

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MELAZMA TEDAVİSİNDE % 10 GLİKOLİK ASİT, GÜNEŞ
KORUYUCU, SÜT PROTEİNLERİ, RUMEX OCCIDENTALIS, SKUALEN,
SALİSİLİK ASİT, VİTAMİN-E İÇEREN KREMİN ETKİNLİĞİNİN
KOLORİMETRE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine SABANCILAR

Samsun-2010

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MELAZMA TEDAVİSİNDE % 10 GLİKOLİK ASİT, GÜNEŞ
KORUYUCU, SÜT PROTEİNLERİ, RUMEX OCCIDENTALIS, SKUALEN,
SALİSİLİK ASİT, VİTAMİN-E İÇEREN KREMİN ETKİNLİĞİNİN
KOLORİMETRE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine SABANCILAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma AYDIN

Samsun-2010

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Aydın ve Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı' ndaki tüm Öğretim Üyelerine, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Yaşar Turanlı' ya, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, kolorimetre cihazının temini ve kullanma tekniği konusunda Ziraat Fakültesi Bahçe Bitkileri Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muammer Özcan'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yüksel Bek'e ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİL DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII-IX
ABSTRACT	X-XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etiyoloji	4
2.3.1 Genetik Faktörler	4
2.3.2 Güneş Işığı	4
2.3.3 Gebelik	4-5
2.3.4 Hormonal Faktörler	5
2.3.4.1 Over Kaynaklı Hormonlar	5-6
2.3.4.2 Tiroid Hormonları	6
2.3.4.3 Hipofiz Hormonları	6
2.3.5 Kozmetikler	6
2.3.6 İlaçlar	7
2.3.7 Sıcaklık	7
2.4 Patogeneze	7
2.4.1 Melanogeneze	7-10
2.4.2 Melaninin Önemi	10
2.4.3 Melazmanın Histopatolojik Bulguları	11
2.5 Klinik Bulgular	11-12
2.6 Tanı	12

	<u>SAYFA NO</u>
2.6.1 Öykü	12
2.6.2 Deri Muayenesi	12-13
2.7 Ayırıcı Tanı	13-14
2.8 Melazmanın Seyri ve Prognozu	14
2.9 Melazma Tedavisi	14-15
2.9.1 Güneş Işığından Korunma	15
2.9.1.1 Yerel Gün Örtüleri	15-17
2.9.1.2 Sistemik İlaçlar	17
2.9.2 Melanositlerin Aktivitesinin İnhibisyonu	17
2.9.3 Melanin Sentez İnhibisyonu	17
2.9.3.1 Topikal Tirozinaz İnhibitörleri	17
1. Hidrokinon	17-18
2. Azelaik Asit	19
3. Kojik Asit	19-20
4. Tretinoin	20-21
5. Arbutin	21
6. Meyan Kökü (Licorice) Ekstresi	21
2.9.3.2 Yerel Melanin Sentez Baskılayıcıları	21
1. Askorbik Asit (C vitamini)	21-22
2. E vitamini (α-Tokoferol)	22
3. Glutatyon	22
2.9.3.3 Melanositlere Özgü Toksik Yerel Ajanlar	22-23
2.9.3.4 Non-Selektif Melanogenez Supresyonu	23
1. İndometazin	23
2. Topikal Steroidler	23
2.9.4 Melaninin Uzaklaştırılması	23
2.9.4.1 Kimyasal Soyucular (Peeling)	23-24
1. α-Hidroksi Asitler (AHA)	24-25
2. Trikloroasetik Asit (TCA)	25
3. Rezersinol ve Jessner Solüsyonu	25-26
4. Salisilik Asit	26

	<u>SAYFA NO</u>
5. Tretinoin	26
6. Fenol	27
2.9.4.2 Dermabrazyon	27
2.9.5 Melanın Granüllerinin Parçalanması	27
2.9.5.1 Lazer	27-28
2.10 Çalışmada Kullanılan Topikal Depigmentasyon Kremi	28-30
2.11 Renk Ölçüm Sistemleri	30-31
2.12 Kolorimetre	32-33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Hasta Seçimi	33
3.1.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	33
3.1.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	33-34
3.2 Tedavi Rejimi	34
3.3 Lezyonların Değerlendirilmesi	34
3.4 Değerlendirme Metodu	34-36
3.5 İstatistiksel Metod	36-37
4. BULGULAR	37
4.1 Hastaların Klinik Özellikleri	37-38
4.2 Lezyonların Değerlendirme Sonuçları	39-41
5. TARTIŞMA	42-48
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları	48
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50-60

TABLO DİZİNİ

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo 1 Fitzpatrick'in deri fototipleri	2
Tablo 2 Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	36
Tablo 3 Değerlendirme Metodu-1 ile 0., 3. ve 6. aylardaki L*, C*, h* değerleri ve bu değerlerin 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında karşılaştırılması	37
Tablo 4 Değerlendirme metodu-2'de 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasındaki L*, C*, h* değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 5 Yan etki sıklığının aylara göre dağılımı	39

ŞEKİL DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1 Melanin sentezi	8
Şekil 2 CIE'nin tanımladığı L*, a*, b* renk skalası.	29
Şekil 3 Kolorimetre cihazı	30

KISALTMALAR

ACTH	Adreno Kortiko Tropik Hormon
AHA	Alfa-Hidroksi-Asit
C*	Chroma (Kroma)
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CIE	Comission Internationale d'Eclairage
DKH	Doğum Kontrol Hapı
DOPA	3,4-dihidroksifenilalanin
h*	Hue (Renk Tonu)
MASI	Melasma Area and Severity Index
MSH	Melanosit Stimulan Hormon
MC1R	Melanokortin-1 Reseptör
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
nm	Nanometre
SPF	Sun Protection Factor
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
UV	Ultraviyole
UVA	Ultraviyole-A
UVB	Ultraviyole-B
UVR	Ultraviyole Radyasyon
VC-PMG	Magnezyum-L-askorbil-2-fosfat

ÖZET

Sabancılar E. Melazma tedavisinde % 10 glikolik asit, güneşten koruyucu, süt proteinleri, rumex occidentalis, skualen, salisilik asit, vitamin-E içeren kremin etkinliğinin kolorimetre cihazı ile değerlendirilmesi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2010

Amaç: Melazma sık görülen edinsel bir pigmentasyon bozukluğu olup, hastalarda istenmeyen kozmetik sorunlara ve psikolojik strese yol açmaktadır. Melazma tedavisinde şimdiye kadar çok sayıda topikal ilaç kullanılmış olup, olguların çoğunda tedavide kullanılan ajanlara bağlı oluşan yan etkiler, tedavi süresinin uzun oluşu, derin yerleşimli lezyonlar, hormonal problemler ve hastaların yeterince güneşten korunmaması gibi çeşitli nedenler alınan sonuçların fazla yüz güldürücü olmamasına ve tedavi başarısızlığına neden olmaktadır. Bu nedenle melazmada sürekli yeni tedavi arayışları gündeme gelmektedir. Tedavide amaç yan etkileri az ya da hasta tarafından tolere edilebilir, kullanımı kolay, kozmetik olarak kabul edilebilir pigmentasyon gerilemesi sağlayan bir ajan seçmektir. Bu çalışmada melazma tedavisinde % 10 glikolik asit, güneş koruyucu, süt proteinleri, rumex occidentalis (rumex+vitamin-C), skualen, salisilik asit, vitamin-E içeren kremin etkinliğinin kolorimetre ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Klinik olarak melazma tanısı alan 27 hasta (25 kadın, 2 erkek; ortalama yaş 37.9 ± 7.2) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara ilk 3 ay boyunca sabah ve akşam günde 2 kez, daha sonraki 3 ayda ise haftada 2 kez olmak üzere depigmentasyon kremi toplam 6 ay boyunca lezyon olan bölgeye uygulaması istendi. Hastalara çalışma süresince 30 SPF değerinde güneş koruyucu kullanılması önerildi. Kolorimetre ile hastaların hedef lezyonundan tedavi öncesi (0.ay), tedavinin 3. ve 6. aylarında 4 kadrandan ölçülen L*, C* ve h* değerlerinin ortalamaları hesaplandı. Ortalamalar 0-3 (tedavi öncesi ile 3.ay), 0-6 (tedavi öncesi ile 6.ay) ve 3-6 (3.ay ile 6.ay) aylar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Değerlendirme metodu-1). Ayrıca lezyonlu deride olası güneş etkisini ortadan kaldırmak ve kremin etkinliğini tam anlamıyla değerlendirmek amacıyla

perilezyonel derinin 0-3 ay, 0-6 ve 3-6 aylar arasındaki ortalama L^* , C^* ve h^* değerlerinin farkları alınarak güneş etkisi hesaplandı. Lezyonel derinin 0-3 ay, 0-6 ve 3-6 arasındaki ortalama L^* , C^* ve h^* değerlerinin farkları alınarak lezyonlu deriye olan ilaç + güneş etkisi (kümülatif etki) hesaplandı. Lezyonel deriye olan asıl ilaç etkisi ise, lezyonel deriye olan kümülatif etkiden (ilaç+güneş etkisi) güneş etkisi (perilezyonel deriye olan etki) çıkarılarak hesaplandı. Bu şekilde ilaç etkisi 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Değerlendirme metodu-2). Tedavi süresince hastalar yan etkiler (kızarıklık, kuruluk, kaşıntı, yanma, vezikülasyon, ödem ve erozyon) açısından skorlanarak aylık olarak değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirme metodu-1 ile L^* değerinde 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında, C^* ve h^* değerlerinde ise 0-3 ve 0-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). C^* ve h^* değerlerinde, 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Değerlendirme metodu-2 ile L^* , C^* ve h^* değerleri 0-3, 0-6, 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$) C^* değeri 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi süresince gözlenen lokal yan etkiler hafif şiddette ve kısa süreli idi.

Sonuç: Melazma tedavisinde kullandığımız topikal depigmentasyon kremi kolorimetrik ve kozmetik olarak pigmentasyonda gerileme sağlamıştır. İdame tedavisinin haftada iki kez yerine tedavi dozunda (her gün günde iki kez) uygulanmasının ise tedavi etkinliğini arttırabileceği düşünülmüştür. Çalışma kreminin kullanımının kolay, yan etkilerinin az ve geçici olduğu, zamanla tolere edildiği gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Melazma, Topikal depigmentasyon kremi, Kolorimetre Cihazı

ABSTRACT

Sabancilar E. The evaluation of the efficacy of the cream containing % 10 glycolic acid, sun block, milk proteins, rumex occidentalis, squalen, salyslique acid, vitamin-E for treating melasma with a colorimeter device.

Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venerology, Samsun 2010.

Introduction: Melasma is a common, acquired pigmentation disorder that causes psychological stress and unpleasant cosmetic problems. Although the results are not enough in most cases, until now many topical preperations were used for the treatment of melasma. The side effects of the preperations, the long treatment period, lesions with deep feature, hormonal problems and lack of sun protection are the several reasons of the treatment failures. Because of these reasons new treatment methods are frequently coming up. The aim of the treatment is to choose a treatment agent which can be used easily and can reduce pigmentation rate with well cosmetic results. Also side effects must be low or can be tolerated by patient. In this study it is aimed to evaluate the efficacy of the cream which contains % 10 Glycolic Acid, sun block, milk proteins, rumex occidentalis (rumex+vitamin-C), squalen, salyslique acid, vitamin-E preperations for treating melasma with colorimeter device.

Method: Twenty-seven patients (25 female, 2 male; median age 37.9 ± 7.2) with melasma enroled in this study. A target lesion was chosen from each patient. Patients were asked to apply the depigmentation cream to lesional area about six months. Treatment was performed twice daily three months and then twice in a week on the other three months in all patients. At the same time 30 SPF sunscreens were given. The means of the L*, C* and h* parameters of the target lesions from four quadrants (that was calculated with colorometer device) were calculated before (0. month), and at the end of the third and sixth months of the treatment. Means were compared statistically with each other between 0-3 months, 0-6 months and 3-6 months (Evaluation Method-

1). Although sunscreens were used in this study, it is aimed to eliminate the effect of the sun light at the lesional area. There is cream effect and also sun effect at the lesional side (cumulative effect). According to this reason the differences between the means of the L*, C* and h* parameters (0-3 month, 0-6 and 3-6 months) of the perilesional area were calculated and sun effect was recorded. That's why, differences between the means of the L*, C* and h* parameters (0-3 month, 0-6 and 3-6 months) of the lesional area were calculated and cumulative effect was found. The major effect of the cream at the lesional area was calculated by the difference between the cumulative effect (sun+cream effect) and sun effect of the perilesional skin. The results were compared statistically between 0-3, 0-6 and 3-6 months and efficacy of the cream was evaluated (Evaluation Method-2). During the treatment period, patients were evaluated in terms of side effects (erythema, kserosis, pruritus, burning, vesiculation, edema and erosion) monthly.

Results: There was a significant difference between the 0-3, 0-6 and 3-6 months for the L* parameter with the Elevation Method-1. Similarly there was significant difference between 0-3 and 0-6 months for the C* and h* parameters ($p < 0.05$). However there was no significant difference between 3 and 6 months for C* and h* parameters ($p > 0.05$). There was no statistically significance between 0-3, 0-6 and 3-6 months for the L*, C* and h* parameters with the Evaluation Method-2 ($p > 0.05$). This result was significant between 3 and 6 months for C* value ($p < 0.05$). During this treatment, local side effects which are mild and regress in a short time.

Conclusion: When the topical depigmentation cream was applied with recommended dosages and period, an acceptable decrease was obtained in pigmentation rate colorimetrically and cosmetically in the melasma. Besides we suggest that twice daily application may enhance the efficacy of treatment instead of twice weekly application in the maintenance period. In conclusion, this cream can be an alternative treatment method for treating melasma because it is easy to use, also its side effects are mild and transient.

Key words: Melasma, Topical Depigmentation Cream, Colorimeter Device.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sık görülen edinsel bir pigmentasyon bozukluğu olan melazma özellikle yüzün güneş gören bölgelerinde, nadiren de boyun ve ön kolda yerleşen; düzensiz ama keskin sınırlı, açık-koyu kahverengi veya gri maküllerle karakterize, yavaş gelişen, inflamasyonsuz, selim seyirli bir dermatozdur. Özellikle koyu tenli kişilerde daha sık görülen hastalık asemptomatiktir ancak kozmetik görünüm bozukluğuna ve psikolojik strese yol açmaktadır. Melazma tedavisinde güneşten korunma ve hormonal preparatların kullanımından kaçınılması gibi temel önlemlerin yanı sıra topikal tedaviler (hidrokinon, azelaik asit, tretinoin, topikal kortikosteroidler), kimyasal soyucular, dermabrazyon ve lazer gibi çeşitli tedavi yöntemleri tek başına veya tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla farklı kombinasyonlarda kullanılabilir. Tedavi süresinin uzun oluşu, derin yerleşimli lezyonlar, hormonal problemler ve yeterince güneşten korunmama gibi çeşitli nedenler tedavi başarısızlığının genel nedenleri arasında sayılabilir. Ayrıca ilaç tedavilerindeki yan etkiler nedeniyle melazmada sürekli yeni tedavi arayışları gündeme gelmektedir (1-11).

Kolorimetre, çıplak göz ile yapılan renk seçimi ile ilgili problemlerin üstesinden gelebilmek amacıyla geliştirilen hızlı, doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde örneklerin renklerinin 3 boyutlu olarak ölçümünün yapıldığı cihazdır. Kolorimetreler, doğrudan gözümüzün algıladığı üç temel renk üzerinden (kırmızı, yeşil, mavi) ölçüm yaparlar. Çalışmamızda kullandığımız kremi etkinliğini objektif olarak değerlendirmek için kolorimetre cihazı ile CIE (Commission Internationale de l'Eclairage=Uluslararası Aydınlatma Komisyonu) tarafından belirlenen üç renk skalasına ait sayısal değerleri ifade eden L^* , a^* , b^* parametreleri, a^* ve b^* değerlerinden hesap yoluyla elde edilen C^* (Chroma) ve h^* (hue) parametreleri kullanılmıştır (12-15). Literatürde melazmada pigment değişikliğinin kolorimetre ile değerlendirildiği çalışmalar az sayıdadır (16,17).

Melazma kronik ve tekrarlayan bir dermatoz olduğu için tedavide amaç yan etkileri az ya da hasta tarafından tolere edilebilir, kullanımı kolay ve kozmetik olarak kabul edilebilir pigmentasyon gerilemesi sağlamaktır. Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, klinik olarak melazma tanısı alan hastalarda % 10 glikolik asit, % 12 güneşten koruma filtreleri, % 3 süt proteinleri, % 1 rumex occidentalis, % 1 squalen, % 0.30 salisilik asit, % 0.25 vitamin E

içeren Babe® topikal depigmentasyon kreminin etkinliğinin kolorimetre cihazı kullanılarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Melazma özellikle yüzün alın, şakaklar, yanaklar, çene, üst dudak, burun gibi güneş gören bölgelerinde, nadiren de boyun ve ön kolda yerleşen; kaba bir simetriye sahip, düzensiz ama keskin sınırlı, açık-koyu kahverengi veya gri maküllerle karakterize, yavaş gelişen, akkiz, inflamasyonsuz, selim seyirli ve sık rastlanılan bir hiperpigmentasyon hastalığıdır (1-11). Asemptomatiktir ancak kozmetik görünüm bozukluğuna ve psikolojik strese yol açmaktadır (18,19).

2.2 Epidemiyoloji

Melazma her yaş, ırk ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, 30-55 yaşları arasında, Fitzpatrick'in deri fototipi IV-VI (Tablo 1) olan yüksek aktinik radyasyona maruz kalan özellikle Asyalı, İspanyol ve Zenci kadınlarda daha sık gözlenmektedir (3,4,7,9-11,19-21). Hastaların % 90'ı kadındır (10,11,19,22). Ancak erkeklerde de % 10 oranında görülebilmektedir (11,19,20).

Gerçek sıklığı bilinmemektedir (9,11). Gebelikte insidansı % 50-70, doğum kontrol hapı (DKH) kullananlarda ise % 5-34'dür (23-25). Melazmanın sıklığı güneşle temasın en fazla olduğu yaz aylarında artarken, güneş ışınlarının azaldığı kış aylarında ise azalır (4).

Tablo 1. Fitzpatrick'in deri fototipleri

Deri fototipi	Deri rengi	Güneş yanığı ve bronzlaşma
I	Beyaz	Daima yanar, asla bronzlaşmaz
II	Beyaz	Daima yanar, bazen bronzlaşır
III	Beyaz	Bazen yanar, daima bronzlaşır
IV	Açık kahverengi	Nadiren yanar, daima bronzlaşır
V	Koyu kahverengi	Yanmaz, koyu kahverengi pigmentasyon gösterir
VI	Siyah	Yanmaz, siyah pigmentasyon gösterir

2.3 Etiyoloji

Melazmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir (3,10,11,20). Genetik yatkınlık ve ultraviyole (UV) maruziyeti suçlanan en önemli etiyolojik faktörler olup yüksek östrojen seviyesi ile seyreden durumlar (gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı, hormon yerine koyma tedavileri), kozmetikler, fotosensitize edici ilaçlar, otoimmün tiroid bezi hastalıkları, ırk, psikosomatik faktörler, hepatik disfonksiyon, parazitler, beslenme bozukluklarında melazmaya neden olabilmektedirler (1,3,4,9-11,16,18,20,23,26). Tüm sayılan bu faktörlerle ilişkisi olmayan melazma hastaları da vardır ve bunlar idiyopatik olarak değerlendirilir (27). Melazmalı kadın hastaların en az üçte biri, erkek hastaların ise çoğunun idiyopatik grupta yer aldığı bildirilmektedir (4,11,28).

2.3.1 Genetik faktörler

Genetik faktörlerin rolü tam olarak bilinmemekle birlikte aile hikâyesi olguların % 50'sinde bulunmaktadır (4,16).

2.3.2 Güneş ışığı

Melazma gelişimindeki temel etkenlerden birisinin güneş ışığı olduğu uzun süredir bilinmektedir (29-31). Güneş ışığının yoğun olduğu coğrafik bölgelerde daha sık görülmesi, yaz aylarında artış göstermesi, vücudun güneş gören bölgelerinde gelişmesi ve lezyonların başlangıcında sıklıkla güneş ışığı teması bulunması bu faktörün özellikle genetik ve hormonal yatkınlığı bulunan kişilerde melazmanın gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (32-34). Ayrıca güneş ışınlarının, pigment oluşumunda kümülatif etkisi olduğu ileri sürülmektedir (35).

2.3.3 Gebelik

Yüzde oluşan ve gebelikte fizyolojik olduğu kabul edilen melazma, gebelik maskesi ya da kloazma olarak da adlandırılır (8,23). Gebelerin % 50-70'inde gözlenmektedir (23,25,36). Gebelik süresince ilerleyici olan bu durum, ultraviyole radyasyon'a (UVR) temas ile artar (25). Olguların çoğunda doğum sonrası 1-5 yıl içinde düzelmekle birlikte, bazen kalıcı olabilmektedir (1,8,11,20). Diğer gebeliklerde veya doğum kontrol hapı (DKH) kullanımı ile tekrar oluşabilir veya şiddetlenebilir (25).

Griffiths ve arkadaşları (17) melazmalı kadınların % 50'sinde gebelik ile pigmentasyonda artış veya melazma başlangıcı görüldüğünü bildirmişlerdir.

2.3.4 Hormonal faktörler

Östrojen ve progesteron gibi over kaynaklı hormonlar ile MSH, ACTH ve β -lipotropin gibi hipofiz kaynaklı hormonların melanogenezi uyarıcı ve pigmentasyon bozukluklarına bağlı hastalıklarda sorumlu faktörler olabileceği kabul edilmektedir (1). Ayrıca bazı hastalarda tiroid bezi hastalıkları ile melazmanın birlikte bulunması, tiroid hormonlarının da etyopatogenezde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (37,38).

2.3.4.1 Over kaynaklı hormonlar

Gebelik, DKH ve hormon replasman tedavisi ile oluşan melazmanın bu faktörlerin ortadan kaldırılması ile gerilemesi, over kaynaklı hormonların etyopatogenezde en önemli faktörlerden birisi olduğunu düşündürmektedir (11).

Hayvan ve insan deneylerinde östrojenin pigmentasyonu artırdığı ortaya konmuştur (39,40). Yapılan bir çalışmada insan melanosit kültürlerinde östrojen ve progesteronun, melanositlerin büyüklüğünü ve dendrit sayılarını artırarak pigmentasyonda stimulan etkileri olduğu gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmada ise, östrojen ve progesterondan oluşan kombinasyon tedavisi ile melazma gelişimi görülmüşken, sadece östrojen verilen hastalarda ise böyle bir etki gözlenmemiştir (27). Ancak Seperoff, yüksek doz östrojen içeren DKH'larının daha sık melazma yaptığını bildirmiştir (41).

Genelde tüm DKH'larının melazma nedeni olabileceği ve hiçbirinin diğerinden daha güvenli olmadığı kabul edilse de, yapılan bir çalışmada melazma hastalarında siproteron asetat ve etinilöstradiol içeren kombinasyonunun en riskli DKH preparatı olduğu ileri sürülmüştür (32,39).

Scott ve arkadaşları (42) östrojen, progesteron ve testosteronun tek başına ve α -MSH ile birlikte, melanogenez üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve östradiolün tek başına orta derecede, α -MSH ile birlikte belirgin derecede MC1R (Melanokortin-1 Reseptör) düzeylerini arttırdığını ortaya koymuşlardır. Yazarlar bu araştırmada progesteronun hiç etkisi olmadığını ifade ederken testosteronun MC1R düzeylerini düşürdüğünü, sonuçta östradiol ve α -MSH'nın melazma gelişiminde esas faktör olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca literatürde prostat kanseri nedeni ile östrojen tedavisi

alan erkeklerde ve hormon salgılayan over tümörlerinin de kadınlarda melazmaya neden olabileceği bildirilmiştir (20,40,43,44).

2.3.4.2 Tiroid hormonları

Hipertiroidili hastalarda melazma benzeri hiperpigmentasyon görülebilmektedir (45,46). Bu hiperpigmentasyondan, ACTH ve MSH ile benzer yapı ve etkinlik sergileyebilen tiroid stimulan hormonun (TSH) aşırı üretimi sorumlu tutulmaktadır (45). Yapılan çalışmalarda melazmalı hastalarda tiroid bezi bozukluklarının 4 kat arttığı bildirilmektedir (37).

2.3.4.3 Hipofiz hormonları

Hipofiz bezinden salınan MSH ve daha az olmakla birlikte ACTH, melanositlerdeki melanin sentezini stimüle ederler (39,47). İnsan dolaşımındaki MSH düzeyi oldukça düşüktür. Bu nedenle ırklardaki deri renginin farklılığı ve patolojik pigmentasyon durumlarını kan MSH düzeyleri ile açıklanamayacağı kabul edilmektedir (48). Hayvan deneylerinde her ne kadar MSH ve MC1R'nun melanogeneze çok önemli rol oynadığı gösterilmişse de, insan çalışmalarında melanogeneze üzerinde rolü olduğu kanıtlanamamıştır (49-52). Gebelikte görülen hiperpigmentasyonda östrojen ve progesteron esas faktör olarak gösterilse de, artmış MSH düzeyleri de etiyolojide yer almaktadır. Bununla birlikte mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (1,38). Genel kabul gören bir mekanizmaya göre MSH'nın hücre membran reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz uyarılır ve hücre içi cAMP (siklik adenosin mono fosfat) artışı ile tirozinaz miktarı artar ve melanin üretimi ile sonuçlanır (3,39,48,51). Beş farklı hücre içi melanokortin reseptörü tanımlanmıştır. Ancak melanokortin 1 reseptörü (MC1R) pigmentasyonda anahtar rolü olan reseptördür (48,53,54). İm ve arkadaşları (3) melazma alanlarında immünohistokimyasal yöntemle α -MSH'nın aşırı ekspresyonunu göstermişlerdir.

2.3.5 Kozmetikler

Kozmetikler, fototoksik mekanizma ile melazmaya neden olurlar (11,20,21,31,54). Bergamot yağı veya furokumarin içeren parfümlü ve renkli kozmetik ürünler, kokulu sabun ve cilt temizleyiciler yüzde hiperpigmentasyona neden olabilmektedir (55).

2.3.6 İlaçlar

Melazmanın etyopatogenezinde en sık hormon içeren DKH'ları olmak üzere, antikonvülzanlar (fenitoin), fenotiazinler (klorpromazin), trisiklik antidepresanlar, antiaritmikler (amiodaron), antimalaryaller (klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin ve meflokin) ve antibiyotikler (tetrasiklin ve minosiklin), ağır metaller (altın ve gümüş tuzları, demir, bizmut) gibi fotoduyarlandırıcı ve fototoksik pek çok ilaç grubu sorumlu tutulmaktadır (2,4,11,20,31,55-60). Klofazimin, bleomisin, busulfan, rifampin, dapson, zidovudin de melazma benzeri pigment artışına nadiren sebep olan diğer ilaçlardır (1,58-60). Ayrıca isotretinoin ve spironolakton tedavileri ile gelişen ve tedavi bırakıldığında gerileyen melazma olguları da bildirilmiştir (61,62). İlaçlara bağlı gelişen melazma, ilacın kesilmesi ile genellikle aylar içerisinde düzelir (58).

2.3.7 Sıcaklık

Melazma etyolojisinde sıcak uygulamalarının da yeri olduğu kabul edilmektedir. Sıcak ağda uygulaması sonrasında üst dudak üzeri bıyık bölgesinde melazma ortaya çıkabilmektedir. Bu durum hastalar tarafından sıkça belirtilmektedir (33). Yapılan çalışmalarda sıcaklık uygulamasının hücre kültürlerinde UVB'ye benzer şekilde melanosit dendritlerinde uzama, hücre ebatında büyüme ve tirozinaz aktivitesinde artışa neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (63).

2.4 Patogenez

2.4.1 Melanogenez

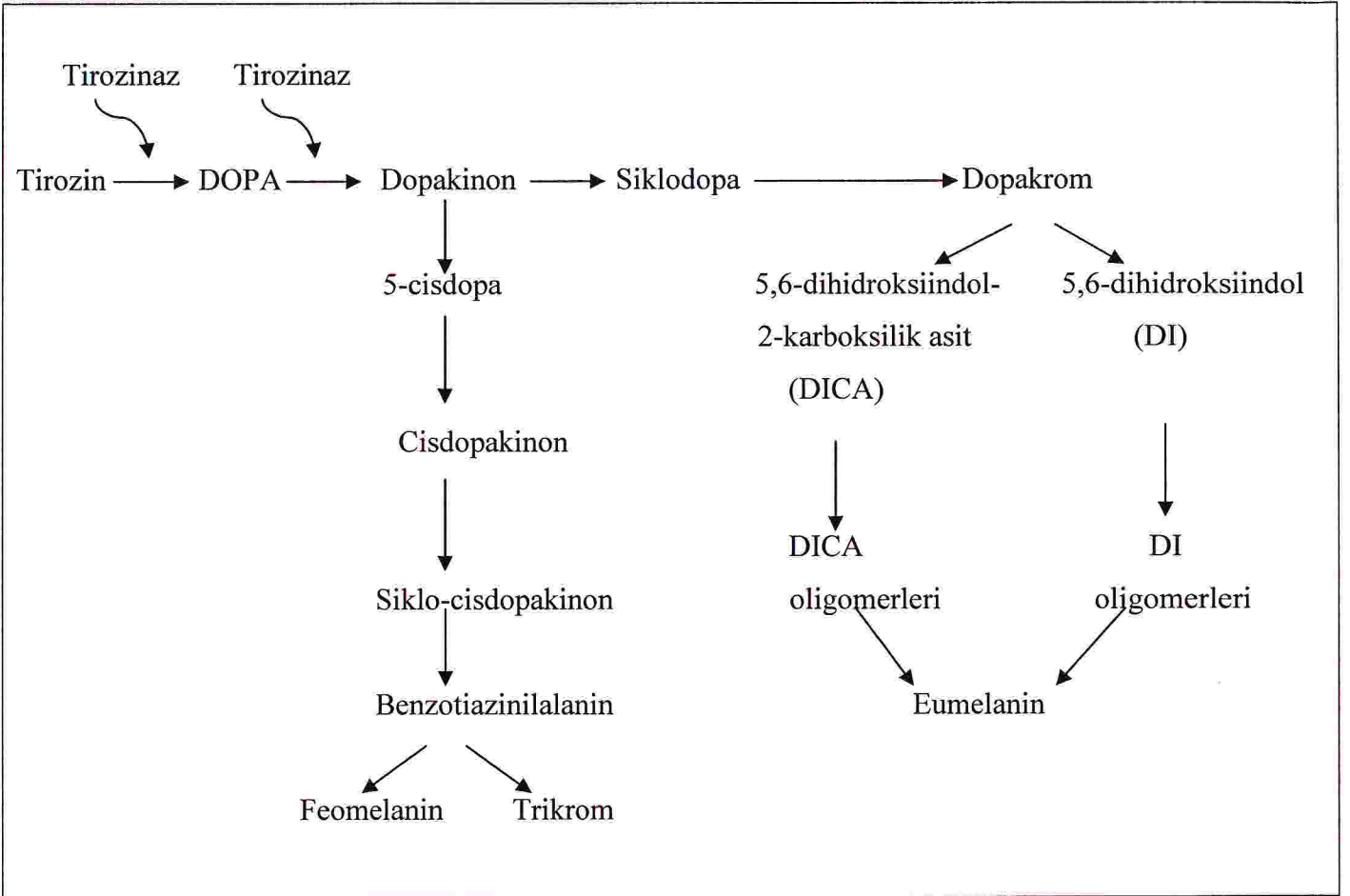
Melanositler epidermin bazal tabakasında ve kıl matriksinde bulunan, ekzokrin tipte pigment yapan hücrelerdir (64). Deri, mukozalar, üvea, retina, iç kulak, kan damarları çevresinde, periferik sinirlerde, sempatik zincirde ve çölyak pleksusta bulunurlar (39,65). Erişkin bir insan derisinde toplam melanosit sayısı yaklaşık 2×10^9 'dur. Yüz ve genital bölge en yoğun olduğu yerlerdir (1,39). Normalde bazal tabakadaki melanositler sabit sayıda iken, kıl folikülündeki melanositler siklik değişim gösterirler. Kılın anagen fazında sayı ve aktivitelerinde artış olur (1). Epidermal melanositlerin sayısı 30 yaşından sonra her bir dekada % 6-8 oranında azalır, ancak aktiviteleri artar. Foliküler melanositlerin ise yaş ile birlikte hem sayılarında hem de aktivitelerinde azalma olur (39,65). Rutin histolojik incelemelerde, hematoksilin-eozin boyamasında

melanositler çekirdeği piknotik hal alarak kenara çekilmiş şeffaf hücreler olarak görülürler (66). Bazal tabaka üzerine yerleşmiş melanositlerin her biri dendritleri ile epidermin Malpighi tabakasındaki 36 keratinosit ile bağlantı kurar ve epidermal melanin birimini oluştururlar (64). Rutin kesitlerde bazal tabakada yerleşmiş her 10 hücreden biri melanosittir (1). Melanositler yaptıkları pigmenti diğer hücrelere vermeye yarayan uzantıları nedeni ile dendritik hücreler olarak da adlandırılırlar. DOPA ve Masson'un gümüşleme tekniği ile dendritler daha rahat görülebilirler. Elektron mikroskopik incelemede, tonofilamentsiz büyük şeffaf hücreler şeklinde görülürler. Bazal tabakada lamina densaya tutunmaya yarayan hemidezmozom benzeri uzantıları vardır. Melanositler sekretuar hücreler olduklarından, belirgin endoplazmik retikulum ve golgi organellerine sahiptirler. Ayrıca sitoplazma içinde yerleşmiş oval bir çekirdek, çok sayıda mitokondri, veziküller, mikrofilamentler, ara filamentler ve mikrotübüller içerirler. Melanin sentezi için gerekli olan tirozinaz ve diğer enzimler granüllü endoplazmik retikulumda yapılarak melanozom adı verilen ufak veziküllere taşınırlar (1,2). Melanogenez, melanositlerde melanozom yapımı ve takibinde bu pigment granüllerinin çevredeki epidermal keratinositlere dağılım ve taşınmasını içeren kapsamlı bir süreçtir (65). Melanozomlar, oluşumu tamamlanmış melanin pigmenti içeren özel organellerdir. Melanozomların olgunlaşması 4 farklı evre gösterir. İlk 2 evre sadece melanositlerdedir ve henüz pigment görülmez. Evre 3 melanozomda tam olmayan melanizasyon vardır ve organel içi yapı seçilebilir. Evre 4 melanozom ise melanin yüklüdür. Evre 3 ve 4 melanozomlar, esas olarak keratinositler olmak üzere, pek çok hücrede bulunabilir (1,2). Melanozomlar, sitofilamentler yardımı ile melanositin dendritik ucuna doğru ilerlerler. Keratinositler, pigment yoğun bu dendritik ucu aktif fagositoz ile sitoplazmaları içine alırlar ve pigmente olurlar. Derinin pigmentasyonu ancak keratinositler içinde melanize olmuş melanozom bulunması ile mümkündür. Bununla birlikte keratinositlere taşınmış olan melanozomlarda artık melanin sentez yeteneği yoktur. Melanozomlardaki melanin varlığı epidermal, dermal makrofajlardaki melanin varlığı ise dermal pigmentasyondan sorumludur (65).

Tüm melanositler bakır içeren tirozinaz enzimine sahiptir ve melanin üretirler. Tirozin (hidroksifenilalanin) aminoasidinden başlıca "eumelanin" elde edilir. Eumelanin kahverengi veya siyah renkli, siklik yapıda, alkali solüsyonlarda çözünemeyen bir pigment olup siyah, kahverengi saç ve deri renginden sorumludur.

Diğer melanin tipleri olan feomelanin ve trikromlar; tirozin, sistein veya glutatyon aminoasitlerinden yapılır. Feomelanin turuncu kırmızı renkli, sülfür içeren, alkali solüsyonlarda çözünebilen bir pigmentdir. Trikromlar ise koyu kırmızı renkli ve çok fazla miktarda sülfür içerir. Çoğu hücre her üç tip melanini de yapabilir. Deri, saç ve göz rengi bu üç melanin tipinin oranına göre belirlenir (1,2,39).

Melanin yapımı, oldukça karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile gerçekleşir (Şekil 1) (1). Melanin, melanozom adlı özelleşmiş sitoplazmik organellerde yapılır (67). Melanozomlar bakır içeren tirozinaz enzimine sahiptir. Tirozinaz granüllü endoplazmik retikulumda mRNA aracılığıyla kopyalanır ve glikolizasyonunun tamamlanması için golgiye taşınır (1,64,66). Tirozinaz aracılığı ile tirozin önce DOPA'ya (3,4-dihidroksifenilalanin), sonra da dopakinona okside edilir (1,30,64). Tirozinaz enzimi, sentez işleminin ilk 2 basamağında rol alır. Ayrıca sentezin devamında da düzenleyici olarak görev alır (1). Dopakinon aşamasında sentez iki farklı yola ayrılır. Birinci yolda, bir grup enzim aracılığı ile yapılarına karboksilik asit eklenmiş bisiklik ürünler oluşur ve eumelanin yapımı için polarize olurlar. İkinci yolda ise dopakinona, polimerizasyon aşamasında glutatyon veya sistein eklenir ve feomelanin ve trikromlar oluşur (1,64).



Şekil 1. Melanin sentezi

2.4.2 Melaninin Önemi

Melanin pigmentinin temel görevi, deri altı tabakaları ultraviyole radyasyonuna (UVR) karşı korumaktır (39). UVR'nunu geniş bir yelpazede soğurmasına karşın, bu emilim 280-320 nm gibi düşük dalga boylarında en belirgin düzeydedir (48). Bu korumayı UV fotonlarının dokuda oluşturduğu serbest radikalleri engelleyerek oluşturur. Epidermise gelen UV'nin büyük bir kısmı melanin tarafından soğurulduğundan, bazal tabakaya erişen UV miktarı oldukça azalır. Bu nedenle melanin yoğunluğu fazla olan koyu tenlilerde deri kanserleri oluşumuna daha düşük oranda rastlanılmaktadır (1,48).

2.4.3 Melazmanın Histopatolojik Bulguları

Melazma lezyonlarından alınan biyopsilerin mikroskopik incelemesinde melanositlerde UV'ye bağlı aktivasyon bulguları, dejeneratif değişiklikler ve hücrelerin çekirdeğinde heterojenite olmak üzere üç tip ultrastruktürel belirti gözlenir (68). Melazmada temel histopatolojik bulgular 4 nedenle oluşmaktadır:

1. Melanositlerin yoğunluğunda artış
2. Melanozom üretimi ve bazal / suprabazal keratinositlere melanozom transferinde artış
3. Melanosit dendritlerinin dallanmasında artış
4. Melanositlerin perikaryalarında genişleme (44,69,70).

Hematoksilen Eozin veya Fontana-Masson boyaları ile yapılan histopatolojik incelemelerde melaninin üç farklı tipte depolandığı gözlenmektedir (4,11,71):

1. Epidermal tip: Bazal, suprabazal tabaka ve stratum korneumda melanin birikimi vardır (4,11,69). Melanositlerin sayısı ve aktivasyonu artmıştır. Keratinositlerin etrafındaki melanozom miktarı, bunların melanizasyonu ve keratinositlere transferi de artmıştır (4). Bu tip, literatürde % 16.6-94 oranlarında en sık görülen tip olarak bildirilmiştir (17,69).

2. Dermal tip: Melazma vakalarının % 4-29.1'ini oluşturur (17,69). Yüzeysel ve derin dermiste perivasküler alanlarda çok sayıda pigment yüklü melanofajlar bulunur (6,11,69). Ayrıca bazal hücrelerde ve subbazal bölgede vakuoler bir dejenerasyon vardır. Epidermal pigmentasyon da artmıştır (69).

3. Mikst tip: Epidermal ve dermal değişikliklerin birlikte bulunduğu melazma tipidir (11). Melazma hastalarının % 2-54.1'ini oluşturmaktadır (17,69).

İnflamasyon bulguları her üç tipte de gözlenmemektedir (4,72).

2.5 Klinik Bulgular

Melazma sınırları keskin ve düzensiz açık-koyu kahve veya gri renkli makül ve yamalar ile karakterize oldukça sık görülen edinsel bir hipermelanozdur (29,73,74). Lezyonlar özellikle yüzün güneş gören kısımlarında yerleşmekle birlikte (% 98.3) nadiren boyun, önkol, gövde, meme ucu, genital bölge gibi farklı yerlerde de görülebilir (2,33). Mukoza tutulumuna rastlanmaz. Lezyonlar lineer veya guttat şekilli olabilir. Soliter veya daha sık görüldüğü şekilde simetrik yerleşimli çok sayıda makül olarak

dikkat çeker (69). Renk genellikle homojen olmakla birlikte, bazen alacalı bir görünüm de sergileyebilir (27). Lezyonların yerleşimine göre sentrofasiyal, malar ve mandibular olmak üzere üç klinik tip tanımlanmıştır (10,75):

1. Sentrofasiyal tip : En sık rastlanılan yerleşim tipi olup, hastaların % 63'ünde görülür. Bu tipte lezyonlar alın, yanaklar, burun, üst dudak ve çenede (maske benzeri) yerleşmektedir (44,73).

2. Malar tip: Lezyonların yanaklara ve burun sırtına yerleştiği (kelebek tarzı) klinik tiptir. Hastaların % 21'inde görülür (48,76).

3. Mandibular tip: Lezyonlar mandibula ramuslarına yerleşir. Klinikte en az rastlanılan melazma tipi olup hastaların % 16'sında görülür (44,73).

Histopatolojik incelemelerde klinik tipler arasında farklılık görülmez (72). Epidermal tip melazma, klinikte açık-kahverenginde görülür (17,69). Dermal histopatolojik tipteki lezyonlar, klinik olarak mavi veya kül grisi renklidir (17). Mikst tipteki lezyonlar ise klinik olarak genelde açık kahverengidir (10).

2.6 Tanı

Melazmada tanı genellikle öykü ve deri muayenesi ile konulup, lezyonların histolojik yerleşimi ise wood ışığı incelemesiyle anlaşılmaktadır (27).

2.6.1 Öykü

Hastalar hiperpigmentasyonun başlangıç dönemi, süresi, arttıran ve azaltan faktörler, aile hikayesi, ilaç ve kozmetik kullanımı açısından sorgulanırlar (55).

2.6.2 Deri muayenesi

Hastaların lezyonları doğal ışık altında; yerleştikleri bölge, homojenitesi, yaygınlığı ve pigmentasyon yoğunluğu açısından değerlendirilir (69). Wood lambası, pigmentasyon bozukluğunun deri tabakalarının hangi düzeyinde meydana geldiğinin gösterilmesine yardımcı olur (4,77). Wood lambası % 9 nikel oksit ile baryum silikat içeren, UV filtresi ve lambasından oluşan bir tanı ajanıdır. İçerdiği filtre 320-400 nm'lik bant dışındaki tüm ışınları tutar (77). Bu lambadan yayılan süzölmüş ışığın dalga boyunun görünür ışık dalga boyundan daha kısa olması nedeniyle, epidermal pigmentasyon değişikliklerini kolaylıkla yansıtır. Dermisin derin tabakalarına iyi

penetre olamadığından dermal değişikliklerde yansıma azdır (77). Bu farklı yansıma özelliği sonucunda da, melazma wood ışığı incelemesi ile epidermal, dermal ve mikst olmak üzere üç farklı tipte görülür.

Epidermal tipte; wood lambası incelemesi ile hiperpigmente maküller, keskin sınırlı ve daha koyu-kahve renkte görülürler. Dermal tipte, güneş ışığında mavi gri görülen lezyonlar wood ışığı ile incelendiğinde soluk, daha az belirgin ve düzensiz sınırlı maküller şeklinde görülürler (69,77). Mikst tipte; hem dermal hem de epidermal melanin bulunduğu bazı alanlarda koyulaşma, bazı alanlarda soluklaşmanın izlendiği kahverengi-gri benekli bir görünüm ortaya çıkar (11,77). Wood ışığı ile muayene, tedavinin seçimi ve prognozunu tayini bakımından oldukça önemlidir. Çünkü epidermal tip melazmalı hastaların tedaviye yanıtı, dermal tipe göre belirgin olarak daha iyidir (20,76-78).

2.7. Ayırıcı Tanı

Melazma tanısı, klinik değerlendirme ve anamnez ile kolaylıkla konulabilmektedir. Ancak benzer şekilde kahverengi hiperpigmentasyon ile seyreden diğer edinsel yüz melanozlarından ayırt edilmelidir:

1. Riehl melanozu: Zehirli atıklar, mineral yağlar ve katrana maruziyet, beslenme bozukluklarına bağlı gelişebilen bu melanoz alın, yanaklar, kulak arkası ve boyun yanlarında kahverengi siyah retiküler pigment yapımıyla karakterizedir (1,39,67). Öykü ve histopatolojik inceleme ile folikül içinde keratin tıkaçlarının gösterilmesi, lezyonlarda telenjiektaziler ile birlikte kepeklenme görülmesi nedeniyle melazmadan ayırt edilebilir (2,67).

2. Civatte'nin poikiloderması: Yüz ve boyunun güneş gören kısımlarında görülen retiküler kırmızı kahverengi pigment artışı ile seyreden orta yaşlı kadınlarda görülen bu durumun, kozmetik ürünler içerisindeki fotosensitizan kimyasal maddelere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Hiperpigmentasyon ile birlikte telenjiektazi ve atrofinin de bulunması nedeniyle melazmadan ayrılır (2,39).

3. Melanodermatitis toksika (Katran melanozu): Antrasen, akridin ve diğer aromatik kimyasalları içeren katran ve ürünlerine bağlı fototoksik bir reaksiyon sonucu gelişir. Retiküler hiperpigmentasyon, telenjiektaziler, atrofi, ufak likenoid foliküler papüller ve nadiren gelişebilen büller nedeniyle melazmadan kolaylıkla ayrılır (1,2,39).

4. Eritromelanozis follikularis: Boyun yanları, kulak ön ve arkası, maksiller bölgede görülen kırmızı-kahverengi, keskin sınırlı, simetrik yerleşimli foliküler papüller, eritem ve telenjektaziler ile karakterizedir. Diyaskopi ile açık kahverengi görünüm oluşur (20,79,80). Lezyon bölgelerinde kılların dökülmesi ve pitriaziform skuamasyon, histopatolojisinde orta derecede hiperkeratoz, foliküler dilatasyon, infundibuler keratotik tıkaçlar, sebase bezlerde genişleme, epidermal hiperpigmentasyon ve periadneksiyal lenfositik infiltrasyon gözlenmesi ile melazmadan ayırt edilir (20,79).

5. Brocq'un pigmenter peribukkal eritrozu: Kozmetiklere bağlı fotokontakt dermatit sonrası geliştiği bilinen bu melanoz ağız çevresinde diffüz kahverengimsi kırmızı pigmentasyon ile karakterizedir (1,2,39). Ayrıca vellus kıllarında dökülme, telenjektaziler ve sebore bulunabilir (2). Lezyonlar yanak ve alına kadar ilerleyebilir (1,39).

6. Berloque dermatiti: Sıklıkla boyun yanları ve kulak arkalarında gelişen asimetrik makül ve yamalar ile karakterize bu pigmentasyon bozukluğu, parfüm ve kolonyalardaki furokumarine bağlı gelişen fototoksik bir reaksiyon ile oluşur. Hastanın öyküsü ve lezyonların lokalizasyonu ile melazmadan ayırt edilir (81,82).

7. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon: Dermoepidermal bileşkede gelişen herhangi bir inflamatuvar tablo, hiperpigmentasyona neden olabilir. Pigmentasyon öncesi geçirilmiş erüpsiyonun olması ve histopatolojik inceleme ile melazmadan ayrılır (1,2,67).

2.8 Melazmanın Seyri ve Prognozu

Tedavi edilmeyen melazma kalıcıdır ve kendiliğinden iyileşmez (18,83). Özellikle kozmetik açıdan sıkıntı yaratır ve kozmetik kamuflajla kapatılması zordur. Hastalık zaman içinde yavaş ilerler (16,20). Tam remisyon nadirdir ve tedavi sonrası rekürrens sıktır. Nadiren güneşe maruziyetin kesilmesi ile spontan remisyon görülebilir (18).

2.9 Melazma Tedavisi

Melazma kronik bir hastalık olduğundan tedaviye yanıtı zayıftır (9,17,18). Genellikle uzun süreli tedavi periyodu gerektirmektedir (84). Genel olarak epidermal ve mikst tip melazma, tedaviye dermal melazmadan daha iyi yanıt verir. Özellikle koyu

tenli hastalarda melazma tedavisi zordur ve yan etkilerle sınırlanmaktadır (9,16). Tedavi sonrası rekürrens de önemli bir sorundur (85). Gebelikte, laktasyon döneminde ve DKH kullanan kadınlarda tedavi önerilmemektedir (9,17).

Melazma, kozmetik bakımdan çoğu hasta için sıkıntı verici bir durumdur. Bu nedenle tedavi ajanları seçilirken, uzun vadede güvenli ve yerel olanları tercih edilmelidir. Tedavinin amacı kabul edilebilir bir kozmetik görünüm sağlamak ve bunu uzun süreli korumaktır (84). Melazma tedavisindeki prensipler başlıca beş başlık altında toplanmıştır:

1. Güneş ışığından korunma
2. Melanosit aktivitesinin baskılanması
3. Melanin sentezinin baskılanması
4. Mevcut melanin pigmentinin uzaklaştırılması
5. Dokudaki melanin granüllerinin parçalanmasıdır (55).

2.9.1 Güneş ışığından korunma

Güneş ışınları melazma oluşturan ve mevcut lezyonları şiddetlendiren önemli faktörlerden biri olması sebebiyle başarılı tedavi için hastanın güneşten korunması ve bilgilendirilmesi şarttır (11,16,20,69). Güneşten koruyucu ürünlerin (gün örtüleri) UVR'nun tüm dalga boylarını etkili bir şekilde bloke etmediği bilindiğinden dolayı güneşten kaçınma, koruyucu giysiler, şapkalar ve pencere koruyucuları gibi diğer fiziksel yöntemler de kullanılmalıdır (86,87).

2.9.1.1 Yerel gün örtüleri

Yerel gün örtüleri fiziksel, kimyasal ve kombine olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Fiziksel gün örtüleri UVR'nu yansıtarak birim yüzeydeki ışık yoğunluğunu azaltan opak maddelerdir. UVA, UVB ve görünür ışınları da içerecek şekilde çok etkin bir koruma sağlarlar (86,88). İçeriğinde sıklıkla titanyum dioksit, magnezyum oksit, demir oksit ve çinko oksit bulunur (86). En çok tercih edileni titanyum dioksit olup, 290-770 nm dalga boyundaki tüm ışınları yansıtır. Çinko oksit ise UVA için daha etkili bir koruma sağlamaktadır (88). İçeriğindeki metaller irritasyon ve nadiren alerjik reaksiyon yaptıklarından duyarlı hastalarda kimyasal koruyuculara göre daha iyi tolere edilebilirler. Komedon yapabilme etkileri yanında, güneşte ısınma sonucu eriyerek elbiseleri boyayabilmeleri istenmeyen yan etkileridir. İki saatten fazla süreli güneş

banyolarında tam koruma sağlayamazlar. Ayrıca opak görünümleri nedeniyle kozmetik bakımdan kabul edilebilmeleri zordur (86,88).

Kimyasal gün örtüleri UVR'nin % 95'inden fazlasını absorbe ederler. Sıklıkla renksiz ve kokusuzdurlar. Foton enerjisini emerek zararsız bir ısı veya ışık olarak ortama geri verirler veya bazı kimyasal reaksiyonlarda kullanılabilirler. Paraaminobenzoik asit (PABA), sinnamatlar, salisilatlar, fenilbenzimidazol sülfonik asit UVB'yi emerken; benzofenonlar, metinil anthranilat, parsol 1789 gibi kimyasal içerik taşıyanlar UVA'yı engellerler. Bazen de reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkmasına yol açıp formüldeki diğer kimyasal bileşikleri bozar ve emilmesi durumunda deriye hasar verebilirler (86,88). Bu anlamda alerjik deri reaksiyonları sık görülen yan etkilidir. Ayrıca bazıları UVR ile karşılaştıklarında yapısal bütünlüğü ve durağanlığını kaybederek bozulurlar. Deriden emilerek sistemik yan etkilere de yol açtıkları için 2 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmez (86).

Bir gün örtüsünün koruyucu etkisi, dayanıklılığına ve güneşten koruyucu faktörüne (Sun Protection Factor = SPF) bağlıdır (89). Ayrıca sürülen bölgede eşit şekilde dağılmış bir tabaka oluşturmak da önemlidir (87). Güneşten koruyucu bir ürün deriye uygulandıktan sonra minimal eritem oluşturmak için gerekli UVR dozunun, korunmasız deride aynı eritemi oluşturmak için gerekli UVR dozuna oranı SPF değeri olarak tanımlanmaktadır (86,88). SPF, ürünün deriyi güneşin indüklediği eritemden koruyabilme yeteneğini ifade eder (86). Bir preparatın SPF'si ne kadar yüksekse koruyuculuğu da o kadar fazladır. SPF değerinin yükselmesi korumayı aynı oranda arttırmaz; örneğin SPF'ü 15 olan bir gün örtüsü % 93'ün üzerinde, 30 olan ise % 97'den daha az bir koruma sağlamaktadır. Birim alanda kullanılan miktarı ve kalınlığı SPF değerini değiştirebilmektedir (88). Ürünlerin dayanıklılığı ise korneum tabakasına bağlanma özelliği ile ilgilidir (89). Çok terleme durumunda ve suyla temas sonrasında yeniden uygulanmaları önerilmektedir (86,88).

Melazma hastalarında opak, komedon yapmayan, yağsız, SPF'si UVB için >15, UVA için >3 olan, dayanıklı gün örtüleri tercih edilmelidir (55,69). Bunların sadece güneşe çıkarken değil, günlük düzenli kullanımları önerilmelidir. Bu şekilde kullanım, kapalı ortamda, cam aracılığı ile geçen UVA ışınlarından da koruma sağlayacağından daha etkili olacaktır (86,87). Güneş koruyucu eklenmeyen melazma tedavisi sıklıkla

başarısızlıkla sonuçlandığından, hastaların medikal tedavinin yanı sıra güneş koruyucu kullanımı açısından da bilgilendirilmesi önerilmektedir (69,86).

2.9.1.2 Sistemik ilaçlar

Sistemik olarak kullanılan klorokin UVA'ya, indometazin, C ve E vitamini, yeşil çay UVB'ye, β -karoten UVA ve görünür ışığa, balık yağı ise UVA ve UVB'ye karşı koruma sağlamaktadır (55).

2.9.2 Melanositlerin aktivitesinin inhibisyonu

Güneş ışığı, gebelik, doğum kontrol hapları, parfümlü kozmetikler ve fototoksik ilaçlar melanositleri aktive ettiğinden, bunlardan kaçınmak gerekmektedir (55).

2.9.3 Melanin sentez inhibisyonu

2.9.3.1 Topikal tirozinaz inhibitörleri

1. Hidrokinon (1,4-benzenediol veya p-dihidroksibenzen)

Hidroksifenolik yapıdaki bu kimyasal molekül, melanositlerde tirozinazı inhibe ederek tirozinden dopa oluşumunu ve böylece melanin sentezini engeller (11,21,26,90,91). Ayrıca DNA ve RNA sentezini baskılayarak melanozom yapımını azaltıcı ve melanositlerde harabiyet yapıcı etkileri de vardır (11,26,92). Sebze, meyve, tahıllar, çay, kahve, bira ve şarap gibi pek çok bitki kökenli ürünün yapısında bulunan doğal bir maddedir (91).

Hidrokinon melazma tedavisinde sık kullanılan ve en etkili ajanlardan birisidir (11,21,93,94). Tek başına veya diğer tedavi ajanları ile birlikte uygulanabilir (26,92,95). Melazma tedavisinde % 2-10 konsantrasyonda, günde 2 kez kullanılmaktadır (10,11,69). Ülkemizde % 2 ve % 4'lük konsantrasyonları bulunmakla birlikte, kullanılan en güvenli konsantrasyon %2'liktir (95). Hidrokinonun % 4'lük konsantrasyonları daha efektiftir, ancak yan etkileri daha fazladır (69,91). % 8-10'luk yüksek konsantrasyonları ise genellikle dirençli melazmada ve zencilerde depigmentasyon amacıyla kullanılmaktadır (1,10). Hidrokinonun etkisi tedavinin 4. haftasından sonra başlar ve optimal etki 6 ila 10. haftalarda ortaya çıkar ve tek ajan olarak kullanımı uzun tedavi süresi gerektirir. Beraberinde geniş spektrumlu bir gün örtüsünün kullanımı etkinliğini artırır (4). Özellikle epidermal tip melazmada etkilidir

(4,26). Bir çalışmada % 4 hidrokinon 50 melazmalı kadın hastada 12 hafta boyunca günde 2 kez uygulanmış ve hastaların % 89.5'inde mükemmel ve iyi sonuçlar elde edilmiştir (90).

Hidrokinon melazmada tek başına etkili olabilmesine karşın ihtiyaç duyulursa tretinoin, glikolik asit, topikal kortikosteroidler, kojik asit ve azelaik asit gibi diğer pigment azaltan ajanlarla kombine edilebilir ve etkinliği artırılabilir (20,55,95). Kombinasyon tedavileri içinde en popüler olanı, ilk kez 1975 yılında Kligman ve Willis tarafından tanımlanan, hidrofilik merhem içinde % 5 hidrokinon, % 0,1 tretinoin, % 0,1 deksametazon içeren "Kligman formülü"dür (1,10,11,55). Formüldeki retinoik asit, hidrokinonun epidermal penetrasyonunu kolaylaştırırken oksidasyonunu önler. Ancak retinoik asitin yüksek konsantrasyonları deride pigment artışı ve irritasyon yapabilmesi nedeni ile önerilmemektedir (4,20). Düşük konsantrasyonda kortikosteroid ilavesi hidrokinon ve retinoik asitin iritan etkisini azaltmakla birlikte, özellikle uzun süreli kullanım sonrasında deri atrofisi, akneiform erüpsiyon ve telenjektazi gelişimi gibi potansiyel yan etkilere sahiptir (11,55). Bu kombinasyon melazmada halen en etkili tedavi modalitelerinden birisidir (11). Cestari ve arkadaşları (93) 8 hafta boyunca günde 2 kez uygulanan % 4 hidrokinon içeren krem ile günde bir kez uygulanan 3'lü kombinasyon kremin (% 4 hidrokinon+% 0.05 retinoik asit+% 0.01 fluosinolon asetonid) etkinliğini ve tolerabilitesini karşılaştırmışlar ve 3'lü kombinasyon kremin, tek başına uygulanan % 4 hidrokinondan daha etkili olduğunu ve yan etki profilinin her iki grupta da benzer olduğunu belirtmişlerdir. Guevera ve arkadaşları (73) % 4 hidrokinon ve % 10 glikolik asit, antioksidanlardan oluşan kombinasyon tedavisinin melazma tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Hurley ve arkadaşları (21) ise % 4 hidrokinon ve glikolik asit uygulaması ile tek başına % 4 hidrokinon tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlar ve glikolik asit ilavesinin hidrokinonun etkinliğini artırmadığını bildirmişlerdir.

Hidrokinon kullanımına bağlı yan etkiler alerjik ve iritan kontakt dermatit, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, tırnakta renk değişimi, lökomelanoderma ve özellikle hidrokinonun yüksek doz ve uzun süreli kullanımına bağlı nadir görülen eksojen okronozisdir (10,11,20,26). Bu nedenle hidrokinonun uzun süreli ve yüksek doz kullanımından kaçınılmalıdır ve idame tedavisi amacı ile ya da yaz aylarında en fazla % 2'lik konsantrasyonda hidrokinon kullanımı önerilmektedir (69).

2. Azelaik asit (AZA)

AZA (1,7-heptanedikarboksilik asit) oleik asitin oksidasyonu sonucu oluşan 9 karbon atomlu doğal, toksik olmayan bir dikarboksilik asittir (9-11,26,96). Pityrosporum'lar doymamış yağ asitlerini oksitleyerek, AZA yapımına neden olurlar (97). Antibakteriyel ve komedolitik etkisi nedeniyle akne vulgaris tedavisinde sık kullanılır (96). Mitokondriyal oksidoredüktaz aktivitesi ve DNA sentezini inhibe ederek antiproliferatif ve sitotoksik etki gösterir (7,9,11,20,92,96). Aynı zamanda geri dönüşümlü in vitro kompetatif tirozinaz inhibitörüdür (4,9,92,97). AZA hiperaktif ve anormal proliferasyon gösteren melanositlere selektif olarak toksik etkilidir, ancak normal melanositlere toksik etkisi yoktur (9-11,96).

AZA, melazma tedavisinde genellikle % 20'lik konsantrasyonda günde 2 defa 4-6 ay süre ile kullanılır (7,11,20,92). Monoterapi olarak olguların % 60-90'ında etkilidir (9,11,55). Varello ve arkadaşları (98) 6 ay süre ile % 2 hidrokinon ile % 20 azelaik asitin etkinliğini karşılaştırmışlar ve % 20 azelaik asitle daha yüksek oranlarda (% 73) başarı elde etmişlerdir. Fitton ve arkadaşları (96) % 20 azelaik asitin % 2 hidrokinondan daha etkili, % 4 hidrokinona eşit etkili olduğunu bildirmişlerdir. Balina ve arkadaşları (97) da %20 AZA ile %4 hidrokinonun eşit etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak Lenk ve arkadaşları (99) ise, melazma tedavisinde % 4 hidrokinonu % 20 azelaik asitten daha etkin bulmuşlardır. Erbil ve arkadaşları (100) % 4 hidrokinon ve % 20 azelaik asit arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. AZA epidermal melazmada daha etkilidir (55). Retinoik asit ve topikal steroidler ile kombine edildiğinde daha etkili sonuçlar bildirilmektedir (9,57,92). AZA genel olarak iyi tolere edilmektedir (7,11,28). En sık görülen yan etkisi % 5-10 oranında lokal irritasyondur ve zamanla tolerans gelişmektedir (9,70,96,97). AZA'nın hidrokinon tedavisini tolere edemeyen hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olacağı kabul edilmektedir (7,57,86).

3. Kojik asit

Kojik asit (5-hidroksi-2-[hidroksimetil]-4-piron) aspergillus ve penicillium gibi funguslar tarafından üretilen bir antibiyotiktir (4,28,101). Bakır iyonunu bağlayarak tirozinaz aktivitesini baskılar ve böylece deri renginin açılmasına neden olur (28,55,101). % 2-4 konsantrasyonda günde 2 defa kozmetik iyileşme sağlanana kadar

kullanılır. Etkinliği % 2'lik hidrokinon ile hemen hemen aynıdır (10). Topikal steroidler ve tretinoin ile kombinasyonuna çok iyi yanıt alınır (55). Hidrokinon ve glikolik asit ile de kombine edilebilir. Garcia ve Fulton (102) 39 melazma hastasına 3 ay süre ile yüzün bir yanına % 4 kojik asit ile % 5 glikolik asit kombinasyonunu, yüzün diğer tarafına ise % 5 glikolik asit ile % 4 hidrokinon kombinasyonunun etkinliğini karşılaştırmışlar ve hastaların % 51'inde pigmentasyonda azalma saptanmış ve her iki kombinasyonunda pigmentasyonu azaltmada eşit etkinlikte olduğunu belirtmişlerdir. Kırk epidermal melazmalı hastada yapılan başka bir çalışmada ise yüzün bir tarafına % 2 kojik asit ve % 10 glikolik asit + % 4 hidrokinon ile yüzün diğer tarafına sadece % 10 glikolik asit + % 4 hidrokinon kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştırmışlar ve kojik asit içeren kombinasyonda % 60 oranında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (101). Kojik asitin en önemli yan etkisi kontakt dermatit gelişimidir (4,101)

4. Tretinoin (All-trans retinoik asit)

Tretinoin vitamin A türevidir ve melazmadaki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tirozinaz ve dopakrom dönüştürücü faktörü inhibe ederek melanin sentezini engellediği, keratinosit kohezyonunu azaltarak (keratolitik etki), melaninin keratinositlere transferini bloke ederek ve keratinosit içinde melanin granüllerini dağıtarak etki ettiği düşünülmektedir (20,17,44,92).

Tretinoin % 0.05-0.1 konsantrasyonlarda epidermal melazmada etkilidir, dermal melazmada etkisi yoktur (16,17,69). Griffiths ve arkadaşları (17) 38 melazmalı hastaya 40 hafta boyunca % 0.1 tretinoin ve plasebo krem uygulamışlar, tretinoinin grubunda % 68, plasebo grubunda ise % 5 etkinlik bildirmişlerdir. Otuz zenci hastada yapılan 40 haftalık bir çalışmada ise % 0.1'lik tretinoin hasta grubunda % 73'lük, plasebo grubunda % 46'lık iyileşme sağlanmıştır. Belirgin depigmentasyon tedavinin 24. haftasında başlamıştır (16). Tretinoin melazmada tek başına etkili olabilmesine karşın, diğer ajanlarla kombine edilerek de kullanılabilir (11). Sadece geceleri olmak üzere günde bir kere uygulanır. Beraberinde diğer tüm tedavi ajanlarında olduğu gibi geniş spektrumlu gün örtüleri de kullanılmalıdır (35). Yaz aylarında kullanılmamalıdır (69). En önemli dezavantajı etkisinin geç ortaya çıkması ve yüksek oranda görülen yan etkileridir (5,11,17,20,26). En sık görülen yan etkisi retinoid dermatitidir. Yanma, kaşıntı, eritem ve deskamasyondan oluşur ve tedaviye devam edildikçe tolerans gelişir

ve bu yan etkiler azalır. Nemlendiriciler ve % 1 hidrokortizon yan etkileri azaltma amacı ile kullanılabilir. Bazen şiddetli retinoid dermatiti sonrasında postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişebilir (9-11,17,92).

5. Arbutin

Arbutin, glukoza bağlı hidrokinon molekülü içeren glukopiranosiddir. Depigmentasyon yapıcı etkisinin melanozomal tirozinaz aktivitesinin geri dönüşümlü baskılamasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Melazmada % 7'lik konsantrasyonu kullanılır (55).

6. Meyan kökü (licorice) ekstresi

Meyan kökü ekstresinde % 10 ila % 40 oranında bulunan glabridin, tirozinaz aktivitesini baskılayarak % 0.1 konsantrasyonda günde 3 kez bir ay uygulandığında melazma renginde önemli derecede açılmaya neden olmaktadır. Özellikle belli kozmetik ürünler içerisinde % 1 veya daha fazla konsantrasyonda bulunmaktadır. Etkisi hidrokinondan 16 kat daha fazladır Klinik olarak etkin konsantrasyonu hala bilinmemektedir (55). Antiinflamatuvar etkiside bulunmaktadır (91).

2.9.3.2. Yerel melanin sentez baskılayıcıları

1. Askorbik asit (C vitamini)

Askorbik asit, 0-kinon üretimini enzimatik olarak azaltarak tirozinaz aktivitesini inhibe eder ve böylece melanin sentezi engellenir (55,74,84). Aynı zamanda antioksidan etkisi ile melanogenez tetikleyicisi olan serbest radikallerin oluşumunu önler. Ek olarak fotoprotektif etkisi ve kollajen sentezini artırıcı etkisi de vardır (74,84). Melazma tedavisinde tek başına yada kombinasyon tedavileri ile kullanılabilir. Lokal kullanımda herhangi bir yan etkisi yoktur. Melazmalı 16 hastada, % 5 askorbik asit kremin % 4 hidrokinon krem ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hidrokinon ile % 93, askorbik asit ile % 62.5 oranında pigmentasyonda gerileme tespit edilmiş ancak yan etkiler askorbik asit ile çok daha az gözlenmiştir (74). Askorbik asit krem + % 20 trikloroasetik asit kombinasyonunu tek başına % 20 trikloroasetik asit ile soyma işlemi ile karşılaştırmışlar ve kombinasyon tedavisinin etkinliğinin hiperpigmentasyonu azaltmada daha etkin olduğu ve rekürrensi azalttığını bildirmişlerdir (84).

Magnezyum-L-askorbil-2-fosfat (VC-PMG), askorbik asitin daha stabil yapıda olan yeni bir türevidir (55,91). Yapılan çalışmalarda melazma tedavisinde VC-PMG ile pigmentasyonda belirgin azalma tespit edilmiştir (91).

2. E vitamini (α -Tokoferol)

Kültüre insan melanoma hücrelerinde, melanogenez üzerinde α -tokoferol ferulat (α -tokoferol ve ferulik asitin bir bileşiği) etkinliğini araştıran çalışmalar, bu maddenin dolaylı olarak tirozin hidroksilaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. Araştırmacılar tokoferol derivelerinin arbutin ve kojik asitten daha güçlü melanin oluşum inhibitörü olduğunu ve aynı zamanda α -tokoferol ferulatın UV ile indüklenen fasiyal hiperpigmentasyonu önlemek veya tedavi etmek için antioksidan mekanizmaların yanı sıra tirozinaz enzimini de inhibe ederek etki ettiğini ileri sürmüşlerdir (103,104).

3. Glutasyon

Dopakinondan feomelanin oluşumunu arttırarak eumelanin sentezini engeller (55).

2.9.3.3 Melanositlere özgü toksik yerel ajanlar

Dirençli melazma hastalarında % 5'lik amonyumlu civa retinoik asit, betametazon ve hidrokinon ile kombine edilerek kullanılabilir. Ancak kontakt dermatit ve gri pigmentasyon oluşma riski vardır (55).

İsopropilkatekol % 1 ila % 3 konsantrasyonda, melanositleri hedef alan ve sayısını azaltan toksik radikaller üreten fenolik depigmentan bir ajandır ve % 3'lük konsantrasyonda % 66 gibi yüksek oranda pigmentasyonda azalma sağlar (10,11,120,55)

N-asetil-4-S-sisteaminilfenol, tirozinaz için substrat olan fenolik bir tioeterdir. Tirozinaz ile etkileştiğinde melanin benzeri pigment oluşur. Ayrıca keratinositlere melanozomların transferini azaltarak melanosit fonksiyonlarını engelleyici etkisi ile hiperpigmentasyonu azaltır (4). N-asetil-4-S-sisteaminilfenol % 4'lük konsantrasyonda günde bir kez uygulandığında 2-4 haftada epidermal ve miks tip melazmada orta ve belirgin düzelme sağlamaktadır (104).

N-2,4-asetoksifeniltio-etilasetamid, epidermal melanositlerin fonksiyonlarını inhibe eden sitostatik bir ajandır. N-asetilsistein ise melanin sentezinde sentez yolağını

koyu renkteki pigmentten sorumlu eumelanin yerine daha açık renk pigmentten sorumlu feomelanin ağırlıklı üretime çeviren glutatyon miktarını arttırarak etki gösterir (55).

2.9.3.4 Non selektif melanogenez supresyonu

1. İndometazin

İndometazinin % 5'lik konsantrasyonu kortikosteroid benzeri etki gösterir. Özellikle vermilyon bölgesi yerleşimli epidermal tip melazmada etkilidir. Aynı zamanda SPF 3 oranında güneşten koruyucu etkisi de bulunmaktadır (55).

2. Topikal steroidler

Topikal steroidlerin melazmadaki etki mekanizmaları bilinmemektedir (9). Muhtemel olarak melanositlerden sekretuar metabolik ürünlerin salınımını inhibe etmekte, ancak melanosit destrüksiyonu yapmamaktadırlar. Bu da melazmadaki kısa süreli etkilerini açıklayabilmektedir (9,105). Deksametazon, hidrokortizon, betametazon 17-valerat, fluosinolon ve klobetazol propionat melazma tedavisinde kullanılabilir (10,55,105). Sekiz hafta içinde % 80-90 iyileşme sağlayabilirler. Ancak tedavi başarısı kısa sürmekte, tedavi bitiminden 2-3 hafta sonra rekürrens oluşmakta, 4-6 ay içinde melazma, tedavi öncesi haline dönüşmektedir (9,105). Melazma tedavisinde tek başlarına kullanımı önerilmemektedir. Genellikle Kligman formülünde yer alırlar (55). Uzun süreli kullanımları yan etkileri nedeni ile mümkün olmamaktadır (9,69). Bunlar arasında akneiform erüpsiyon, atrofi, telenjektazi ve hipertrikoz sayılabilir (10,17,55,105).

2.9.4 Melaninin uzaklaştırılması

2.9.4.1 Kimyasal soyucular (Peeling)

Derinin progresif ekfoliasyonu ile yüzey epidermisden melanin pigmentinin kaybına yol açarak etki ederler (5,28,106). Melazma tedavisinde özellikle deri fototipi I-III olan kişilerde yüzeyel ve orta derinlikte kimyasal soyma işlemi tek başına veya diğer tedaviler ile birlikte uygulanabilmektedir (10,11,55). Derin kimyasal soyma işlemi ise yan etkileri nedeni ile tercih edilmemektedir (10,107). Kimyasal soyma tedavisi ile epidermal tip melazmalı hastalarda daha iyi yanıt alınmaktadır (5,19,92). Bu amaç ile en sık kullanılan bileşikler alfa hidroksi asitler (AHA), beta hidroksi asitler (BHA), fenol, trikloroasetikasit (TCA), resorsinol, kojik asit, tretinoin, salisilik asit, Jessner solüsyonu,

modifiye Jessner solüsyonu ve Unna macunudur. Tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (5,20,19,84,92,106,107). En önemli yan etki özellikle koyu tenli kişilerde postinflamatuar hiperpigmentasyon oluşumudur (19,106,107). Hipo/depigmentasyon, eritem, kaşıntı ve deskuamasyon, atrofi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (özellikle herpes simpleks virus reaktivasyonu), milya oluşumu, skar gelişimi, telenjektazi ve por genişlemeleri de diğer yan etkileridir. Hipertrofik skar ve keloid oluşumu daha çok derin kimyasal soyma işleminin bir sonucudur (10,11,107).

1. Alfa-Hidroksi Asitler (AHA)

AHA'lar düşük konsantrasyonda keratinosit adezyonunu azaltır ve sonuçta korneum tabakasını inceltirler. Ayrıca bazal tabakadaki korneositlerin büyümesini uyararak yeni hücre oluşumu sağlarlar. Yüksek konsantrasyonda ise epidermolizise neden olurlar (10,19,28,107). Düşük moleküler ağırlıklı AHA'lar daha aktiftir ve epidermisi kolay penetre ederek derin kimyasal soyma yaparlar. En sık kullanılan glikolik asit, şeker pancarı suyunda bulunan bir meyve asitidir (10,19). Laktik asit ise ekşimiş süt içinde bulunmaktadır (19,108). Glikolik asit en küçük moleküler yapıya sahip moleküldür. Ardından sıra ile laktik, pirüvik, malik, tartarik ve sitrik asit gelmektedir (19). AHA'ların biyoyararlanımı konsantrasyon arttıkça, pH ve deri kalınlığı azaldıkça, ürünün deri yüzeyinde kaldığı zaman arttıkça artar (19,21,108). Dermise penetrasyon gösteremediklerinden dermal melazma AHA tedavisine yanıt vermez (19).

Glikolik asit farklı konsantrasyonlarda tek başına kullanılabilir gibi, diğer renk açan ajanlarla birlikte de kullanılabilir (4,5,11,18,107). Glikolik asit kimyasal soyma amacı ile % 20-70 konsantrasyonda kullanılır. Özellikle epidermal tip melazma tedavisinde etkilidir (19,92,108,109). İşlem öncesi hastaya evde kullanmak üzere 2 haftalık % 10-15 glikolik asit krem veya losyonu önerilir. Bu tedavi stratum korneumu incelterek toleransı artırır (108). Daha sonra 3-4 hafta aralarla toplam olarak 4-8 seans kimyasal soyma işlemi uygulanır (19,108). Glikolik asitin % 50 ve 70'lik konsantrasyonlardaki soyucu etkisi, trikloroasetik asitin % 35 ve % 50'lik konsantrasyonlarına denktir (108). Seri glikolik asit ile kimyasal soyma işleminin özellikle modifiye Kligman formülü (% 5 hidrokinon+% 0.05 tretinoin+% 1 hidrokortizon asetat) ile birlikte kullanımı ile koyu tenli melazma hastalarında % 80

oranında başarı bildirilmiştir (107). İki haftalık % 10 glikolik asit losyonu kullanımı sonrası yapılan % 50'lik glikolik asit (ayda bir toplam 3 seans) ile soyma işlemi ile de % 91 oranında başarı bildirilmiştir (19). Jimbow ve arkadaşları (4) % 2'lik hidrokinonun % 10-15 glikolik asit ile kombine edildiğinde hidrokinonun depigmentan etkisini artırdığını bildirmişlerdir. Guevera ve arkadaşları (73) ise % 4 hidrokinon ve % 10 glikolik asit, antioksidanlardan oluşan kombinasyon tedavisinin melazma tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

2. Trikloroasetik asit (TCA)

TCA keratinositlerde koagülasyon nekrozuna yol açarak hücre ölümü ile epidermisin üst katmanlarını soyar. Bu nekrozun derecesi konsantrasyon ile değişim gösterir. TCA'nın % 15-25'lik konsantrasyonu epidermisde sınırlı koagülasyon nekrozu ile yüzeysel, % 30-40'lık konsantrasyonu yüzeysel ve orta dermisde de nekroza yol açarak orta derinlikte ve % 40'ın üzerindeki konsantrasyonları ise tüm dermisi nekroze ederek derin kimyasal soyma yapar. (28). Melazma tedavisinde TCA ile yüzeysel ve orta derinlikte kimyasal soyma işlemi kullanılmaktadır (28,55). TCA melazma tedavisinde tek başına ya da diğer kimyasal soyucularla birlikte kullanılabilir (55,76). Ekmekçi ve arkadaşları (76) % 35 TCA + Jessner solüsyonu ile yapılan kimyasal peeling uygulamasının epidermal ve miks tip melazmalı hastalarda daha etkin, hızlı sonuç veren ve güvenilir bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir. TCA ile özellikle yüksek konsantrasyonlarda erken dönemde eritem ve ödem, enfeksiyon, şiddetli kaşıntı, geç dönemde skar oluşumu, hipo yada hiperpigmentasyon gibi yan etkiler oluşabilmektedir ve bu da hasta uyumunu azaltmaktadır. TCA ile yapılan yüzeysel peelinglerde bu yan etki riskleri daha azdır (28,76). Özellikle deri tipi yüksek hastalarda postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski nedeni ile tercih edilmemelidir (76). TCA'nın sistemik absorpsiyonunun olmaması nedeni ile kardiyak aritmi, toksik şok sendromu, larenks ödemi gibi yan etkiler görülmemektedir (76,84).

3. Rezorsinol ve Jessner solüsyonu

Rezorsinol (m-dihidroksibenzen) bir fenol derivesi olup antipruritik, keratolitik, antimikotik ve antiseptik özelliklere sahiptir (110). Kimyasal soyma işleminde tek başına kullanılabildiği gibi genellikle Jessner solüsyonu (14 gr rezorsinol, 14 gr salisilik asit, 14 gr laktik asit, 100 gr etanol) içinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda Unna

macunu içinde de kullanılabilmekte ve derin kimyasal soyma yapabilmektedir (20). İrritan özelliği sebebi ile kontakt dermatite ve deri tipi yüksek olan hastalarda postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olabilmektedir. Rezorsinol uygulamasında sistemik toksisite riski bulunduğu için geniş alanlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca antitiroid aktivitesi nedeniyle hipotiroidi yapabileceğinden uzun süreli kullanımda miksödem oluşma riski de mevcuttur (110).

Jessner solüsyonu, içindeki maddelerin tek tek toksisitesini ve konsantrasyonunu azaltmak, diğer yandan da etkinliklerini artırmak için, orta derinlikte kimyasal soyma amacı ile tek başına ya da diğer soyucu ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (110,111). Lawrence ve arkadaşları (5) melazma hastalarında Jessner solüsyonu ile elde edilen klinik başarıyı % 70'lik glikolik asit ile aynı bulmuşlar, Jessner solüsyonunun uygulaması sırasında çok az ağrı oluşması ve postinflamatuvar renk koyulaşması görülmemesi sebebiyle hasta tahammülü ve uyumunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

4. Salisilik asit

Salisilik asit ile kimyasal soyma melazma tedavisinde etkili olabilmektedir. Deri tipi V ve VI olan 25 hastada 2 haftalık % 4 hidrokinon tedavisi sonrası 5 ardışık salisilik asit ile soyma işleminin (% 20 ve % 30) 2'şer hafta aralıklarla uygulanması ile fasial hiperpigmentasyonda % 66 oranında başarı bildirilmiştir (106). Amer ve arkadaşları (111) 16 epidermal melazmalı hastada % 30 salisilik asit ile Jessner solüsyonunun etkinliğinin ve güvenilirliğinin eşit olduğunu bildirmişlerdir. Salisilik asit ile soyma sonucu krutlanma, kuruluk hipopigmentasyon, ve hiperpigmentasyon gibi yan etkiler görülebilir (106,111).

5. Tretinoin

Haftada 2 kez % 1-5 konsantrasyonda tretinoin ile soyma işlemi melazma tedavisinde hızlı sonuç vermektedir. Peeling solüsyonu yüzde 6-8 saat bırakılmakta ve toleransa göre haftada 2-3 kez tekrar edilmektedir. Tedavi süresi 2-5 haftadır (112).

6. Fenol

Keratokoagülen bir madde olan fenol % 88’lik konsantrasyonda orta derinlikte soyma işlemi yapar. Melazma tedavisinde çok fazla tercih edilmeyen fenolün en sık yan etkisi kardiyak aritmilerdir (110).

2.9.4.2 Dermabrazyon

Dermal melazmada ve diğer tedavilere dirençli olgularda kullanılabilmektedir (21,55). Ucuz olması, lazerin aksine sıcak veya akustik şok dalgaları yaratmadığından etrafındaki deriye zarar vermemesi, manuel olarak hasar derinliğinin kontrol edilebilmesi, protein denatürasyonu yapmadığından yara derinliğinin görsel olarak belirlenebilmesi ve dermal pigmentasyonda da etkili olması en önemli avantajlarıdır. Dezavantajları arasında ise kan püskürmesi, tecrübe gerektirmesi ve rölatif olarak invazif bir teknik olması sayılabilir. Melazma tedavisinde dermabrazyonun % 97 oranında yüksek etkisi bildirilmekte ve kûratif olabileceği ileri sürülmektedir (24). Deri fototipi yüksek olan kişilerde postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve nadiren kalıcı depigmentasyon görülebilmektedir (10,24,55). Eritem, pruritus, nadir olarak milia, atrofi, hipertrofik skar ve keloid oluşumu diğer yan etkileri arasında sayılabilir (24,70).

2.9.5 Melanin granüllerinin parçalanması

2.9.5.1 Lazer

Melanin granüllerinin parçalanması sadece lazer (light amplification by stimulated emission of radiation) tedavisi ile mümkündür (55). Selektif fototermoliz teorisine göre herhangi bir kromofora selektif hasar, o kromoforun abzorbe ettiği ışığın dalga boyu ile aynı dalga boyunda lazer emisyonu ile sağlanabilir (113,114). Hedef doku tarafından emilen, etraf doku tarafından geçirilen dalga boyları seçilerek, yalnızca hedef dokuyu tahrip edecek şekilde ısı veya akustik şok yaratılabilir (113,115). Melazma lezyonlarındaki doğal kromofor melanozomlardır ve termal rahatlatma süresi yaklaşık 1 mikrosaniyedir (114). Lazerin bu yapılar üzerindeki etkisi ani termal genişleme ile membran ve granüllerin patlaması sonucu gelişir. Yıkılan melanin granülleri makrofajlar tarafından fagosite edilir ve lenfatik dolaşım ile deriden uzaklaştırılır (55,113,116).

Melazma tedavisinde pigmented lesion dye (510 nm), intense pulsed light (515-755 nm), pulsed dye (510 nm), cupper vapor (511 nm), krypton (520-530 nm), Q-switched Nd:YAG (532-1064 nm), Q-switched ruby (694 nm), Q-switched alexandrite (755 nm), erbium:YAG (2.940 nm), argon (488/514 nm), pulsed CO₂ ve CO₂ silk touch lazer kullanılabilmektedir (55,56,70,113-117). Genel olarak melazmanın lazer tedavisine yanıtı değişkendir ve rekürrens sıktır (113). Q-switched ruby ve Q-switched Nd:YAG lazerlerinin melazmada çok etkili olmadıkları gözlenmiştir (55,114,115). CO₂ silk touch lazer ile diffüz dermal melazmalı vakaların % 80'inde etkili olduğu gösterilmiştir (55). Intense pulsed light lazer ile epidermal melazmalı hastalarda % 76-100, miks melazmalı hastalarda ise % 50'den daha az oranda başarı bildirilmiştir (116). Erbium:YAG lazerinde dirençli melazmalı hastalarda etkili olduğu belirtilmiştir (117). Angsuwarangsee ve arkadaşları (78) lazerlerin melazma tedavisinde tek başına yeterli olmadığını, hatta mevcut pigmentasyonu daha da kötüleştirebileceğini göstererek, çalışmalarında dirençli melazmada pigmentasyon lazerleri ile birlikte epidermisi uzaklaştıran ablatif bir lazer olan ultrapulse CO₂ lazer kullanımının daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Lazer tedavisinin yan etkileri ağrı, kaşıntı ve yanma hissi, eritem, ödem, vezikülasyon, kabuklanma, purpura, atrofi, infeksiyon ve hipertrofik skardır (11,70,114,115). Ayrıca deri fototipi yüksek olan kişilerde postinflamatuvar hiperpigmentasyon nedeniyle tercih edilmemektedir (10,11,114-117). Günümüzde oldukça popüler bir yöntem olan lazer uygulamaları gerek tedavi yanıtının çok yüz güldürücü olmaması gerekse de yan etkilerinin fazla olması ve tedavi sonrası rekürrensinde sık görülmesi nedeniyle melazma tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir. Ancak diğer tedavi seçenekleri başarılı olmadığı takdirde düşünülmelidir (20,55,78,117).

2.10 Çalışmada Kullanılan Topikal Depigmentasyon Kremi

Çalışmamızda kullanılan topikal depigmentasyon kremi % 10 glikolik asit, % 12 güneşten koruma filtreleri, % 3 süt proteinleri, % 1 rumex occidentalis (rumex+vitamin-C), % 1 skualen, % 0.30 salisilik asit, % 0.25 vitamin E içermektedir.

Bu kreminin içerisinde yer alan glikolik asit + salisilik asit kombinasyonu, deride keratolitik etki ile soyulma sağlayarak yüzey epidermisden melanin pigmentinin

uzaklaştırılmasını sağlayan kimyasal soyuculardır. Aynı zamanda depigmentasyon amaçlı kullanılan diğer ajanların da emilimini arttırarak etki ederler. Glikolik asit en küçük moleküler yapıya sahip AHA (α -hidroksi asit) olup, şeker pancarı suyunda bulunmaktadır. Kimyasal soyma amacı ile genellikle % 20-70 konsantrasyonları tercih edilmektedir. Düşük konsantrasyonda keratinosit adezyonunu azaltır ve sonuçta korneum tabakasını inceltir. Ayrıca bazal tabakadaki korneositlerin büyümesini uyararak yeni hücre oluşumunu sağlar. Yüksek konsantrasyonlarda ise epidermise kolayca ulaşarak epidermolizise neden olur ve derin kimyasal soyma yapar (10,19,28,107). Dermise penetrasyon gösteremediklerinden özellikle epidermal tip melazmada daha iyi yanıt alınmaktadır (5,19,92). AHA'ların biyoyararlanımı konsantrasyon arttıkça, pH ve deri kalınlığı azaldıkça ve ürünün deri yüzeyinde kaldığı zaman arttıkça artar (19,21,108). Glikolik asit melazma tedavisinde, farklı konsantrasyonlarda tek başına kullanılabilirdiği gibi, diğer renk açıcı ajanlarla birlikte de kullanılabilir (4,5,11,18,107). Ayrıca melazmada % 10 glikolik asit stratum korneumu inceltmek ve toleransı artırmak için kimyasal soyma işlemi öncesi de (% 50-70 glikolik asit ile) kullanılabilir (4,5,11,18,107,108).

Salisilik asit genellikle % 20 ve 30 konsantrasyonda, melazma tedavisinde kimyasal soyucu olarak kullanılmaktadır. Glikolik asit ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etki göstererek stratum korneumu inceltir ve renk açıcı ajanların emilimini arttırır. Özellikle epidermal tip melazmada etkili olup diğer depigmentasyon yapıcı ajanlarla (hidrokinon gibi) birlikte kullanıldığında etkinliği artmaktadır (106,111).

Rumex occidentalis (rumex + C vitamini) + süt proteinleri melanositlerde tirozinaz enzimini inhibe ederek melanin üretimini azaltır ve depigmentasyona neden olur. Askorbik asit (C- vitamini) ise, 0-kinon üretimini enzimatik olarak azaltarak tirozinaz aktivitesini inhibe eder ve böylece melanin sentezi engellenir (55,74,84). Aynı zamanda antioksidan etkisi ile melanin üretimini tetikleyen serbest radikallerin oluşumunu önler. Ek olarak ışığa karşı koruyucu (fotoprotektif) etkisi ve kollajen sentezini artırıcı etkisi de vardır (74,84). Melazma tedavisinde tek başına ya da kombinasyon tedavileri ile birlikte kullanılabilir. Melazmalı 16 hastada % 5 askorbik asit kremin % 4 hidrokinon krem ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hidrokinon ile % 93, askorbik asit ile % 62.5 oranında pigmentasyonda gerileme tespit edilmiş ancak yan etkiler askorbik asit ile çok daha az gözlenmiştir. Askorbik asit krem + % 20

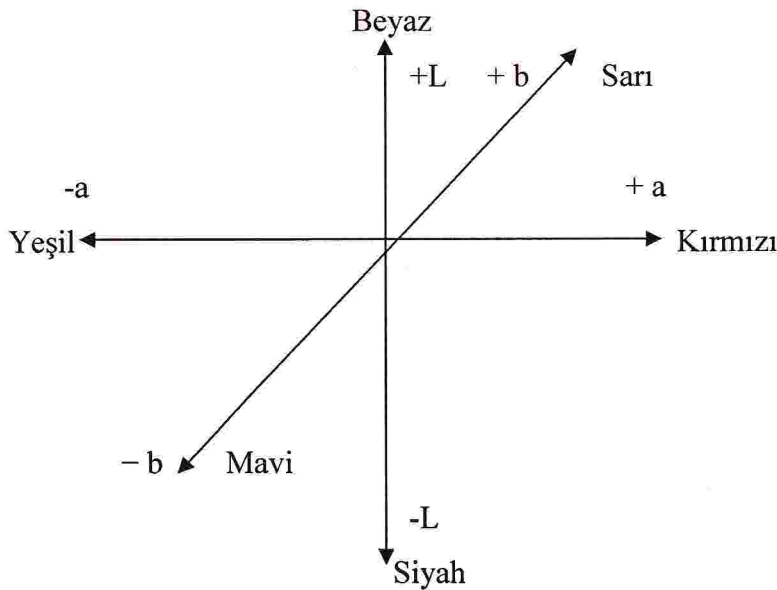
trikloroasetik asit kombinasyonu tek başına % 20 trikloroasetik asit ile soyma işlemi ile karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinin etkinliğinin hiperpigmentasyonu azaltmada daha etkin olduğu ve rekürrensi azalttığı bildirilmiştir (84).

E vitamini (α -tokoferol) antioksidan etkisi ile melanozomlardaki tirozin hidroksilaz ve tirozinaz aktivitesini inhibe ederek melanin oluşumunu baskılar. Ayrıca deri yaşlanmasını geciktirici özelliği de vardır (103,104). Skualen, derinin esnekliği ve gerginliğini sağlanması, ultraviyole ışınlarından koruyucu, sebum üretimini dengeleyici ve epitelizasyonu hızlandırıcı etkileri vardır. Güneş koruma filtreleri güneş ışığı spektrumunun bir bölümünü yansıtmaya ve bir kısmını ise emme kapasitesine sahip maddelerdir. Kimyasal filtreler kromofor gibi rol oynarlar UV ışığı emer, kendilerini değişime uğratar ve ışığın deriyi etkilemesini engeller. UVA ve UVB spektrumundan dalga boylarını emme ve bu gelen enerjiyi zararsız başka bir enerji türüne çevirme kapasitesine sahip olan maddelerdir. Uyarılmış filtre edici molekül, floresan veya fosforesan süreçler ile kendisini, ısı emisyonu veya titreşimsel gevşeme ve fotoiyonizasyon veya fotoizomerizasyon ile stabilize etme (kararlı duruma getirme) eğilimindedir. Fiziksel filtreler yansıtıcı yüzeyler olarak davranır ve bu şekilde UV ışığının epidermis tarafından emilmesini durdurur (86,88).

2.11 Renk Ölçüm Sistemleri

XIX. yüzyıl başlarında rengin üç boyutlu özelliğini açıklayabilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu amaçla sıklıkla gözle renk tespiti (Munsell renk skalası), spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Munsell renk sistemi 1905 yılında Albert H.Munsell tarafından geliştirilen en eski renk sistemidir ve değişik versiyonları yapılmıştır. Munsell renk koordinat sisteminde renk; hue, value ve chroma terimleri ile açıklanır. Hue; kırmızı, mavi ve yeşil gibi temel renk ailelerinin belirlenmesini ifade eder. Value; saf siyah ve saf beyaz arasındaki parlaklık derecesidir. Chroma rengin doygunluk derecesidir. Bu yöntem kolaylıkla uygulanabilir olması yanında, renk skalasının belirli sayıdaki renk ile sınırlı kalması ve renk algılamasında kişisel farklılıkların olabilmesi nedeniyle bazı dezavantajları bulunmaktadır (118,119). Spektrofotometre ve kolorimetreler ise, renk seçimi ile ilgili problemlerin ve kişisel farklılıkların üstesinden gelebilmek amacıyla geliştirilmiştir. Renkteki değişiklikler gözün algılama seviyesinin altına indiğinde bile spektrofotometrik ve kolorimetrik renk

ölçümleri sayısal değerler verir, tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar (120). Bu cihazlar devamlı bir renk çizgisi oluşturmak için yapılarında prizma veya dağıtıcı parçalar içerirler. Spektrofotometre rengin geçirgenliğini, yansımalarını ve gerçek emilimini ölçmek için kullanılan fotometrik bir cihazdır. Spektrofotometrik renk ölçümleri, ölçüm moduna ve kullanılan ışık kaynağına bağlı olarak değişebilmektedir (121). Kolorimetrik renk analizi, bir çok objenin renk farklılıklarının incelenebilmesi için kullanılan hassas kantitatif bir tekniktir (120). Kolorimetre standart bir renk kalibrasyonuna dayanarak rengi tespit edilecek objedeki renk verilerini analiz eden cihazdır ve doğrudan gözümüzün algıladığı üç temel renk üzerinden (kırmızı, yeşil, mavi) ölçüm yapar. Spektrofotometre ve kolorimetre cihazları 1916 yılında kurulan CIE (Commission Internationale de l'Eclairage = Uluslararası Aydınlatma Komisyonu) tarafından belirlenen sistematik renk ölçüm yöntemlerini kullanırlar. Bu amaçla renk ölçümü için 3 boyutlu parametre olarak 1976 yılında CIE tarafından $L^*a^*b^*$ renk sistemi geliştirilmiştir. $L^*a^*b^*$ renk sisteminde tüm renkler kırmızı, mavi ve yeşilin çeşitli miktarlarda karışımından elde edilir. L^* rengin açıklık koyuluk koordinatlarını belirler ve mükemmel siyah rengin L^* değeri 0 iken, mükemmel beyaz rengin L^* değeri 100'dür. a^* ve b^* değerleri ise rengin yoğunluğunu açıklar. a^* eksenini kırmızılık (pozitif a^*) veya yeşillik (negatif a^*), b^* eksenini sarılık (pozitif b^*) veya mavilik (negatif b^*) olarak tanımlanır. Görebildiğimiz tüm renkler sayısal olarak bu renk aralıklarında ifade edilebilirler (121).



Şekil 2. CIE'nin tanımladığı L^* , a^* , b^* renk skalası.

2.12 Kolorimetre

Kolorimetre cihazı özellikle Ziraat fakültelerinde meyve dış rengi, meyve suyu, toprak, et ve yumurta sarısı gibi objelerin renklerinin ölçülmesinde ve diş hekimliği kliniklerinde diş rengi ölçümlerinde sık olarak kullanılmaktadır. Kolorimetre, aydınlatma yansımasının ölçümü için, fiber optik kablo içinde xenon dalgası yayan lamba içerir. Ölçümlerde 8 mm çapında ölçüm alanına sahip renk ölçüm başlığı ve ışık kaynağı olarak CIE tarafından belirlenen C ışıttıcısı (Illuminant C) kullanılmaktadır. Kolorimetre cihazı, her kullanımdan önce beyaz seramik plakaya karşı standardize edilmektedir. Pigment değişikliği, ışık yansımasında azalma veya artma ile ölçülmektedir. Bu şekilde örneklerin renk ölçümleri, kolorimetre cihazı ile üç boyutlu olarak, hızlı, doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde yapılabilmektedir (122).

Çalışmamızda deri renginin kolorimetrik ölçümünde CIE tarafından belirlenen üç renk skalasına ait sayısal değerleri ifade eden L^* , a^* , b^* parametreleri ve a^* ve b^* değerlerinden hesap yoluyla elde edilen C^* (Chroma) ve h^* (hue) değerleri kullanılmaktadır. L^* , a^* , b^* renk sisteminde L^* değeri rengin açıklık ve koyuluğunu ifade eden parlaklıktır ve herhangi bir yansımanın olmadığı siyah renkler ($L=0$) ile yansımanın mükemmel olduğu beyaz renkler ($L=100$) arasındaki sayısal değerleri ifade eder. İnsan deri renginin alanı daha dardır ve beyaz insanlarda L^* değeri 62-71 arasında değişirken, Kafkasyalılarda güneşe maruz kalan alanlarda genellikle 55-63 arasında bulunmuştur (16,17). a^* değerinin (+) olması kırmızı rengi, (-) olması ise yeşil rengi ifade eder. b^* değerinin (+) olması sarı rengi, (-) değerleri ise mavi rengi ifade eder. C^* ve h^* değerleri ise a ve b değerleri kullanılarak hesaplanır. Buna göre;

$C = (a^2 + b^2)^{1/2}$, $h = \tan^{-1}(b/a)$ 'dır. C değeri rengin canlılığını ve matlığını sayısal olarak ifade eder ve artması rengin canlılığını gösterir. Hue değeri ise rengin kırmızılığını ve sarılığını sayısal olarak ifade eder ve artması rengin kırmızıdan uzaklaştığını, azalması ise rengin kırmızıya yaklaşmasını ifade eder (12-17,122).

Melazmada pigment değişikliğinin objektif olarak ölçülmesinde kolorimetre cihazının kullanıldığı çalışmalar literatürde az sayıda bulunmaktadır (16,17). Bu çalışmada da deri renginin ölçümünde kolorimetre cihazı olarak CR 300 Minolta Chroma meter® kullanılmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Kolorimetre Cihazı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

Bu çalışma Kasım 2008 ile Temmuz 2009 tarihleri arasında yapıldı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'ne müracaat eden ve klinik olarak melazma tanısı konulan 27 hasta çalışmaya alındı.

3.1.1 Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- Lezyonların yüz bölgesinde bulunması,
- Lezyonların en az 3 ay süredir varolması,
- Aktif başka dermatolojik rahatsızlığın bulunmaması,
- Endokrinolojik hastalığının olmaması ya da son 1 yıl içerisinde hormonal tedavi almamış olması,
- Aydınlatılmış hasta onam formunu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması.

3.1.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Onsekiz yaşından küçük olması,
- Gebe veya emzirme döneminde olması,
- Son 3 ay içerisinde topikal hidrokinon, tretinoin veya sistemik vitamin-A kullanımı ya da son 1 yılda oral retinoid tedavisi almış olması,

-Son 1 ay içerisinde topikal steroid, kojik asit, azelaik asit veya α - hidroksiasit kullanım öyküsü olması,

-Son 1 yıl içerisinde lazer, mikrodermabrazyon ve kimyasal abrazyon öyküsü olması,

-Çalışmada kullanılan kremin içeriğine karşı bilinen duyarlılığının olması.

Çalışmaya alınan hastalara, hastalıkları, uygulanacak tedavinin niteliği, süresi, tedavi süresince ve sonrasında oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgi verildi. Tüm hastalara aydınlatılmış onam formu okutuldu ve yazılı onayları alındı. Hastalar başka bir topikal veya sistemik tedavi kullanmamaları konusunda uyarıldı.

3.2 Tedavi Rejimi

Tüm hastalardan çalışmada kullanılan kremi, ilk 3 ay hergün, sonraki 3 ayda haftada 2 kez (pazartesi-perşembe), sabah ve akşam yüzünü ılık suyla yıkadıktan sonra sadece lezyonlu bölgeye sürmesi istendi. Tedavi süresince hastalara 30 SPF değerinde Babe® güneş koruyucu kremi (UVA ve UVB 'ye karşı koruma özelliğine sahip) dışarıya çıkmadan 30 dakika önce kullanması ve uzun süre dışarıda kalması durumunda 3-4 saatte bir tekrar etmesi önerildi.

3.3 Lezyonların Değerlendirilmesi

Çalışmaya başlamadan önce her hastadan keskin sınırlı, lokalizasyonu uyguladığımız renk ölçüm metoduna uygun bir hedef lezyon seçildi. Hastaların hem hedef lezyonundan hem de perilezyonel ve güneş görmeyen normal derisinden (sol midaksiller bölge ile meme başının kesiştiği bölge) de tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. aylarında kolorimetre cihazı ile 4 kadrandan ölçümler yapıldı. Tedavi süresince hastalarda görülen yan etkiler (kızarıklık, kuruluk, kaşıntı, yanma, vezikülasyon, ödem ve erozyon) 0-3 arasında (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli) skorlanarak aylık olarak değerlendirildi.

3.4 Değerlendirme Metodu

Hastaların yaşları, lezyon süreleri, melazma tipleri, melazma paternleri ve Fitzpatrick'in deri fototipleri her hasta için ayrıca kaydedildi. Melazma paternleri maske benzeri (lezyonlar alın, yanaklar, burun sırtı, üst dudak ve çenede lokalize), kelebek tarzı (lezyonlar yanaklarda ve burun sırtında lokalize) ve lokalize (lezyon yüzün

herhangi bir bölgesinde lokalize) olarak kaydedildi. Melazma tiplerinin (epidermal, dermal ve miks) belirlenmesi için wood lambası kullanıldı. Wood lambası incelemesi ile hiperpigmente maküller epidermal tipte; keskin sınırlı ve daha koyu-kahve renkte, dermal tipte; soluk, daha az belirgin ve düzensiz sınırlı olarak, mikst tipte ise; bazı alanlarda koyulaşma, bazı alanlarda soluklaşmanın izlendiği kahverengi-gri alanlar olarak gözlemlendi. Melazma şiddeti, lezyonların pigmentasyon yoğunluğu perilezyonel normal deri ile karşılaştırma yapılarak 0 – 4 arasında skorlanarak belirlendi. Buna göre;

- 0→ Pigmentasyon yok,
- 1→ Çok hafif hiperpigmentasyon (minimal),
- 2→ Açık kahverengi hiperpigmentasyon (hafif),
- 3→ Kahverengi hiperpigmentasyon (orta),
- 4→ Koyu kahverengi hiperpigmentasyon (şiddetli).

Hastaların hedef lezyonundan yapılan kolorimetre ölçümleri tedavi öncesinde (0.ay) ve tedavinin 3. ve 6. aylarında yapıldı. Her 4 kadrandan elde edilen L*, C* ve h* değerlerinin ortalamaları hesaplandı. Ortalamalar 0-3 (tedavi öncesi ile 3.ay), 0-6 (tedavi öncesi ile 6.ay) ve 3-6 (3.ay ile 6.ay) aylar arasında karşılaştırıldı (Değerlendirme metodu-1).

Lezyonel deride, kullanılan kremin pozitif etkisi yanında güneşin de bir miktar negatif etkisi (kümülatif etki) bulunmaktadır. Güneş koruyucu kullanılarak bu etki önlenmeye çalışılsa da, lezyon üzerindeki güneş etkisinin tam anlamıyla ortadan kaldırılamayacağı düşünüldü. Bu nedenle lezyonlu deride olası güneş etkisini ortadan kaldırmak ve kremin etkinliğini tam anlamıyla değerlendirmek amacıyla perilezyonel derinin 0-3 ay, 0-6 ve 3-6 arasındaki ortalama L*, C* ve h* değerlerinin farkları alınarak güneş etkisi hesaplandı (A). Lezyonel deriye ise hem ilaç hemde güneş etkisi (kümülatif etki) olmaktadır. Bunun için; lezyonel derinin 0-3 ay, 0-6 ve 3-6 arasındaki ortalama L*, C* ve h* değerlerinin farkları alınarak kümülatif etki hesaplandı (B). Lezyonel deriye olan asıl ilaç etkisi ise lezyonel deriye olan kümülatif etkiden (ilaç+güneş etkisi) güneş etkisi (perilezyonel deriye olan etki) çıkarılarak hesaplandı (C). Bu şekilde ilaç etkisi 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirildi (Değerlendirme metodu-2).

$$A) \text{ Güneş etkisi} = P_3 - P_0 = P_6 - P_0 = P_6 - P_3$$

P: Perilezyonal deri

P₀: 0.aydaki perilezyonel derinin L*, C*, h* değerlerinin ortalaması

P₃: 3.aydaki perilezyonel derinin L*, C*, h* değerlerinin ortalaması

P₆: 6.aydaki perilezyonel derinin L*, C*, h* değerlerinin ortalaması

P₃-P₀ = 0-3 ay arasındaki perilezyonel deriye olan güneş etkisi

P₆-P₀ = 0-6 ay arasındaki perilezyonel deriye olan güneş etkisi

P₆-P₃ = 3-6 ay arasındaki perilezyonel deriye olan güneş etkisi

B) Kümülatif etki = Lezyonel deriye olan ilaç+ [(-) güneş etkisi]

Kümülatif etki = L₃-L₀ = L₆-L₀ = L₆-L₃

L: Lezyonel deri

L₀: 0.aydaki lezyonel derinin L*, C*, h* değerlerinin ortalaması

L₃: 3. aydaki lezyonel derinin L*, C*, h* değerlerinin ortalaması

L₆: 6. aydaki lezyonel derinin L*, C*, h* değerlerinin ortalaması

L₃-L₀ = 0-3 ay arasındaki lezyonel deriye olan kümülatif etki

L₆-L₀ = 0-6 ay arasındaki lezyonel deriye olan kümülatif etki

L₆-L₃ = 6-3 ay arasındaki lezyonel deriye olan kümülatif etki

C) Lezyonel deriye olan ilaç etkisi = Kümülatif etki – (-) Perilezyonel deriye olan güneş etkisi

0-3 ay arasındaki ilaç etkisi = (L₃-L₀) – [(-)(P₃-P₀)]

0-6 ay arasındaki ilaç etkisi = (L₆-L₀) – [(-)(P₆-P₀)]

3-6 ay arasındaki ilaç etkisi = (L₆-L₃) – [(-)(P₆-P₃)]

3.5 İstatistiksel Metod

İstatistiksel analizlerde SPSS (versiyon 13.0, Release 13.01, lisans kodu 9071653; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışma sonunda kolorimetrik ölçüm verilerinin istatistiksel analizi için öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren Değerlendirme metodu-1’de h* ve Değerlendirme metodu-2’de C* (3-6 aylar) değerleri için parametrik (Pair Samples T testi), normal dağılım göstermeyen Değerlendirme metodu-1’de L* ve C* (Two Related Samples testi) ve Değerlendirme metodu-2’de ise L*, h* ve C* (0-3 ve 0-6 aylar) (One Simple T Testi) değerleri için ise nonparametrik testler kullanıldı. Ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon signed ranks testi

kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma (SS) yanında ortanca (minimum (min) ve maksimum(maks)) değerleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya 25 kadın (% 92.6) ve 2 erkek (% 7.4), toplam 27 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması ve standart sapması; 37.9 ± 7.2 , ortancası 38.0 (min: 25, maks: 55) idi. Hastaların melazma sürelerinin ortalama±standart sapması; 6.0 ± 5.1 , ortancası 3.0 (min: 1, maks: 18) yıl arasında değişmekteydi. Onbeş (% 55.6) hastanın deri fototipi II, 8 (% 29.6) hastanın III, 4 (% 14.8) hastanın ise IV olarak belirlendi. On (% 37) hastada aile öyküsü mevcuttu. Lezyonların oluşumundan önce hastaların 11'inde (% 40.7) gebelik, 13'ünde (% 48.1) güneş maruziyeti, 1'inde (% 3.7) kozmetik kullanımı, 1'inde (% 3.7) hormonal tedavi (doğum kontrol hapi) ve 1'inde (% 3.7) ise ilaç kullanımı öyküsü vardı. Hastaların 12'si (% 44.4) daha önce çeşitli tedaviler almıştı. Melazma şiddeti hastaların 5'inde (% 18.5) hafif, 15'inde (% 55.6) orta, 7'sinde (% 25.9) ise şiddetli formda idi. Melazma paterni hastaların 16'sında (% 59.3) maske benzeri, 7'sinde (% 25.9) kelebek tarzında ve 4'ünde (% 14.8) ise lokalize idi. Wood ışığı muayenesi ile epidermal tip melazma hastaların 18'inde (% 66.7), dermal tip 3'ünde (% 11.1), miks tip ise 6'sında (% 22.2) tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Hasta Sayısı (%) n=27	Ort±SS	Ortanca(min-max)
Yaş (yıl)		37.9 ± 7.2	38.0 (25–55)
Cinsiyet			
Kadın	25 (% 92.6)		
Erkek	2 (% 7.4)		
Fitzpatrick deri tipi			
II	15 (% 55.6)		
III	8 (% 29.6)		
IV	4 (% 14.8)		
Melazma süresi (yıl)		6.0±5.1	3.0 (1–18)
Aile öyküsü (+)	10 (% 37)		
Agreve eden faktörler			
Gebelik	11 (% 40.7)		
Güneş maruziyeti	13 (% 48.1)		
Hormonal tedavi	1 (% 3.7)		
Kozmetik kullanımı	1 (% 3.7)		
İlaç kullanımı	1 (% 3.7)		
Melazma paterni			
Maske benzeri	16 (% 59.3)		
Kelebek tarzı	7 (% 25.9)		
Lokalize	4 (% 14.8)		
Melazma tipi			
Epidermal	18 (% 66.7)		
Dermal	3 (% 11.1)		
Miks	6 (% 22.2)		
Melazma şiddeti			
Hafif	5 (% 18.5)		
Orta	15 (% 55.6)		
Şiddetli	7 (% 25.9)		
Daha önce aldığı tedavi	12 (% 44.4)		

4.2 Lezyonların Değerlendirilme Sonuçları

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde toplam 27 hastadan yapılan kolorimetrik ölçümler istatistiksel olarak hesaplandı. Değerlendirme metodu-1 ile L* değerinde 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında, C* ve h* değerlerinde ise 0-3 ve 0-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). C* ve h* değerlerinde, 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Değerlendirme metodu-1 ile 0., 3. ve 6. aylardaki L*, C*, h* değerleri ve bu değerlerin 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında karşılaştırılması.

İlaç Etkisi	0. ay	3. ay	6. ay	p değeri	
	Ort±SS Ortanca (min-max)	Ort±SS Ortanca (min-max)	Ort±SS Ortanca (min-max)		
L	57.9±3.68 58.8 (46.2-63.4)	60.3±4.35 61.4 (47.4-67.7)	61.2±4.38 61.5 (45.8-66.6)	0-3ay	<0.05
				0-6ay	<0.05
				3-6ay	<0.05
C	26.2±3.40 27.9 (18.5-29.8)	20.4±1,01 20.8 (17.4-21.9)	20.5±1.15 20.8 (17.5-22.1)	0-3ay	<0.05
				0-6ay	<0.05
				3-6ay	>0.05
h	62.7±4.58 63.1 (54.7-69.9)	60.5±5.75 60.8 (48.1-71.5)	59.3±6.23 59.5 (47.8-71.9)	0-3ay	<0.05
				0-6ay	<0.05
				3-6ay	>0.05

Değerlendirme metodu-2 ile 3-6 ay arasındaki C* değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), L*, h* değerlerinde 0-3, 0-6, 3-6 aylar arasında ve C* değerinde 0-3, 0-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Değerlendirme metodu-2’de 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasındaki L*, C*, h* değerlerinin karşılaştırılması.

İlaç Etkisi	Ortalama$\pm$SS	Median (min–maks)	p değeri
L (0-3ay)	-0.05 $\pm$ 1.37	-0.03 (-2.47–2.47)	>0.05
L (0-6ay)	-0.35 $\pm$ 1.60	-0.30 (-3.38–3.00)	>0.05
L (3-6ay)	-0.31 $\pm$ 1.25	-0.07 (-2.64–2.17)	>0.05
C (0-3ay)	-0.18 $\pm$ 0.85	0.02 (-2.17–1.08)	>0.05
C (0-6ay)	0.21 $\pm$ 0.93	0.29 (-1.61–1.68)	>0.05
C (3-6ay)	0.39 $\pm$ 0.93	0.21 (-1.0–2.80)	<0.05
h (0-3ay)	0.84 $\pm$ 4.47	1,00 (-11.12–9.78)	>0.05
h (0-6ay)	0.38 $\pm$ 4.35	-0.35 (-7.68–8.07)	>0.05
h (3-6ay)	-0.46 $\pm$ 4.67	-0.60 (-8.97–7.93)	>0.05

Hastalar her ay eritem, kaşıntı, yanma, kuruluk, vezikülasyon, erozyon ve ödem gibi yan etkiler açısından değerlendirildi. Eritem 3. ayda 1 hastada (şiddet skoru; 1) gözlemlendi. Kaşıntı 1. ayda 2 hastada (şiddet skorları; 1 ve 2), 2. ayda 2 hastada (şiddet skoru; 1) ve 3., 4., 5. aylarda 1'er hastada (şiddet skorları; 1) gözlemlendi. Yanma 1. ayda 6 hastada (şiddet skorları; 1 ve 2), 2. ayda 1 hastada (şiddet skoru; 1), 3. ayda 3 hastada (şiddet skorları; 1) gözlemlendi. Kuruluk 1.ayda 3 hastada (şiddet skorları; 1), 3 ve 4. aylarda 1'er hastada (şiddet skorları; 1) gözlemlendi. Fakat bu yan etkiler hiçbir hastada ilacı bıraktıracak şiddette olmadı ve zamanla kendiliğinden geriledi. Vezikülasyon, erozyon ve ödem hastaların hiçbirinde gözlenmedi. Hastalarda oluşan yan etki sıklığının aylara göre dağılımı tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Yan etki sıklığının aylara göre dağılımı.

Yan Etkiler	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay
Eritem	-	-	1 (% 3.7)	-	-	-
Kaşıntı	2 (% 7.4)	2 (% 7.4)	1 (% 3.7)	1 (% 3.7)	1 (% 3.7)	-
Yanma	6 (% 22.2)	1 (% 3.7)	3 (% 11.1)	-	-	-
Kuruluk	3 (% 11.1)	-	1 (% 3.7)	1 (% 3.7)	-	-
Vezikülasyon	-	-	-	-	-	-
Erozyon	-	-	-	-	-	-
Ödem	-	-	-	-	-	-

5. TARTIŞMA

Sık görülen edinsel bir pigmentasyon bozukluğu olan melazma, hastalarda kozmetik görünüm bozukluğuna ve psikolojik strese yol açmaktadır. Melazma tedavisinde güneşten korunma ve hormonal preparatların kullanımından kaçınılması gibi temel önlemlerin yanı sıra topikal tedaviler (hidrokinon, azelaik asit, tretinoin, kortikosteroidler), kimyasal soyucular, dermabrazyon ve lazer gibi çeşitli tedavi yöntemleri tek başına veya tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla farklı kombinasyonlarda kullanılabilir.

Tedavi süresinin uzun oluşu, derin yerleşimli lezyonlar, hormonal problemler ve yeterince güneşten korunmama gibi çeşitli faktörler tedavi başarısızlığının genel nedenleri arasında sayılabilir. İlaç dışı tedavilerden; dermabrazyon tecrübe gerektirmesi, rölatif olarak invazif bir teknik olması, deri fototipi yüksek olan kişilerde postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olması ve diğer yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır. Günümüzde oldukça popüler bir yöntem olan lazer uygulamaları ise gerek tedavi yanıtının değişken ve yüz güldürücü olmaması, yan etkilerinin fazla olması, pahalı bir yöntem olması ve tedavi sonrası rekürrensinde sık görülmesi nedeniyle melazma tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir, ancak diğer tedavi seçenekleri başarılı olmadığı takdirde düşünülmelidir. Bunun dışında ilaç tedavilerindeki yan etkiler nedeniyle melazmada sürekli yeni tedavi arayışları gündeme gelmektedir. İdeal tedavi ajanı yan etkileri az ya da hasta tarafından tolere edilebilir olmalı, kullanımı kolay ve kozmetik olarak kabul edilebilir pigmentasyon gerilemesi sağlamalıdır.

Melazma tedavisinde şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda tedavi etkinliği klinik ve histopatolojik olarak, MASI (Melasma Area and Severity Index) skoru hesaplanarak ya da lezyonların fotoğraflanması ile değerlendirilmiştir. Kolorimetre, çıplak göz ile yapılan renk seçimi ile ilgili problemlerin üstesinden gelebilmek amacıyla geliştirilen, örneklerin renklerinin 3 boyutlu olarak hızlı, doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçüldüğü cihazdır. Renk algılamasındaki uyumsuzluklar ve gözlemciler arasındaki farklılıklar sonucu birçok endüstride renk kontrolü problemi standardize kolorimetre teknikleri kullanılarak giderilmiştir. Kolorimetreler, doğrudan gözümüzün algıladığı üç temel renk üzerinden (kırmızı, yeşil, mavi) ölçüm yaparlar. Literatürde melazmada pigment değişikliğinin değerlendirilmesinde kolorimetre

cihazının kullanıldığı çalışmalar az sayıdadır (16,17). Çalışmamızda kullandığımız kremin etkinliğini objektif olarak değerlendirmek için kolorimetre cihazı ile CIE (Commission Internationale de l'Eclairage = Uluslararası Aydınlatma Komisyonu) tarafından belirlenen üç renk skalasına ait sayısal değerleri ifade eden L^* , a^* , b^* parametreleri ve a^* ve b^* değerlerinden hesap yoluyla elde edilen C^* (Chroma) ve h^* (hue) değerleri kullanılmaktadır. L^* , a^* , b^* renk sisteminde L^* değeri rengin açıklık ve koyuluğunu ifade eden parlaklıktır ve herhangi bir yansımanın olmadığı siyah renkler ($L=0$) ile yansımanın mükemmel olduğu beyaz renkler ($L=100$) arasındaki sayısal değerleri ifade eder. İnsan deri renginin alanı daha dardır ve beyaz insanlarda L^* değeri 62-71 arasında değişirken, Kafkasyalılarda güneşe maruz kalan alanlarda genellikle 55-63 arasında bulunmuştur (16,17). a^* değerinin (+) olması kırmızı rengi, (-) olması ise yeşil rengi ifade eder. b^* değerinin (+) olması sarı rengi, (-) değerleri ise mavi rengi ifade eder. Görebildiğimiz tüm renkler sayısal olarak bu renk aralıklarında ifade edilebilirler. C^* ve h^* değerleri ise a ve b değerleri kullanılarak hesaplanır. Buna göre; $C = (a^2 + b^2)^{1/2}$, $h = \tan^{-1}(b/a)$ 'dır. C^* değeri rengin canlılığını ve matlığını sayısal olarak ifade eder ve artması rengin canlılığını gösterir. Hue (h^*) değeri ise rengin kırmızılığını ve sarılığını sayısal olarak ifade eder ve artması rengin kırmızıdan uzaklaştığını, azalması ise rengin kırmızıya yaklaşmasını ifade eder (12-15).

Melazmanın topikal tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar hidrokinon, azelaik asit, tretinoin ve bunların kombinasyonları üzerine yoğunlaşmıştır. Hidrokinon topikal tirozinaz inhibitörü olup, melanozom yapımını azaltıcı ve melanositlerde nekroz yapıcı etki göstererek, melazma tedavisinde tek başına veya diğer tedavi ajanları ile birlikte sık kullanılan bir ajandır (11,21,26,92-95). Melazma tedavisinde % 2-10 konsantrasyonda kullanılmaktadır (10,11,69). Yapılan bir çalışmada, % 4 hidrokinon 50 melazmalı kadın hastada 12 hafta boyunca günde 2 kez uygulanmış ve hastaların % 89.5'inde mükemmel ve iyi sonuçlar elde etmişler ve epidermal melazmada daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca hastalarda lokal irritasyona bağlı yan etkiler görülmüştür (90). Hidrokinon konsantrasyonu arttıkça etkinlik artmakta ancak bununla beraber yan etki sıklığı da artmaktadır (69,91,95). Hidrokinon kullanımına bağlı alerjik ve iritan kontakt dermatit, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, tırnakta renk değişimi, lökomelanoderma gibi yan etkiler sık görülmektedir. Nadiren yüksek doz ve uzun süreli kullanımına bağlı koyu tenli hastalarda daha sık olmak üzere alında, yanaklarda ve

periorbital bölgede mavi-siyah retiküler pigmentasyonla karakterize ekzojen okronozis görülebilmektedir (10,11,20,26). Bu nedenle hidrokinonun uzun süreli, yüksek dozda ve koyu tenli hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (69).

Azelaik asit (AZA) melazma teavisinde etkili, hastalar tarafından iyi tolere edilen topikal tirozinaz enzim inhibitörü olup aynı zamanda hiperaktif ve anormal proliferasyon gösteren melanositlere selektif olarak toksik etkili bir ajandır (4,9,11,92,96,97). AZA % 20'lik krem formu monoterapi olarak melazmalı olguların % 60-90'ında etkili bulunmuştur (9,11,55). En sık görülen yan etkisi % 5-10 oranında lokal irritasyondur ve zamanla tolerans gelişmektedir (9,70,96,97). AZA epidermal tip melazmada daha etkili olup özellikle hidrokinon tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir ancak uzun tedavi süresi gerektirmesi dezavantajıdır (7,11,28). Varello ve arkadaşları (98) 155 melazmalı olguda 6 ay süre ile % 2 hidrokinon ile % 20 azelaik asitin etkinliğini karşılaştırmışlar ve % 20 azelaik asitle daha yüksek oranlarda (% 73) başarı elde etmişler ve her iki ilaç grubunda da hafif ve orta şiddette geçici lokal iritan reaksiyonlar görülmüştür. Erbil ve arkadaşları (100) % 4 hidrokinon ve % 20 azelaik asit arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Fitton ve arkadaşları (96) % 20 azelaik asitin % 2 hidrokinondan daha etkili, % 4 hidrokinona eşit etkili olduğunu bildirmişlerdir. AZA, retinoik asit ve topikal steroidler ile kombine edildiğinde daha etkili sonuçlar bildirilmektedir (9,57,92).

Tretinoin vitamin A türevi olup tirozinaz ve dopakrom dönüştürücü faktörü inhıbe ederek melanin sentezini engeller. Ayrıca keratinosit kohezyonunu azaltıcı, keratinosit içinde melanin granüllerini dağıtıcı ve melaninin keratinositlere transferini bloke edici etkileri ile melazma tedavisinde kullanılmaktadır (20,17,44,92). Tretinoin % 0.05-0.1 konsantrasyonlarda epidermal melazmada etkilidir (16,17,69). Griffiths ve arkadaşları (17) 38 melazmalı hastaya 40 hafta boyunca % 0.1 tretinoin ve plasebo krem uygulamışlar, tretinoinin grubunda % 68, plasebo grubunda ise % 5 etkinlik bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tretinoin grubunda hastaların % 88'inde eritem ve deskuamasyondan oluşan yan etkiler plasebo grubundan (% 29) daha sık görülmüş ve klinik cevap tedavinin 24. haftasında görülmeye başlamıştır. Tretinoin melazmada tek başına etkili olabilmesine karşın, diğer ajanlarla kombine edilerek de kullanılabilir (11). Tretinoinin dezavantajı yüksek oranda görülen yan etkileri

(yanma, kaşıntı, eritem, deskamasyondan, postinflamatuvar hiperpigmentasyon) ve etkisinin geç ortaya çıkması nedeni ile uzun tedavi süresi gerektirmesidir (5,11,17,20,26).

Melazmada tedavi etkinliğini arttırmak için çeşitli kombinasyon tedavileri de kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavileri içinde en popüler olanı, ilk kez 1975 yılında Kligman ve Willis tarafından tanımlanan, hidrofilik merhem içinde % 5 hidrokinon, % 0,1 tretinoin, % 0,1 deksametazon içeren 'Kligman formülü'dür (1,10,11,55). Formüldeki retinoik asit, hidrokinonun epidermal penetrasyonunu kolaylaştırırken oksidasyonunu önler ve düşük konsantrasyonda kortikosteroid ilavesi hidrokinon ve retinoik asitin iritan etkisini azaltmakla birlikte uzun süreli kullanım sonrasında deri atrofisi, akneiform erüpsiyon ve telenjektazi gelişimi gibi potansiyel yan etkilere sahiptir (4,11,20,55). Bu kombinasyon melazmada halen en etkili tedavi modalitelerinden biridir (11). Cestari ve arkadaşları (93) melazmalı hastalarda yaptıkları çalışmada; 8 hafta boyunca günde 2 kez uygulanan % 4 hidrokinon içeren krem ile günde bir kez uygulanan 3'lü kombinasyon kremin (% 4 hidrokinon+ % 0.05 retinoik asit+ % 0.01 fluosinolon asetonid) etkinliğini ve tolerabilitesini karşılaştırmışlar ve 3'lü kombinasyon kremin, tek başına uygulanan % 4 hidrokinondan daha etkili olduğunu ve yan etki profilinin her iki grupta da benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Kullandığımız çalışma kreminin içerisinde bulunan % 10 Glikolik asit, daha çok kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır. Jimbow ve arkadaşları (4) % 2'lik hidrokinonun % 10-15 glikolik asit ile kombine edildiğinde hidrokinonun renk açıcı etkisini artırdığını bildirmişlerdir. Guevera ve arkadaşları (73) % 4 hidrokinon ve % 10 glikolik asit, antioksidanlardan oluşan kombinasyon tedavisinin melazma tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir ve hastalarda lokal irritasyona bağlı yan etkilerin sık görüldüğünü kaydetmişlerdir. Ayrıca % 10 Glikolik asit konsantrasyonları kimyasal soyma işlemi öncesi (% 50-70 glikolik asit ile) stratum korneumu inceltmek ve toleransı artırmak için 2 haftalık süre ile kullanılmaktadır (4,5,11,18,107,108). Melazmada yapılan bir çalışmada 2 haftalık % 10 glikolik asit losyonu kullanımı sonrası yapılan % 50'lik glikolik asit (ayda bir toplam 3 seans) ile soyma işlemi sonrasında % 91 oranında başarı bildirilmiştir (19).

Kliniğimize başvuran klinik olarak melazma tanısı almış 27 hastaya kozmetik bir ürün olan % 10 glikolik asit, % 12 güneşten koruma filtreleri, % 3 süt proteinleri, %

1 rumex occidentalis (rumex+vitamin-C), % 1 skualen, % 0.30 salisilik asit, % 0.25 vitamin E içeren krem kullandık ve tedavi etkinliğini kolorimetrik ölçümlerle değerlendirdik. Literatürde melazma tedavisinde bu kombinasyon ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma kreminin 6 ay boyunca ve beraberinde 30 SPF değerinde bir güneş koruyucu ile birlikte kullanılması önerildi. Çalışma kremi sadece lezyonel deriye ilk 3 ay boyunca günde 2 kez ve daha sonraki 3 ayda ise haftada 2 kez olacak tarzda (idame tedavisi), güneş kreminin ise güneş gören tüm deriye kullanılması önerildi.

Çalışmamızda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için lezyonel deriden yapılan kolorimetrik ölçümlerde L* değerinde 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında anlamlı bir artış saptanması, lezyonların renginde açılma ve pigmentasyonda gerileme olduğunu göstermektedir. C* ve h* değerlerinde ise 0-3 ve 0-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanması sırayla, lezyonal derinin canlılığını yitirmesi, matlaşması ve rengin kırmızıya doğru yaklaştığını ifade etmektedir. Ancak benzer azalma 3-6 aylar arasında gözlenmemiştir. Bu durum 3-6 aylar arasındaki idame tedavisinde, kremin haftada 2 kez kullanımına bağlandı. Ayrıca lezyonel deride, kullanılan kremin pozitif etkisi yanında güneşin de bir miktar negatif etkisi bulunmaktadır. Güneş koruyucu kullanılarak bu etki önlenmeye çalışılsa da, lezyon üzerindeki güneş etkisini tam anlamıyla ortadan kaldırılamayacağı düşünüldü. Bu nedenle lezyonlu deride olası güneş etkisini ortadan kaldırmak ve kremin etkinliğini tam anlamıyla değerlendirmek amacıyla perilezyonel derinin 0-3 ay, 0-6 ve 3-6 arasındaki ortalama L*, C* ve h* değerlerinin farkları alınarak güneş etkisi hesaplandı. Lezyonel deriye ise hem ilaç hemde güneş etkisi (kümülatif etki) olmaktadır. Bunun için; lezyonel derinin 0-3 ay, 0-6 ve 3-6 arasındaki ortalama L*, C* ve h* değerlerinin farkları alınarak kümülatif etki hesaplandı. Lezyonel deriye olan asıl ilaç etkisi ise, lezyonel deriye olan kümülatif etkiden (ilaç+güneş etkisi) güneş etkisi (perilezyonel deriye olan etki) çıkarılarak hesaplandı. Bu şekilde ilaç etkisi 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında karşılaştırıldığında, sadece C* (Kroma) değeri 3-6 aylar arasındaki anlamlı bulunmuş olup, bu aylar arasında lezyonel derinin parlaklığının azaldığını göstermektedir. Ancak diğer aylardaki L*, C* ve h* değerleri anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç hastaların lezyonel deriye ilaç uygularken etraf dokuya da taşırılmış olabileceğine bağlandı ve kontrol ölçümlerinin

perilezyonel deri yerine, güneş gören, lezyona daha uzak bölgeden yapılmasının daha uygun olabileceğini düşündürdü.

Deri renginin 3 boyutlu olarak değerlendirilmesi için çalışmamızda kolorimetrik renk ölçüm yöntemi kullanılmış olup, L^* , a^* , b^* , C^* (Kroma) ve h^* (hue) değerleri ölçülmüştür. Kolorimetre ile her hedef lezyonun 4 kadranından çok sayıda ardışık olarak, hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde, tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayında ölçümler yapılmıştır. Literatüre bakıldığında kolorimetrik renk ölçümleri ile melazmada tretinoin krem tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, sadece lezyonel deri L^* değeri kolorimetrik olarak ölçülmüştür. Tedavi öncesi L^* değeri 58.5 ± 0.9 tedavi sonrası 59.4 ± 0.7 olarak bulunmuş ve L^* değerinde 0,9 birimlik artış saptanmış. Sonuç olarak pigmentasyondaki klinik olarak saptanan gerileme ile orta dereceli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise L^* değeri tedavi öncesi 57.9 ± 3.68 iken tedavi sonunda 61.2 ± 4.38 olarak ölçüldü ve 3.3 birimlik artış saptandı. Ayrıca çalışmamızda L^* değeri dışında diğer ölçüm değerleri de kullanılarak hassasiyet artırılmaya çalışılmıştır. Siyahlarda melazma tedavisinde topikal tretinoin tedavisinin etkinliğini değerlendiren başka bir çalışmada ise, lezyonel alanlardan kolorimetrik olarak L^* değeri tedavi öncesi 45.5 ± 1.4 iken tedavi sonrası 48.7 ± 1.6 olarak ölçülmüş ve pigmentasyonda açılma 3.2 ± 0.9 birim olarak bulunmuş ve klinik olarak pigmentasyondaki gerileme ile korele bulunmuş (16). Khemis ve arkadaşları (30) melazmalı hastalarda rusinol serumun etkinliğini randomize ve kontrollü olarak değerlendirdikleri çalışmada kolorimetrik ölçümlerde melazmalı lezyonel alanlardan tedavi öncesi ve sonrası (12. hafta) ardışık 2 ölçüm yaparak L^* , a^* , b^* değerlerini karşılaştırmışlar. Pigmentasyonda klinik ve kolorimetrik olarak anlamlı gerileme olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kullandığımız kolorimetri cihazının taşınabilir olması ve ölçümler esnasında da maaliyet getirmemesi önemli avantajlarıdır.

Tüm hastalar çalışmayı başarı ile tamamlamış olup çalışma kremi hastalar tarafından kolaylıkla uygulanmıştır. Hastalar aylık kontrollerine düzenli olarak gelmiştir ve çalışma kremi ve güneş koruyucu dışında başka herhangi bir tedavi almamışlardır. % 10 glikolik asit ve renk açıcı ajanlardan oluşan çalışma kremi genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edildi. Kremi sürdükten sonraki 5-10 dakika içinde genellikle hafif şiddette ortaya çıkan ve birkaç saat içinde gerileyen eritem, kaşıntı, yanma gözlemlendi ve zamanla görülme sıklıkları azaldı. Yanma yan etkiler arasında en sık görüleni idi.

Hastaların az bir kısmında gözlenen kuruluk da zamanla kendiliğinden geriledi. Vezikülasyon, erozyon ve ödem hastaların hiçbirinde gözlenmedi. Çalışma süresince hastalar güneş koruyucu kremi düzenli olarak kullanıp, mümkün olduğunca güneş maruziyetinden kaçınmışlardır. Melazma lezyonlarının güneşin yoğun olduğu yaz aylarında artış gösterebilmesi nedeniyle, çalışmamızda tedavi sonundaki kolorimetrik ölçümlerin bu aylara denk getirilmemesine dikkat edilmiştir.

Çalışmamızda hasta sayısının yetersiz olması, melazma tipleri (epidermal, dermal ve miks) ve deri fototipleri arasında hasta sayılarının eşit dağılmamasına ve istatistiksel olarak da tedavi etkinliğinin karşılaştırılamamasına neden olmuştur.

Sonuç olarak, melazma tedavisinde kullandığımız topikal depigmentasyon kremi ilk 3 ay her gün (günde iki kez), idame tedavisinde ise haftada 2 kez 3 ay süre ile uygulandığında, kolorimetrik ve kozmetik olarak pigmentasyonda gerileme sağlamıştır. İdame tedavisinin haftada iki kez yerine tedavi dozunda (her gün günde iki kez) uygulanmasının tedavi etkinliğini arttırabileceği düşünülmüştür. Çalışma kreminin kullanımı kolay, yan etkilerinin az ve geçici olduğu, zamanla tolere edildiği gözlemlenmiştir. Daha fazla hasta sayısı, farklı tedavi süreleri ve dozları ile tedavi etkinliğini değerlendiren karşılaştırmalı, kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.1 Çalışma kısıtlılıkları

Hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile melazma tipleri arasında ve deri fototipleri arasında tedavi yanıtlarının karşılaştırılamaması ve kolorimetrik ölçümler ile klinik değerlendirmeler (MASI skoru, fotoğraflama ya da dijital kamera) arasında karşılaştırma yapılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇLAR

Klinik olarak melazma tanısı almış hastalarda topikal depigmentasyon kreminin (% 10 glikolik asit, % 12 güneşten koruma filtreleri, % 3 süt proteinleri, % 1 rumex occidentalis, % 1 skualen, % 0.30 salisilik asit, % 0.25 vitamin-E) etkinliğinin değerlendirilmesini içeren bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Değerlendirme metodu-1 ile L* değerinde 0-3, 0-6 ve 3-6 aylar arasında, C* ve h* değerlerinde ise 0-3 ve 0-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) ve kolorimetrik ve kozmetik olarak pigmentasyonda gerileme gözlemlendi. C* ve h* değerlerinde, 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışma kreminin 3-6 ay arasındaki dönemde, idame tedavisinin haftada iki kez yerine tedavi dozunda (her gün günde iki kez) uygulanmasının tedavi etkinliğini arttırabileceği düşünüldü.

2. Lezyonel deride güneş etkisini ortadan kaldırarak yaptığımız değerlendirme metodunda çalışma kreminin etkinliği 0-3 ay, 0-6 ay, 3-6 ay arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak Kroma değeri 3-6 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu da lezyon parlaklığının bu aylar arasında azaldığını göstermektedir.

3. Çalışma kremi ile yapılan tedavi belirtilen süre ve dozlarda melazma hastalarında kullanılabilecek güvenli bir tedavi metodudur. Çalışmaya alınan hastaların tamamında 6 ay boyunca bu tedavi hafif, kısa sürede gerileyen lokal yan etkiler dışında herhangi bir komplikasyona neden olmadan başarı ile tamamlanmıştır.

Sonuç olarak, melazma tedavisinde kullandığımız topikal depigmentasyon kremi ilk 3 ay her gün (günde iki kez), idame tedavisinde ise haftada 2 kez 3 ay süre ile uygulandığında, kolorimetrik ve kozmetik olarak pigmentasyonda gerileme sağlamıştır. İdame tedavisinin haftada iki kez yerine tedavi dozunda (her gün günde iki kez) uygulanmasının ise tedavi etkinliğini arttırabileceği düşünülmüştür. Lezyonel deriye olan güneş etkisi ortadan kaldırılarak yapılan kolorimetrik değerlendirmede ise ilaç etkisi anlamlı bulunmamıştır. Çalışma kreminin kullanımının kolay, yan etkilerinin az ve geçici olduğu, zamanla tolere edildiği gözlemlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHC. Disorders of melanin pigmentation. In: Dermatology. Ed Bischoff W. 2nd. Springer-Verlag, Berlin. 2000;1013-1043.
2. Kang S, Sober AJ. Disturbance of melanin pigmentation. In: Dermatology. Ed Moschella SL, Hurley HJ, WB Saunders Company, Philadelphia. 1992;1442-1474.
3. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of (alfa)-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. Br J Dermatol. 2002;146(1):165-167.
4. Jimbow K, Minamitsuji Y. Topical therapies for melasma and disorders of hyperpigmentation. Dermatologic Therapy. 2001;14(1):35-45.
5. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: A comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. J Am Acad Dermatol. 1997;36(4):589-593.
6. O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the forearms. Australas J Dermatol. 1997;38:35-37.
7. Karaman G, Şendur N, Şavk E. Melazma sağaltımında topikal % 20 azelaik asitin etkinliği. Lepra Mecmuası. 2000;31(3-4):93-97.
8. Aksakal AB, Taner MZ, İlter N, Gürer MA. Gebelik ve deri. Türkderm 1997;31:107-113.
9. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of % 20azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. Dermatology. 2002;205:249-54.
10. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. Dermatol Clin 2000;18:91-98.
11. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol. 1995;131:1453-7.
12. Serup J and Agner T. Colorimetric quantification of erythema—a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a

- clinical scoring scheme and laser-Doppler flowmetry. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1990;15:267-272.
13. Tuncay Ö, Kuşaksız E. Quality Changes in Fresh-Cut Leeks. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Dergisi*. 2003;40(3):32-49.
 14. Abonyi BI, Feng H, Tang J, Edwards CG, Chew BP, Mattinson DS, Fellman JK. Quality Retention in Strawberry and Carrot Purees Dried with Refractance. *Journal of Food Sci*. 2002;67(3):1051-1056.
 15. Günen Y, Günen E, Aşkın A. Ödemiş'te Yetiştirilen Bazı Elma Çeşitlerinde Elle Seyreltmenin Meyve Özelliklerine Etkisi. GAP IV. Tarım Kongresi, Şanlıurfa. 2005;162-166.
 16. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994;130:727-33.
 17. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: A vehicle controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993;129:415-421.
 18. Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Arenas R, Cores-Franco R. Pigmentary problems in the tropics. *Dermatol Clin*. 1994;12:777-84.
 19. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol*. 2001;40(5):354-357.
 20. Perez-Bernal A, Munoz-Perez MA, Camacho F. Management of facial hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(5):261-268.
 21. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol*. 2002;138:1578-82.
 22. Allessandra LH, Luiz FM, Flavia B, Lydia MF, Ademir S, Divaldo CJ. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J of Dermatology*. 2003;42:153-156.
 23. Errickson CV, Matus NR. Skin disorders pregnancy. *Am Fam Physician*. 1994;49:605-10.
 24. Kunachak S, Leelaudomlipi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment for melasma. *Aesthetic Plast Surg*. 2001;25:11-7.

25. Kroumpouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):1-22.
26. Saraçoğlu ZN. Melazma tedavisi. *T Klin J Dermatol.* 1997;7:131-133.
27. Fitzpatrick TB, Johnson RR, Wolff K. et al. Pigmentary disorders. In *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*, 5th ed. McGraw-Hill Company, New York. 2005;336-353.
28. Cotellessa C, Peris K, Onorati MT, Fagnoli MC, Chimenti S. The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyperpigmentations. *Dermatol Surg.* 1999;25:450-4.
29. Pearl E. Grimes. An efficacy study of commercially available hydroquinone % 4 treatments for melasma. *Cutis.* 2007;80:497-502.
30. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *British J of Dermatology.* 2007;156:997-1004.
31. Antoniou C. Treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12(2):70.
32. Westerhof W, Mulder P, Glazenburg E. Retrospective epidemiological study on melasma in the Netherlands. *Pigment Cell Research.* 2001;14(5):406.
33. Baumann L. Pigmentasyon bozuklukları. In: *Kozmetik Dermatoloji*. Ed Weisberg E. Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Ankara. 2003;63-71.
34. Katsambas A, Antoniou CH. Melasma. Classification and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1995;4:217-223.
35. Chung JH, Lee SH, Youn CS, Park BJ. et al. Cutaneous photodamage in Koreans: Influence of sex, sun exposure, smoking and skin color. *Arch of Dermatol.* 2001;137(8):1043-1051.
36. Lawley TJ, Yancey KB. Skin changes and diseases in pregnancy In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K al eds. *Dermatology in general medicine*. 4th ed. McGraw-Hill Book Company, New York. 1993;2105-2112.
37. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzales EA. et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(1):28-31.

38. Mansur T, Derin TU, Gündüz S, Güney O. Melazmada tiroid fonksiyonları. XVI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Program ve Özetler. 1-5 Ekim Antalya. 1996;152.
39. Bleehan SS, Ebling FJG, Champion RH. Disorders of skin color. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. eds. Textbook of dermatology. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1992;1570-1576.
40. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Research*. 1996;9:204-212.
41. Seperoff L. The formulation of oral contraceptives: does the amount of estrogen make any difference? *Johns Hopkins Med J*. 1982;150:170-176.
42. Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek Z. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expresion in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Research*. 2002;15(6):433-439.
43. Perez M, Sanchez JL, Agulio F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol*. 1983;81:543-545.
44. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol*. 2000;39:299-301.
45. Braun-Falco O, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHC. Nutritional, metabolic and endocrine disorders. In: *Dermatology*. Ed Bischoff W. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin. 2000;1349-1366
46. Odom RB, James WD, Berger TG. Endocrine Diseases. In: *Diseases of the skin*. Ed Fathman EM. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;628-635.
47. Wintzen M, Gilchrest BA. Proopiomelanocortin, its derived peptides and the skin. *J Invest Dermatol*. 1996;106(1):3-10.
48. Rees JL, Flanagan N. Pigmentation, melanocortins and red hair. *QJ Med*. 1999;92(3):125-131.
49. Pawalek J, Chakraborty AK, Osber MP. et al. Molecular cascades in UV-induced melanogenesis: a central role for melanotropins? *Pigment Cell Research*. 1992;5:348-356
50. Suzuki I, Tada A, Ollmann MM, Barsh GS, Im S, Lamoreux ML. et al. Agouti signaling protein inhibits melanogenesis and the response of human melanocytes to (alpha)-melanotropin. *J Invest Dermatol*. 1997;108:838-842.

51. Fuller BB, Lunsford JB, Iman DS. (alpha)-Melanocyte-stimulating hormone regulation of tyrosinase in Cloudman S-91 mouse melanoma cell cultures. *J Biol Chem.* 1987;262:4024-4033.
52. Tada A, Pereira E, Beitner JD, Abdel-Malek ZA. Mitogen and stress induced signaling pathways in normal human melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2002;118:316-322.
53. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Bolognia J, Sodi S, Ichihashi M, Pawelek JM. UV light and MSH receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999;885:100-116.
54. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Reviews.* 2000;21(5):457-487.
55. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol.* 1998;37:897-903.
56. Alster TS, Lupton JR. Laser therapy for cutaneous hyperpigmentation and pigmented lesions. *Dermatological Therapy.* 2001;14(1):46-54.
57. Anadolu R, Çalıkoğlu E, Türsen Ü, Güngey E. Melazma tedavisinde topikal % 20 azelaik asit-% 0.25 tretinoin kombinasyonu, % 20 azelaik asit, % 0.25 tretinoin, % 4 hidrokinon ve SPF15 güneşten koruyucu uygulamaların etkinliğinin karşılaştırılması, *Türkderm.* 1999;33:25-28.
58. Dereure O. Drug- induced skin pigmentation: epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J of Clinical Dermatol.* 2001:253-262.
59. Fitzpatrick TB, Johnson RR, Wolff K. et al. Adverse Cutaneous Drug Reactions. In *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*, 5th ed. McGraw-Hill Company, New York. 2005;542-571.
60. Odom RB, James WD, Berger TG. Contact Dermatitis and Drug Eruptions. In: *Diseases of the skin.* Ed Fathman EM. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;95-145.
61. Burke H, Carmichael AJ. Reversible melasma associated with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1996;135:862.
62. Hughes BR, Cunliffe WJ. Tolerance of spironolactone. *Br J Dermatol.* 1988;118:687-691.

63. Nakazawa K, Sahuc F, Damour O, Collombel C, Nakazawa H. Regulatory effects of heat on normal human melanocyte growth and melanogenesis: comparative study with UVB. *J Invest Dermatol.* 1998;110(6):972-977.
64. Taylor SC. Skin of color: Biology, structure, function and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):S41-S62.
65. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JB, Hori Y. Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al eds. *Dermatology in general medicine.* 5th ed. Mc Graw-Hill Book Company, New York. 1999;936-944.
66. Odom RB, James WD, Berger TG. The skin: Basic structure and function. In: *Diseases of the skin.* Ed Fathman EM. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;1-12.
67. Odom RB, James WD, Berger TG. Disturbances of pigmentation. In: *Diseases of the skin.* Ed Fathman EM. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;1057-1072.
68. Toyoda M, Morohashi M. Morphological alterations of epidermal melanocytes in photoageing: an ultrastructural and cytomorphometric study. *Br J Dermatol.* 1998;139(3):444-452.
69. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4-2):894-899.
70. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO₂ laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg.* 1999;25:494-497.
71. Sakamaki T, Hayashi S, Hayakawa R. Melanin distribution in corneocytes and fine patterns of pigmentation on pigmented areas in pigmentary disorders. *Skin Research and Technology.* 1999;5(1):37-41.
72. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, Sohn S, Im S. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):228-237.
73. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of % 4 hydroquinone combined with 10 % glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J of Dermatology.* 2003;42:966-972.

74. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5 % ascorbic acid vs. 4 % hydroquinone in melasma. *Int J of Dermatology*. 2004;43:604-607.
75. Fabio Z, Gelare BA, Piero C, Torello L. Melasma: Successful treatment with pidobenzon 4 % (K5[®] lipogel). *Dermatologic Therapy*. 2008;21:18-19
76. Ekmekçi P, Bostancı S, Gürgey E. Melazma tedavisinde Jessner solüsyonu ve % 35 TCA ile yapılan kimyasal peeling uygulamasının etkinliği. *T Klin J Dermatol*. 2001;11(4):211-216.
77. Asawanonda P, Taylor C. Wood's light in dermatology. *Int J Dermatol*. 1999;38(11):801-807.
78. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultra pulse CO₂ laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design. *Dermatologic Surgery*. 2003;29(1):59-64.
79. Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases of skin appendages. In: *Diseases of the skin*. Ed Fathman EM. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;93-990.
80. Braun-Falco O, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHC. Diseases of the blood vessels. In: *Dermatology*. Ed Bischoff W. 2nd. Springer-Verlag, Berlin. 2000;881-954.
81. Odom RB, James WD, Berger TG. Dermatoses resulting from physical factors. In: *Diseases of the skin*. Ed Fathman EM. 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000;21-48.
82. Braun-Falco O, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHC. Diseases caused by environmental exposure or trauma. In: *Dermatology*. Ed Bischoff W. 2nd. Springer-Verlag, Berlin. 2000;521-570.
83. Kelly AP. Aesthetic considerations in patients of color. *Dermatol Clin*. 1997;15:687-683.
84. Soliman MM, Ramadan-Rahman SA, Bassiouny DA, Abdelmalek M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2007;6:89-94.

85. Sharquie KE, Al-Mashhadani SA, Salman HA. Topical 10 % zinc sulfate solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg*. 2008;34:1-4.
86. Baumann L. Güneş koruyucular. *Kozmetik Dermatoloji*. Ed Weisberg E. Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Ankara. 2003;75-83.
87. Diffey BL. İnsanların solar ultraviyole ışınlarına maruz kalması. *T Klin Dermatoloji*. 2003;4(3):110-117.
88. Özçelik S, Akyol M. Topikal güneş koruyucular. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*. 2002;12(2):76-80.
89. Bahadır S. Güneş ışınlarının deri üzerine etkileri ve korunma. *T Klin Dermatoloji*. 1996;6(2):90-95.
90. Amer M, Metwalli M. Topical hydroquinone in the treatment of some hyperpigmentary disorders. *Int J Dermatol*. 1998;37(6):449-450.
91. Bauman L. Depigmentasyon yapıcı ürünler, *Kozmetik Dermatoloji*. Ed Weisberg E. Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Ankara. 2003;99-104.
92. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M, Raton B. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:272-281.
93. Cestari TF, Hassun K, Sittart A, Viegas ML. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4 % cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J of Cosmetic Dermatology*. 2007;6:36-39.
94. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, Tay YK, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01 %, hydroquinone 4 %, tretinoin 0.05 %) compared with hydroquinone 4 % cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J of Dermatology*. 2008;159:697-703.
95. Türsen Ü, Demirkan F, Arslan E, Ünal Ş, İkizoğlu G. Rinoplasti sonrası gelişen postinflamatuar hiperpigmentasyon tedavisinde % 0,1 tretinoin+ %2 hidrokinon ve SPF 15 güneşten koruyucu uygulamasının etkinliği. *Lepra mecmuası*. 2002;33(1-2):5-9.
96. Fitton A, Goa LK. Azelaic Acid: A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Hyperpigmentary Skin Disorders. *Drugs*. 1991;41(5):780-798

97. Balina LM, Graupe KG. The treatment of melasma: % 20 Azelaic Acid versus % 4 Hydroquinone Cream. *Int J of Dermatology*. 1991;30(12):893-895.
98. Varello-Rowell VB, Verolla V, Graupe KÇ. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1989;143:58-61.
99. Lenk N, Artüz F, Güngör E, Allı N, Bilen F. Melazma tedavisinde % 20 azelaik asit ile % 4 hidrokinonun etkinliğinin araştırılması. *T Klin J Dermatol*. 1996;5:121-124.
100. Erbil H, Taştan HB, Gür A, Şutman K. Melazmada topikal % 4 hidrokinon ve % 20 azelaik asit tedavilerinin karşılaştırılması. XIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu. Ankara. Bayt Ltd. Şti. 1997;126-130.
101. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999;25:282-284.
102. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg*. 1996;22:443-447.
103. Ichihashi M, Funasaka Y, Ohashi A, et al. The inhibitory effect of DL-alpha-tocopheryl ferulate in lecithin on melanogenesis. *Anticancer Res*. 1999;19:3769.
104. Jimbow K. N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. *Arch Dermatol*. 1991;127:1528-1534.
105. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Treatment of melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology*. 1994;188:170.
106. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg*. 1999;25:18-22.
107. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg*. 2002;28:828-832.
108. May LS, Murad H, May RL. Glycolic acid peels for the treatment of wrinkles and photoaging. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19:243-246.
109. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res*. 2002;16:567-571.

- 110.Baumann L. Kimyasal soyucular. Kozmetik Dermatoloji. Ed Weisberg E. 2003;173-186.
- 111.Amer E, Naeem R, Nadia I, Fawad M. Comparison of 30 % Salicylic Acid with Jessner's Solution for Superficial Chemical Peeling in Epidermal Melasma. J of the College Physicians and Surgeons Pakistan. 2008;18(4):205-208.
- 112.Cuce LC, Bertino MC, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peling. Dermatol Surg. 2001;27:12-14.
- 113.Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. Dermatol Clin. 1997;15:397-407.
- 114.Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymiu: yttrium-aluminum-garnet laser. A comparative study. J Dermatol Surg Oncol. 1994;20:795-800.
- 115.Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hiperpigmentation by Q-switched ruby laser. J Dermatol Surg Oncol. 1994;20:592-597.
- 116.Moreno Arias GA, Ferrando J. Intense pulsed light for melanocytic lesions. Dermatol Surg. 2001;27:397-400.
- 117.Manaloto RM, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. Dermatol Surg. 1999;25:121-123.
- 118.Bayındır F, Wee AG. Diş Rengi Seçiminde Bilgisayar Destekli Sistemlerin Kullanımı Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2006;Cilt: 30, Sayı: 3, Sayfa: 40-46.
- 119.Sarıkaya I, Güler AU. Diş Hekimliği Uygulamalarında Renk Kavramı. Türkiye Klinikleri. J Dental Sci 2009;15(2):118-29
- 120.Saraç D, Saraç Ş, Külünk T, Külünk Ş,Ural Ç. Kompozitlerin Renk Stabilitelerine Işık Kaynaklarının Etkisi. Hacettepe Dişhekimliğ Fakültesi Dergisi. 2006;30(2):77-82.
- 121.Eroğlu E, Küçükkesmen C, Uluhan B.S. D. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Prostetik Diş Tedavisi Kliniğine Müracaat Eden Hastaların Diş rengi Dağılımının Saptanması. S. D. Ü Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;14(2):28-31.

122.Günel H, Erşahin S.Toprak Özelliklerini Tahmininde Sayısallaştırılmış Renk Parametrelerinin Kullanımı. Tarım Bilimleri Dergisi. 2006;12(1):85-92.

