الأكسدة، ويحفز العديد من إنزيمات مضادات الأكسدة مثل الجلوتاثيون بيروكسيداز، وينشط مستقبل α MSH . ووفقاً لدراسة، فقد تبين أن الميلاتونين الموضعي وحده، بالإضافة إلى 4% هيدروكينون والميلاتونين الفموي، يقلل بشكل كبير من التصبغ لدى جميع مرضى الكلف. كما تسبب في زيادة مستويات الجلوتاثيون وانخفاض مستويات المالونديالدهيد، مما يدل على تخفيف الإجهاد التأكسدي.

يمكن للميلاتونين أن يُقلل من فرط التصبغ من خلال التأثير على عملية إنتاج الميلانين وتكاثر الخلايا الصباغية، وذلك بشكل رئيسي من خلال تأثيراته المضادة للأكسدة والالتهابات، ومن خلال تفاعله مع مستقبلات محددة .وتحديداً، يُمكن للميلاتونين أن يُثبط إنتاج الميلانين عن طريق تقليل نشاط التيروزيناز، مما قد يؤثر على مراحل ما بعد التيروزيناز في مسار تخليق الميلانين .كما يُمكنه أن يُثبط تكاثر الخلايا الصباغية عن طريق تحفيز مستقبلات غشاء الميلاتونين MT1 ، MT2

B. الأدوية الحديثة المستخدمة لعلاج فرط تصبغ الجلد:

لا تزال الأبحاث التي تُعنى بفهم الآليات المحيطة بفرط تصبغ والكلف جارية، وبالتالي، تُطوّر (PIH)الجلد الناتج عن الجلد خيارات علاجية جديدة. ومن المجالات التي أظهرت نتائج واعدة استخدام مركبات بديلة لإعطاء الأدوية. على سبيل المثال، يمكن أن يزيد استخدام الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة من التوافر الحيوي للأدوية الموضعية واستقرارها. وقد أظهرت الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة المحضرة فعالية محسنة مقارنةً بالجسيمات النانوية الدهنية الصلبة المستخدمة في العلاج الموضعي القياسي. 1 بالإضافة إلى ذلك، أظهرت مركبات دوائية أخرى، مثل الليبوزومات والمستحلبات الدقيقة، نتائج مشجعة ؟

تشمل العلاجات الدوائية الناشئة المبتكرة الموضعي والفلوتاميد، وإيزوبوتيل ميدو تيازوليل ريزورسينول والبلازما الغنية بالصفائح الدموية لعلاج الكلف وفرط تصبغ الجلد الناتج عن ارتفاع ضغط الدم تشمل الخيارات غير الدوائية الأحدث استخدام الوخز بالإبر الدقيقة وليزر البيكو ثانية. وقد أظهرت جميع هذه العلاجات نتائج إيجابية في دراسات الخاصة، ومع ذلك، لا تزال الدراسات الأقدم والأكثر دقة، ولا سيما فيما يتعلق بفعاليتها وسلامتها على البشرة الملونة، غير كافية. لذلك، يلزم إجراء المزيد من الأبحاث قبل تقديم توصيات محتملة بشأن استخدامها

■ تركيبات جديدة:

حاملات دهنية (SLN) جسيمات نانوية دهنية صلبة (NLC نانوية NLC) تم استكشاف الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة وجزيئات كخيارات جذابة للتوصيل الموضعي، إذ تُشكل طبقة عازلة على سطح الجلد، مما يؤدي إلى ترطيب الطبقة القرنية وتعزيز اختراق الدواء. كما تتميز بمزايا عديدة، مثل ارتفاع مستوى تحميل الدواء، وتحسين الاستقرار، والتوافر البيولوجي. لذلك، صممت العديد من عوامل فرط التصبغ، وخاصةً مثبطات التيروريناز كحاملات نانوية للدهون.

حاملات نانوية قام غنبر زاده وآخرون 2015 بإعداد هلام SLNS للهيدروكينون الذي أظهر ترسباً أكبر للهيدروكينون في بشرة الجلد (46.5 + 2.6%) من هلام (15.1 ± 1.8%) الهيدروكينون وبالتالي، حسن موضع الدواء واستهداف الجلد بشكل أفضل غنبر زاده وآخرون (2015). تم الإبلاغ عن SLNS لحمض الكوجيك لإطلاق متحكم به ونشاط تثبيط أعلى للتيروريناز من حمض الكوجيك التقليدي خيزري وآخرون، 2020). تمت صياغة الكركمين، وهو مكون نباتي شائع في جسيمات نانوية دهنية صلبة (CUR-SLNS) لتصبغ الجلد أشارت دراسات ترسب الدواء أيضاً إلى احتباس أكبر + 82.32% (CUR-SLNS) للدواء في الجلد مع جل (0.39) بعد 24 ساعة، مقارنة بجل CUR العادي (28 + 0.24%). أظهرت اختبارات تهيج الجلد عدم وجود احمرار أو تهيج مع جل CUR-SLNS مما يجعله آمناً للاستخدام الموضعي حيث قام العلماء في عام 2017 بصياغة هيدروكينون -NLC حيث وجد أن معدل تثبيط التيروريناز بواسطة هيدروكينون -LC هو 42.39 + 0.63% مقارنة بـ 28.40% + 1.12% من محلول الهيدروكينون، مما يشير إلى تحسن استقرار الضوء للهيدروكينون بواسطة NLC وبالتالي أظهر اختبار تثبيط التيروريناز أفضل و مكن المضي قدما في هذه النتائج الواعدة لـ SLN و NLC لإجراء دراسة متعمقة واستخدامها في إدارة فرط التصبغ

■ الليبوزومات / النانوزومات

الليبوزومات هي حويصلات كروية مجهرية تتكون من طبقة ثنائية من الفوسفوليبيد متحدة المركز والكوليسترول، ويمكنها دمج الدواء الكاره للماء والمحبة للماء. ويمكنها الاندماج بسهولة مع غشاء الخلية وتغيير سيولة الغشاء لتوصيل الدواء بفعالية وتعزيز اختراق الطبقة القرنية. أظهرت ليبوزومات الأربوتين نفاذية أبطأ للجلد وترسباً أعلى للجلد من محلول الأربوتين في دراسة مختبرية، مما أدى في النهاية إلى انخفاض الامتصاص الجهازى للدواء تمت دراسة مصل الليبوزوم الذي يحتوي على مزيج من حمض الأريليك و 4 - ن - بوتيل ريزورسينول، والريتينول لدى مرضى الكلف بعد العلاج، ارتفع مؤشر MASI من 41.7 إلى 85%، وتحسن مقياس شدة الكلف (MSS) من "متوسط" إلى "خفيف". واقترح استخدام الوخز بالإبر الدقيقة لتعزيز تأثيرات مصل الليبوسوم.

أبلغ غفارزاده وإيتمادي، 2017، عن ملاحظات مماثلة في دراسة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية حول فعالية الصبار الموضعي المغلف بالليبوزوم على مرضى الكلف مع تحسن بنسبة 32% في درجة (MASI)

تشبه الجسيمات النانوية الجسيمات الشحمية إلى حد كبير، ولكنها تحتوي على طبقة أحادية دهنية واحدة فقط. وقد قامت دراسة سريرية أحادية التعمية بتقييم سلامة وفعالية الجسيمات النانوية الموضعية لفيتامين سي مع التآين، وقارنتها بتقشير حمض الجليكوليك بنسبة 70% لمرضى الكلف. وقد تم تقييم النتائج باستخدام مقارنة خط الأساس والصور الفوتوغرافية، وتبين أن الجسيمات النانوية أفضل من التقشير بـ حمض الجليكوليك في تحسين فرط التصبغ. كما أفادت الجسيمات النانوية لفيتامين سي بآثار جانبية أقل ومؤقتة، مثل

الحرقة والتهيج وجفاف الجلد لذلك، يمكن استخدام الجسيمات الشحمية وتركيبات الجسيمات النانوية سريريا في المستقبل لعلاج فرط التصبغ.

■ المستحلبات النانوية / الميكروية

المستحلبات النانوية والمستحلبات الدقيقة هي ناقلات نانوية ذات طورين غير قابلين للامتزاج: الطور المائي الممزوج بالطور الزيتي بمساعدة مواد خافضة للتوتر السطحي. تُعد هذه الناقلات ناقلات محتملة في مستحضرات التجميل الطبية وللاستخدام الموضعي للأدوية، نظراً لحجمها، وتعزيزها لذوبان الأدوية المحبة للماء. والدهون، وغيرها

تمت دراسة المستحلب الدقيق للهيدروكينون لعلاج الكلف وفرط التصبغ. تم إطلاق 87.405% من الهيدروكينون من المستحلب الدقيق في المختبر بعد 24 ساعة، مقارنة بإطلاق 30% من كريم الهيدروكينون. لم يساهم هذا المستحلب الدقيق في أي تهيج للجلد أو تمزق لطبقات البشرة، كما تم تأكيده في علم الأمراض النسيجي أشارت أحاديات كوجيك، وهي مثبطات التيروسيناز، والتي تمت صياغتها في مستحلب نانوي (KMO)، إلى معدل بقاء 54.76% لخلايا T33. وبالمثل، تمت دراسة المستحلب النانوي لحمض الأزلينك وحض الهيالورونيك لتثبيط التيروسيناز إلى جانب زيادة احتباس الدواء أظهر اختبار تثبيط تيروسيناز الفطر في المختبر أن التركيبة قللت بشكل كبير من نشاط التيروسيناز وأظهرت أيضاً نفاذية جيدة للجلد في المختبر وبالتالي، يمكن استكشاف المستحلبات النانوية والمستحلبات الدقيقة لعلاج الكلف وفرط التصبغ. أظهرت الناقلات القائمة على الدهون اختراقاً عالياً للطبقة القرنية ونفاذية عالية للدواء التوافر البيولوجي، وبالتالي، تمت دراستها على نطاق واسع على مر الزمن. ومع ذلك، كان الهدف النهائي هو تحسين فعالية العلاج وتقليل سميته لإرضاء المريض.

■ المواد الكيميائية النباتية

المواد الكيميائية النباتية هي مركبات طبيعية مستخلصة أو مشتقة من النباتات، وقد أبلغ عن استخدامها لعلاج فرط تصبغ الجلد نظراً لآلياتها المختلفة التي تثبط تكوين الميلانين. وقد أُفيد بأن الألوزين، وهو جليكوبروتين مستخلص من الصبار، يُظهر نشاطاً مضاداً للتيروزيناز يعتمد على الجرعة. يعمل عن طريق تثبيط أكسدة ليفودوبا، وقد أظهر تقارباً أفضل من حمض الكوجيك والأربوتين وغيرها. ومع ذلك، فإن اختراقه للطبقة القرنية ضعيف نظراً لطبيعته المحبة للماء ووزنه الجزيئي العالي، مما يشير إلى الحاجة إلى أنظمة توصيل جديدة لتكون أكثر فعالية -). أما الهسبيردين فهو فلافونويد يُستخرج من أنواع مختلفة من الحمضيات، وله خصائص مضادة للتيروزيناز، ومضادة للالتهابات وواقية من الضوء، ومضادة للأكسدة. أظهرت الدراسات التي أجريت على خلايا الميلانين البشرية أن الهسبيردين يُثبط تخليق الميلانين من خلال تثبيط إنزيم التيروسيناز المعتمد على الجرعة في المقابل، أفاد أوشاش وآخرون أن الهسبيردين يحفز تكوين الميلانين في خلايا الميلانين البشرية عن طريق تعزيز نشاط التيروسيناز بطريقة تعتمد على الجرعة لذا، ثمة حاجة إلى مزيد من التقييم والدراسة المتعمقة. لخاصية الهسبيردين في إزالة التصبغ

أفادت التقارير أن حمض الإيلاجيك، وهو بوليفينول، يمتلك تثبيطاً للتيروزيناز وتكوين الميلانين في دراسة شملت 30 مريضة بالكلف، ذكر أن حمض الإيلاجيك يقلل بشكل كبير من إنتاج الميلانين البيكونوجينول، وهو بروسياندين هو مستخلص لحاء الصنوبر البحري الفرنسي الذي وجد أنه يعمل على حماية الجلد من الاحمرار الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية عن طريق تثبيط التعبير الجيني المعتمد على العامل النووي B-(NF) يستخرج بوليبيديوم ليوكوتوموس من أنواع السرخس ويعمل كعامل مضاد للالتهابات ومضاد للأكسدة وواقية من أشعة الشمس أظهرت دراسة سريرية أن مستخلص بوليبيديوم ليوكوتوموس الفموي يقلل من استجابة تصبغ الجلد لدى المرضى الذين تعرضوا سابقاً لـ PUVa في دراسة أخرى، درست آثار مستخلصات بوليبيديوم ليوكوتوموس الفموية على التصبغ المستحث بالضوء المرئي لدى 22 مريضاً من ذوي النمط الجلدي الرابع إلى السادس على مقياس فيتز باتريك بجرعة يومية مقدارها 480 ملغ لمدة 28 يوماً.

أشار التحليل الطيفي إلى انخفاض كبير في تغميق الصبغة المستمر وتأخر التسمير، بعد تناول مستخلص بوليبيوديوم ليوكوتوموس، كما لوحظ انخفاض في علامات تلف الخلايا في نتائج الكيمياء المناعية. وبالمثل تظهر الفلافونويدات سيليمارين وريسفيراترول خصائص واقية من الضوء من خلال آليات مختلفة مثل تثبيط الإجهاد التأكسدي الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية، وتلف الحمض النووي، وموت الخلايا المبرمج، والخصائص المضادة للالتهابات

تم الإبلاغ عن أنشطة مماثلة لإيزوميبيرا تورين وإيمبيراتورين وغلا بريدين، وليكيرتين وألفا - بيسابولول

وبالتالي، يمكن لمزيد من الدراسات حول المواد الكيميائية النباتية استكشاف إمكاناتها عند دمجها مع العلاجات القياسية للإدارة الفعالة لفرط التصبغ. من المهم أيضاً ملاحظة أن العوامل الطبيعية غالباً ما تشكل العديد من مخاطر التفاعلات التحسسية والسمية الضوئية وأحياناً يتم غشها بالكورتيكوستيرويدات.

■ التحليل الضوئي الحراري الجزئي

إنه نوع أحدث من العلاج بالليزر والذي يشكل عدة مناطق تلف حراري مجهرية على الجلد، ويترك معظمه سليماً والذي يعمل بعد ذلك كخزان للشفاء. وتسمى مناطق التلف الحراري وهي مسؤولة (MTZ) أيضاً مناطق العلاج الحراري الدقيق (MENDS) عن إخراج الحطام النخري البشري المجهرية الذي يحتوي على التصبغ في الطبقة القاعدية. ثم يتم بواسطة الخلايا الكيراتينية في MENDS تسهيل حركة زوايا الجرح ((. أفادت دراسة عشوائية أن التحليل الضوئي الحراري الجزئي كان فعالاً مثل حمض ثلاثي MASI بنفس القدر في تحسين درجات كلورو أسيتيك بنسبة 5% لدى المرضى المصابين بالكلف. أظهر حوالي ثلث المرضى فرط تصبغ ما بعد الالتهاب، والذي تم حله بنهاية مدة العلاج () . وقد قامت دراسة أخرى بتقييم العلاج الضوئي الحراري الجزئي في عشر مريضات مصابات بالكلف من خلال 4-6 جلسات بفواصل 1-2 أسبوع، وأفادت النتائج أن تفتيح التصبغ الأصلي بنسبة 75%-100 لوحظ في 60% من المرضى، بينما تم تسجيل تحسن أقل من 25 في 30% فقط من المرضى

■ الوخز بالإبر الدقيقة

الوخز بالإبر الدقيقة هي عملية يتم فيها تمرير أداة مرصعة بإبر دقيقة على الجلد لاختراق البشرة والوصول إلى الأدمة العليا (0.5 مم) لتحفيز استجابة التئام الجروح. وقد تمت دراستها كوسيلة لزيادة توصيل عوامل مختلفة عبر البشرة لعلاج اضطرابات فرط التصبغ في دراسة سريرية، تم تقييم مصل روسينول وسوفورا ألفا مع وبدون الوخز بالإبر الدقيقة. أظهرت مجموعة الوخز بالإبر الدقيقة انخفاضاً كبيراً في درجة MASI مقارنة بالمصل وحده (4). وتم الحصول على نتائج مماثلة باستخدام مزيج من الوخز بالإبر الدقيقة مع كريم مركب ثلاثي يحتوي على 0.05% تريتينوين و4% هيدروكينون، 19 فلوسينولون أسيتونيد في دراسة عشوائية، أظهر العلاج بالحقن الدقيقة لحمض الترانيكساميك مع الوخز

بالإبر الدقيقة تحسناً أكبر في فرط التصبغ لدى مرضى الكلف مقارنةً بالمجموعة الضابطة تم إجراء تقييم لعلاج الوخز بالإبر الدقيقة لتحسين ندبات تصبغ حب الشباب على 39 مريضاً ذوي بشرة داكنة. أظهرت النتائج تحسناً كبيراً عن الدرجات الأساسية بعد علاج الوخز بالإبر الدقيقة عند مراجعتها بعد أسبوعين و4 أسابيع، وبالتالي، يمكن استكشاف الوخز بالإبر الدقيقة كعلاج معزز فعال وواعد لاختراق أعمق وأكثر اتساقاً لعوامل إزالة التصبغ لعلاج اضطرابات فرط التصبغ.

VI. الاستنتاجات

يُشكل النمش والكلف تحديًا تجميليًا ونفسيًا كبيرًا، ولكن فهم الأسباب والعوامل المؤثرة يمكن أن يساعد في اختيار العلاج الأنسب. يبقى الوقاية من الشمس والتوعية حول هذه الحالات من الوسائل الأساسية لإدارتها.

المراجع

- [1] James WD, Berger TG et al. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 13th ed. Elsevier, 2019.
- [2] features, immunopathogenesis, and treatment." Dermatologic Clinics, vol. 35, no. 2, 2017, pp. 135-150.
- [3] Mayo Clinic Staff. "Vitiligo – Symptoms & causes." MayoClinic.org, Feb 1, 2024.
- [4] American Academy of Dermatology. "Melasma: Causes." AAD.org.2018 ،
- [5] Harvard Health Publishing. "Unmasking the causes and treatments of melisma.
- [6] Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. CMAJ. 2020 Dec 14;192(50):E1802-E1808. doi: 10.1503/cmaj.201085. PMID: 33318091; PMCID: PMC7759112.
- [7] Moolla S, Miller-Monthrope Y. Dermatology: how to manage facial hyperpigmentation in skin of colour. Drugs Context. 2022 May 31;11:2021-11-2. doi: 10.7573/dic.2021-11-2. PMID: 35720052; PMCID: PMC9165630.
- [8] Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment—A Review. Molecules. 2023; 28(12):4839. <https://doi.org/10.3390/molecules28124839>
- [9] Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. Pigment Cell Melanoma Res. 2021; 34: 1000–1014. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12986>