

49459

T.C.  
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MELAZMA'DA TOPİKAL HİDROKİNON VE  
AZELAİK ASİT TEDAVİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

İNSAN GÖRETTİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

A. Hakan Erbil  
Hv. Tbp. Kd. Ütğm.

ANKARA-1996

## ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 16 Ekim 1994 gün ve Deri ve Züh. Hst. ABD: 9011-109-94 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Melazma, halen tedavisinde tatminkar sonuçlar alınamayan bir hipermelanozis durumudur. Özellikle kadınlarda kozmetik açıdan problem yaratmasının yanında, kişilerin sosyal ilişkilerinde de olumsuzluklara yol açabilmektedir. Etyopatogenezinde rol alan güneş ışınlarına maruz kalma, oral kontraseptif ve kozmetik kullanımına bağlı olarak polikliniklerde sık rastlanan bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada, melazmalı kadınlarda, melazma tedavisinde en çok kullanılan hidrokinon ile son yıllarda literatürlerde adı sıkça geçmeye başlayan azelaik asidin topikal olarak karşılaştırmalı çalışması değerlendirildi.

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında çalıştığım üç yıl boyunca yetişmemde çok emekleri geçen ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım, Prof. Tbp. Tuğg. Nüzhet ARAZ'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Kurtuluş ŞUTMAN'a, Doç. Tbp. Kd. Alb. Ali Rıza GÜR'e, uzmanlık öğrenciliğim süresince yakın desteklerini gördüğüm Yrd. Doç. Dz. Tbp. Kd. Bnb. Zafer KURUMLU, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Halis Bülent TAŞTAN ve Uzm. Tbp. Yzb. Ahmet AKAR'a, birlikte olmaktan büyük memnunluk duyduğum tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ile bütün klinik personeline, yazım, fotokopi ve baskı işlerinde emeği geçenlere içtenlikle teşekkür ediyorum ve saygılar sunuyorum.

Dr. A. Hakan Erbil

ANKARA-1996

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	2
A- MELANOGENEZİS VE HİPERPİGMENTASYON	2
B- MELAZMA	7
1. TANIM	7
2. TARİHÇE	7
3. EPİDEMİYOLOJİ	8
4. ETYOPATOGENEZ	8
5. KLİNİK BELİRTİLER	10
6. HİSTOPATOLOJİ	11
7. TANI VE AYIRICI TANI	11
8. TEDAVİ	12
9. KORUNMA	17
C- HİDROKİNON	18
D- AZELAIK ASİT	20
III- GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV- BULGULAR	23
V- TARTIŞMA VE SONUÇ	32
VI- ÖZET	35
VII- İNGİLİZCE ÖZET	36
VIII- KAYNAKLAR	37

## I. GİRİŞ

Melazma; sıklıkla yüzün, daha az olarak boynun ve ön kolun güneşe maruz kalan kısımlarında, simetrik olarak yerleşmiş, sık görülen akkiz bir hipermelanozis tablosudur.<sup>44,51,69</sup> Doğurgan yaştaki kadınlarda sık gözlenirken, nadiren erkeklerde de görülebilir. Dünyada tüm coğrafik bölgelerde gözlenmesine rağmen, Latin Amerikalı'larda ve Asyalı'larda daha siktir.<sup>44,69</sup> Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber birçok etyolojik faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında oral kontraseptifler, gebelik, kozmetik kullanımı, nutrisyonel faktörler, endokrin hastalıklar, genetik predispozisyon ve güneş ışığı sayılabilir.<sup>44,69,66</sup> Bunlardan genetik predispozisyon ve güneş ışığı en çok suçlanan faktörlerdir.<sup>62</sup>

Sık karşılaşılan bir hiperpigmentasyon bozukluğu olan melazmanın tedavisinde pek çok ilaç denenmiş ancak tatminkar sonuçlar alınamamıştır. Melazmanın tedavisinde en çok kullanılan ilaç hidrokinondur. Tek başına %2-5 konsantrasyonlarda veya retinoik asit ve kortikosteroidlerle kombine olarak uygulanmaktadır. Hidrokinonun etkinliği kullanılan konsantrasyonlara bağlı olarak değişir. Yüksek konsantrasyon etkinliğini artırırken, yan etki riskini de artırır.<sup>2</sup>

Azelaik asit, invitro olarak tirozinaz enzimini kompetitif mekanizma ile reversibl olarak inhibe ederek melanin biyosentezinde etkili olmaktadır. İlaç hiperaktivite gösteren melanositler üzerinde selektif olarak inhibe edici etki göstermektedir. Bu yüzden birçok hiperpigmentasyon bozukluklarında topikal olarak kullanılmaktadır.<sup>8,46,47</sup>

Bu çalışmada, %20 azelaik asit ve %4 hidrokinon kremlerinin melazmadaki topikal tedavi etkinliklerini karşılaştırdık. Lezyon büyüklüğünü ve pigmentasyon şiddetini aylık kontrollerle takip ederek elde ettiğimiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirdik.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. MELANOGENEZİS VE HİPERPİGMENTASYON

Normal insan deri rengi oksihemoglobin, redükte hemoglobin, karotenoidler ve melanin pigmentinden oluşur. Melanin, başlıca renk belirleyici pigmenttir. İnsanlarda melanin pigmentasyonunun iki tipi vardır. İlki; genetik olarak belirlenen konstütif deri rengidir. Diğeri ise hormonal etkiler ve ultraviyole radyasyona bağlı oluşan fakültatif (indüklenebilen) melanin pigmentasyonudur. Deri rengindeki ırk ve etnik farklılıklar melanin taşıyan melanozomun sayı, büyüklük, şekil, dağılım ve yıkımına bağlıdır. Melanozomlar melanositlerce yapılırlar ve çevredeki keratinositlere transfer olurlar.<sup>33</sup>

Melanozomlar dört basamakta oluşurlar.

Evre I; Golgi aparatusundan gelişen membranla çevrili küresel veziküldür. Bu vezikül tirozinaz aktivitesi gösterir ve melanoflament içerir. Tirozinaz enzimi ve yapısal proteinlerin bu erken melanozomda nasıl organize olduğu belli değildir. Fakat tirozinaz ribozomlarda yapılır, endoplazmik retikulum yolu ile golgiye transfer olur ve golgiden oluşan vezikülde birikir.

Evre II; melanozom oval biçimdedir ve birçok melanoflament içerir.

Evre III; melanozomda melanin depolanması görülür.

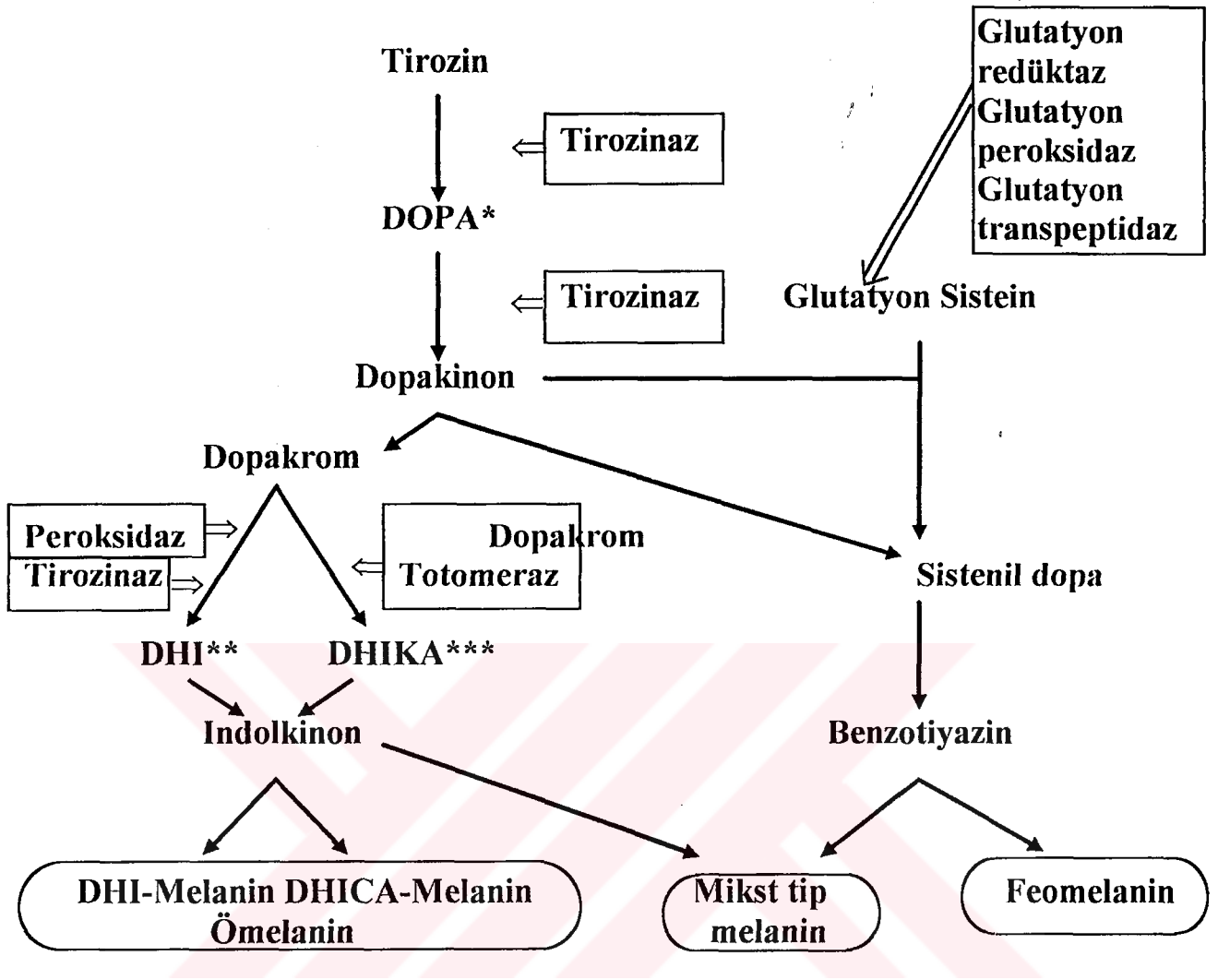
Evre IV; matür bir melanozomdur ve elektrodens görülür.

Matür melanozomlar, melanosit dendritleri aracılığı ile keratinosite transfer olduktan sonra membranla çevrilir ve sekonder lizozom oluşur. Beyaz tenlilerde melanozomlar daha küçüktür ve

sekonder lizozom içinde küme oluştururlar. Melanozomlar siyah tenlilerde daha büyüktür ve keratinosite transfer olduktan sonra kümelenmezler. Melanozomlar keratinosit asit hidrolaz lizozomal enzimi ile parçalanır ve sonunda stratum korneumun kaybı ile uzaklaşırlar.<sup>33</sup>

Melaninler, melanoproteinleri oluşturmak üzere proteinlere tutunan, kompleks, yüksek molekül ağırlıklı polimerlerdir. İnsanlarda melaninler ömelanin (kahverengi-siyah) ve feomelanin (kırmızı-sarı) olmak üzere iki gruba ayrılır. Ömelanin ve feomelaninin oluşumunun ilk basamakları Şekil-I'de görüldüğü gibi tirozinin DOPA'ya, DOPA'nında dopakinona oksidasyonunun tirozinazca katalizasyonudur.<sup>53</sup> Buradan sonra herbirinin yolları ayrılır. Ömelanin sentezi için dopakrom 5,6-dihidroksiindol (DHI) ve 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik asite (DHKA) döner. Bu yolların enzimleri dopakrom oksidoredüktaz ve dopakrom totomerazdır. Bunun ardından komplike, tam anlaşılammış ömelanin pigmenti oluşumunu sağlayan polimerizasyon gerçekleşir. Feomelanin sentezine neden olan yol sistenil-dopanın polimerizasyonunu içerir. Bu yol daha az anlaşılmmıştır.<sup>10</sup>

Birçok vertebralılarda melanosit stimulan hormon (MSH) melanin pigmentasyonunu kontrol eden esas hormondur. MSH'in alfa ve beta olmak üzere iki yapısı vardır. Her ikisinde melanojenik etkiye sahiptir. Ayrıca temel fibroblast büyüme faktörü, lökotrien C-4, D-4 melanosit proliferasyonunu artırır. Araşinodik asit, prostoglandin D-2, prostoglandin E-2, lökotrien B-4 ve E-4 melanizasyonda etkisizdir. Sitokinler interlökin-1 $\alpha$  , interlökin -6 ve tümör nekrotize faktör alfa, hem melanosit proliferasyonunu hem de melanogenezi inhibe ederler. Östrojenler pigmentasyonu artırır. Melaninin esas fonksiyonu deriyi ultraviyoleye karşı korumaktır.<sup>33</sup>

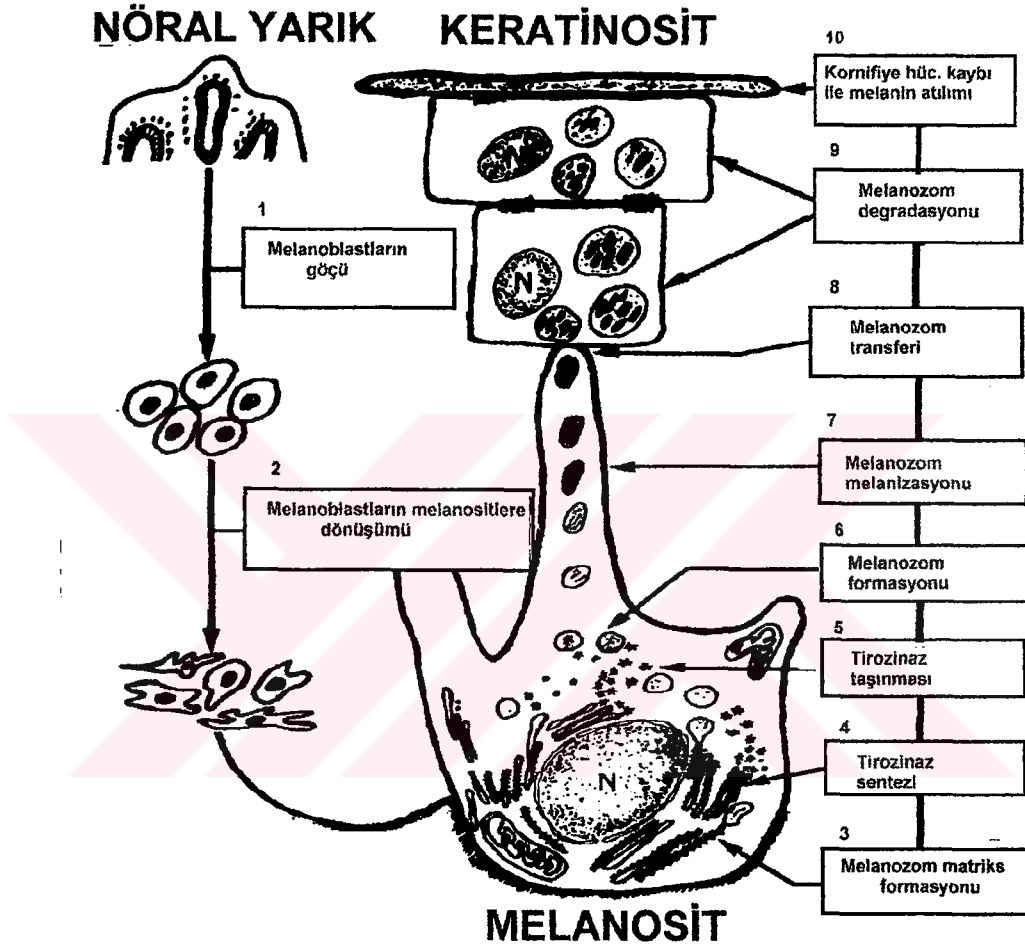


\*DOPA :3,4-dihidroksifenilalanil,\*\*DHI:5,6-dihidroksiindol,\*\*\*DHICA:5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik asit

**Şekil-I Melanin sentezi**

Epidermisdeki melanin artışı hipermelanozis olarak adlandırılır. Bu iki tip değişiklikle olur. Birincisi, melanositotik hipermelanozis denen melanin seviyesinde artışa neden olan epidermisdeki melanositlerin sayıca artmasıdır. İkincisi ise melanotik hipermelanozis denen melanosit sayısında bariz artış olmadan, melanin üretiminde artış olmasıdır. Epidermal melanin pigmentasyonunun

morfolojik ve metabolik yolu Şekil-II'de görülmektedir. Bu yol pek çok hiper melanotik hastalığın temelini anlamada yardımcı olur.<sup>15</sup>



Şekil-II Epidermal melanin pigmentasyonunun morfolojik ve metabolik yolu

Oto nevüs ve mongol lekelerinde, 1. ve 2. basamakta melanoblastların epidermise migrasyonu kesilmiştir ve dermiste ektopik melanosit olarak kalırlar. Lentigo, lentigo maligna, yüzeysel yayılan melanoma ve nodüler melanomada 3. basamaktaki değişiklikten dolayıdır ve

melanosit sayısı artmıştır. Melanositlerdeki neoplastik olmayan artış ultravioleye maruz kalmaya bağlı gelişir. Ultraviole ve melanotropik hormonlarca olan pigmentasyon artışı sadece 3. basamaktan dolayı değil aynı zamanda tirozinaz sentezinden, melanozom melanizasyonuna kadar ki döngünün indüksiyonu ile de olur. Melazma, çiller ve cafe-au-lait lekeleri gibi melanotik hiperpigmentasyon durumları 8. basamakta melanosit sayısında artış olmadan melanize melanozom sayısının artması ile olur.<sup>15</sup>



## B. MELAZMA

### 1. TANIM

Melazma, sıklıkla yüzün daha az olarak da boynun ve ön kolun güneşe maruz kalan kısımlarında, simetrik yerleşimli, sık görülen, akkiz bir hipermelanozis durumudur.<sup>24, 44,51,69</sup>

Kloazma veya gebelik maskesi olarak da bilinir. Melazma Yunanca'dan gelir ve siyah demektir. Kloazma, Yunanca'da cloazem'den gelir ve yeşil olmak demektir. Bundan dolayı bu hipermelanozis durumunu kloazmadan çok melazma terimi daha doğru ifade eder.<sup>69</sup>

### 2. TARİHÇE

Modern akademik melanin pigment hücre araştırması 1908'de Bizzozero ile başlamıştır. Bloch'un melanositler için DOPA reaksiyonunu ortaya koymasıyla önemli bir ilerleme sağlandı. Raper tirozinin melanin için substrat olduğunu ileri sürdü. Melanositlerin nöral yarıktan geliştiği DuShane ve Rawles tarafından bir gözlem olarak sunuldu. 1948 ve 1949 yılları, çalışmalar açısından verimli yıllardır. Mason, üzerinde çok değişiklikler yapılan tirozinden melanin oluşumu yolu üzerinde çalıştı. Billingham, Mason'un çalışmasını sürdürdü ve melanositin melanin üreten tek hücre olduğunu gösterdi. Lerner ve Fitzpatrick melanogenezis için tirozinazın anahtar enzim olduğunu buldular. Bu öncü çalışmalar pigment hastalıkları üzerindeki çalışmaların temelini oluşturdu. Smith ve Gordon 1946'da 'normal ve atipik pigment hücre büyümesi biolojisi' konferansının yapılmasına öncülük etmişlerdir. Bu ilk konferans 3 yılda bir yapılan uluslararası

pigment hücre konferanslarının yapılmasını sağlamıştır. Bu konferans son olarak 1993'de Londra'da yapıldı.<sup>10</sup>

### 3. EPİDEMİYOLOJİ

Melazmanın gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, Tayland'da yapılan bir çalışmada, dermatoloji kliniklerine başvuran kişilerin %0.25-4'nün melazmalı olduğu bildirilmiştir. Venezüella'daki bir başka çalışmada bu oran %2.6 olarak bildirilmiştir.<sup>64,72</sup> Hastalık doğurgan yaştaki kadınlarda sık gözlenir ve erkekler olguların sadece %10'unu oluşturur.<sup>44,78</sup> Kadınlarda doğurgan yaşta sık gözlenir.<sup>44</sup> Tüm coğrafik bölgelerde gözlenmesine rağmen Latin Amerikalılar'da ve Asyalılar'da daha sıktır.<sup>44, 62, 69, 72</sup>

### 4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Işık mikroskopik, histokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalar, melazmada melanositlerin sayısında ve aktivitesinde (formasyon, melanizasyon ve melanozomların transferi) artma olduğunu göstermektedir. Bu melanositler fonksiyonel olarak farklıdır ve çilde olduğu gibi tipe spesifiktir. Melazmada, melanositlerin fokal tipe spesifik değişimini tam olarak neyin başlattığı bilinmemekle birlikte bir çok etyolojik faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında oral kontraseptifler, gebelik, kozmetikler, nütrisyonel faktörler, endokrin nedenler, genetik predispozisyon ve güneş ışığı sayılabilir.<sup>69</sup> Ancak melazma patogenezinde güneş ışığı ve genetik predispozisyon en çok suçlanan faktörlerdir.<sup>62</sup> Kış ayları boyunca melazmanın şiddeti azalırken güneş ışınlarının yoğun olduğu yaz aylarında melazmanın şiddetinde artış olmaktadır. Vücudun

güneşe en çok maruz kalan bölgesi olan yüz derisinde  $\text{mm}^2$ 'de 2000 yada daha fazla epidermal melanosit bulunmaktadır. Bu melazmanın neden yüze lokalize olduğunu açıklamaktadır.<sup>69</sup> Ultraviyole, hücre membran lipidlerinin peroksidasyonuna neden olarak toksik serbest radikallerin (lipoperoksitlerin) oluşmasını sağlamaktadır. Bu da melanositlerin anormal hiperfonksiyonuna neden olmaktadır.<sup>49</sup> Ayrıca bazal hücrelerde vakuolizasyon, değişik derecelerde diskeratozis ve melanositlerin sayıca artmasına neden olur.<sup>69</sup>

Melazma patogenezinde rol alan diğer etyolojik faktörler oral kontraseptif kullanımı ve gebeliktir. Oral kontraseptif alan 212 olguyu içeren bir klinik çalışmada, olguların %29'da melazma gelişmiştir.<sup>66</sup> Diğer iki çalışmada östrojen ve progesteron kombinasyonu içeren oral kontraseptif alan olguların %8-9'da melazma gelişmiştir.<sup>12,69</sup> Östrojen tedavisi verilen kadınlarda nadiren melazma gelişmesi östrojenin tek başına melazmaya neden olan bir faktör olmadığını göstermektedir.<sup>33</sup> Olgularda progesteron, östrojen, 17-ketosteroid ve MSH düzeyleri normal bulunmuştur.<sup>51, 81</sup>

Melazma ile tiroid otoimmünitesi arasında önemli ortak yönler vardır. Bir çalışmada, tiroid hastalıklarının sıklığı, kontrol grubuna oranla melazmalı olgularda 4 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>39</sup>

Genetik predispozisyon diğer bir önemli etyolojik faktördür. Bu konu üzerinde geniş çaplı araştırmalar yapılmamış olmasına rağmen ailesel yatkınlık %20-70 arasında değişmektedir.<sup>69, 61</sup> Melazma, Latin Amerikalı'lar ve Asyalı'larda daha sık gözlenmektedir. Bu irksal farklılık gerçek ırk farklılığından mı yoksa güneş ışığına maruz kalmanın kümülatif etkisinden mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir.<sup>72</sup>

Kozmetikler, yüzdeki melanozisin indüklenmesinde olası bir etyolojik faktördür. Bazı yağ asitleri, mineral yağların fotoaktif artıkları, bazı boyalar (SudanIII, 1-(p-fenilazo-fenilazo)-2-

hatol), para-fenil enediamin (saç boyası) ve parfüm içeriklerinin dermal melanozisde etken faktörler olduğu düşünülmektedir.<sup>69</sup>

Quinacrine ve 5-ethyl-3-methyl-5-phenyl-hydantoin (mesantoin) gibi bazı bileşiklerin kullanımı ile melazma benzeri hiperpigmentasyon gözlenmiştir.<sup>29,40</sup>

Yukarıda bahsedilen faktörlerden hiçbiri mevcut değilse idiopatik melazma terimi kullanılması uygundur.<sup>10</sup>

#### 4. KLİNİK BELİRTİLER

Melazma, düzensiz kenarlı bir makül olup yüz, boyun ve ön kolun güneş ışınlarına maruz kalan kısımlarında görülen lezyondur. Maküller tek olabildiği gibi sıklıkla birden fazla olup, yüzde genellikle simetrik yerleşmiştir. Müköz membranlar tutulmaz.<sup>62</sup>

Klinik olarak, melanin miktarı ve pigment granüllerinin epidermis ve/veya dermiste yayılımına bağlı olarak, kahverengiden açık gri ve mavi renklere kadar değişen renklerde olabilir. Wood ışığı ve görünür ışık ile derinin incelenmesi melanin dağılımı ve epidermis ve dermisteki pigment değişikliklerinin (epidermal, dermal, mikst) seviyesini gösterebilir. Melazmalı deri, görünür ışık ile incelendiğinde açık kahverengi pigmentasyon gösteriyor ise bu genellikle epidermal melazmayı gösterir. Koyu kahverengi ise mikst tip (epidermal+dermal) melazmadır. Küllü gri yada mavi-gri hipermelanozis dermal tip melazmayı gösterir. Wood ışığı ile epidermal tip melazma incelendiğinde pigmentasyon şiddeti ve kontrastında artış gözlenirken, dermal yada mikst tip melazmada pigmentasyon şiddeti ve kontrastında artış gözlenmez. Deri tipi V-VI olan melazmalı olgularda epidermal ve dermal pigment artışı çok fazladır. Dermal makrofajlar ultraviyole ve mavi ışığın re-emisyonunu bloke ettiği için Wood ışığı incelemesi faydalı değildir.<sup>69</sup>

Melazmanın sentrofasial, malar ve mandibular olmak üzere üç klinik tipi vardır. Sentrofasial tipte yanaklar, alın, üst dudak, burun ve çene tutulur. Bu tip melazma olgularının %63'nü oluşturur. Malar tip, olguların %21'inde olup, yanaklar ve burnu tutar. Mandibular tipte mandibulanın ramusu tutulmuştur ve olguların %16'ında gözlenir.<sup>69</sup>

## 5. HİSTOPATOLOJİ

Epidermal tip melazmada, intraepidermal belirgin melanin artışı bazal ve suprabazal tabakalarda olsada epidermis boyunca keratinositlerde ve hatta stratum korneumda da gözlenir. Melanositler pigmentle dolu olup, dendritlerindeki anostomozlaşma ve dallanmasında artış vardır. Dermal tip melazmanın histopatolojisi, hem yüzeysel hemde derin dermiste perivasküler melanin yüklü makrofajların varlığı ile karakterizedir. Yüzeysel dermiste minimal fokal perivasküler lenfositik infiltrat mevcuttur.<sup>69</sup>

## 6. TANI VE AYIRICI TANI

Melazma, tipik klinik görünümü ile kolayca tanınabilir. Ancak hiperpigmentasyonla seyreden bazı hastalıklardan ayırt edilmelidir. Riehl melanozis, pigmente aktinik liken planus, akkiz bilateral oto nevüs benzeri maküller ayırıcı tanıda yer almaktadır.

Riehl melanozis klinik olarak yüzde koyu kahverengi yada mavimsi hiperpigmentasyon olarak görülür. Bu durum tüm yüze yayılır. Özellikle alın zigomatik ve temporal bölgelerdedir. Aynı zamanda kulağa, boyuna ve enseye yayılır. Pigmente lezyonların histolojik incelemesinde,

dermiste pigment artışı ile bazal tabakanın hidropik dejenerasyonu görülür. Riehl melanozis esasen kozmetik içeriklerine karşı hassasiyetten kaynaklanan bir pigmente kontakt dermatit şeklindedir.<sup>72</sup>

Pigmente aktinik liken planus klinik olarak, yüzü kaplayan grimsi kahverengi veya siyah maküllerdir. Bu maküller kırmızımsı pembe yada beyazımsı deriden hafif kabarık sınırlar gösterir. Bazı olgularda yüzeyde hafif pullar vardır. Kenar ve yüzey özellikleri göstermeyen lezyonlar kolayca melazma ile karışır. Ayırıcı tanı histopatolojik ve immunofloresans çalışmalar ile yapılabilir.<sup>72</sup>

Akkiz bilateral ota nevus benzeri maküller sadece Japonya'da rapor edilmiştir. Klinik olarak kadınlarda dördüncü ve beşinci dekatlarda, burunda, yanaklarda, göz kapaklarında, şakaklarda alında bilateral olarak yüzde oluşan mavimsi kahverengi maküllerdir. Histolojik olarak üst ve orta dermiste dermal melanositler mevcuttur.<sup>72</sup>

## **7. TEDAVİ**

Melazma tedavi yöntemleri üç ana başlık altında toplanmıştır.<sup>18</sup>

### **1. Farmakolojik Tedavi**

- a. Hidrokinon**
- b. Hidrokinon deriveleri**
- c. Lokal steroidler**
- d. Tretinoin**
- e. N-Asetil-4-S-sistaminilfenol**

f. Azelaik asit

g. Kombine preparatlar

## 2. Kimyasal Soyma

a. Triklorasetik asit

b. Alfa-hidroksi asidler (glidikolik asit)

## 3. Fiziksel Tedavi

a. Dermabrazyon

b. Kriyo cerrahi

c. Lazer tedavisi

## 1. Farmakolojik Tedavi

### a. Hidrokinon

Son yirmi yıl boyunca Amerrika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da en çok kullanılan tedavi yöntemidir.<sup>2</sup> Hidrokinon %2,3,4 ve 5'lik konsanrasyonlarda kullanılabilir. En çok tercih edilen konsantrasyon %3 ve %4'tür. Özellikle %5 hidrokinon kullanan kişilerde en sık olarak eritem, yanma gibi yan etkiler olabilir. Allerjik reaksiyonlar gözlenebilir. Zenci kadınlarda %5 üzerindeki hidrokinon krem kullanımından sonra kolloid milium ve eksojen okronozis geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca konfet benzeri depigmentasyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>14, 26,52</sup>

### **b. Hidrokinon Derivelere**

Hidrokinonun monobenzileter formu uygulandığı alanın uzağındaki bölgelerde de yanma, kaşınma, kuruluk, eritem, kontak dermatit ve vitiligo benzeri depigmentasyon gibi toksik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle melazma tedavisinde bugün kullanılmamaktadır. Hidrokinonun monometileter formu düşük irritasyon ve güçlü etkisinden dolayı tercih edilmektedir. Konfet benzeri hipopigmentasyon yapabilmektedir.<sup>52</sup>

### **c. Topikal steroidler**

Deri rengini açmak için pekçok steroid kullanılmaktadır. Üç ay boyunca %2 betametazon uygulanmış ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>50</sup> %0.05 klobetazol propionat 4-6 ay boyunca uygulanmış ve pigmentasyonda başlangıca göre düzelme sağlanmıştır.<sup>34</sup> Topikal steroid tedavisi ile atrofi, kaşınma, akne ve telanjiektazi gibi yan etkiler görülebilir.<sup>43</sup>

### **d. Tretinoin**

%0.05-%0.1 krem formları melazmada başarı ile kullanılmaktadır.<sup>23</sup> %0.05 konsantrasyonda sıklıkla oluşan yan etkiler eritem, soyulma, yanma ve sızlamadır. %0.1 konsantrasyonda daha az sıklıkla yan etkiler gözlenir. Genelde bu yan etkiler spontan olarak düzelir yada emolient krem kullanımı ile minimuma indirilebilir.<sup>25,62</sup>

#### **e. N-Asetil-4-S-Cysteaminylphenol**

Bu fenolik tioeter, melazma tedavisinde kullanılan güçlü depigmente ajanlardan biridir. Düşük iritasyon potansiyeline sahiptir ve bildirilen en sık yan etkisi kaşınma ve yanmadır.<sup>32</sup>

#### **f. Azelaik asit**

Nazzoro-Porro ve Passini'nin ilk gözlemlerinden beri azelaik asit depigmente ajan olarak kullanılmaktadır.<sup>45</sup> Azelaik asidin başlangıç ve geçici iritasyonundan başka yan etkisi yoktur. Toksik ve fototoksik değildir.<sup>3,79</sup>

#### **g. Kombine preparatlar**

Pekçok farmakolojik ajanın kombine kullanımı tedavi yararını artırmak ve yan etkileri azaltmak için önerilmektedir. Kligman ve Willis %5 hidrokinon, %0.01 tretinoin ve %0.001 deksametazon kombinasyonu, Pathak ve arkadaşları %0.05-0.1 tretinoin ve %2 hidrokinon kombinasyonu, Sanchez ve arkadaşları %2 hidrokinon ve %0.1-0.05 tretinoin kombinasyonu, Gard ve Garsia sabah %0.05 tretinoin, öğle %0.01 deksametazon ve gece %2 hidrokinon kullanımı, Haas ve Arndt %2 Hidrokinon, %0.1 betametazon valerat ve %0.05 tretinoin kombinasyonu, Varello-Rowell %20 azelaik asit ve %0.01-0.05 tretinoin kombinasyonu ile iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.<sup>17, 25, 35, 62, 69, 80</sup>

## 2. KİMYASAL SOYMA

### a. Triklor Asetik asit

Melazmada %20 ve %25'lik triklorasetik asit solusyonlarının yüzeysel kimyasal soyma yaparak faydalı sonuçlar verdiği bildirilmiştir.<sup>52</sup> Bu tedavi deneyimli kişiler tarafından yapılmalı ve olgular dikkatli seçilmelidir. Latent herpes simpleks virüsünü reaktive ettiğinden herpes simpleks öyküsü olmayan olgular ve koyu renk deri rengi olanlarda postenflamatuvar hiperpigmentasyon oluşturabildiğinden deri tipi I-II olan hastalar tedaviye alınmalıdır. Yanma, ağrı, telenjektazi, pilosebase por genişlemesi, geçmeyen eritem ve rüzgar ve güneş ışığı ile artan hassasiyet yan etkileridir.<sup>68</sup>

### b. Hidroksi asitler

Alfa-hidroksi asitler ve alfa-keto asitler kimyasal soymada yeni yöntemlerdir. Alfa-hidroksi asitlerden en bilineni olan glikolik asit, melazma tedavisinde yeni bir alternatiftir.<sup>68</sup> Deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. En sık yan etkisi eritem ve deskuamasyondur.<sup>76,77</sup>

## 3. FİZİKSEL TEDAVİLER

### a. Dermabrazyon

Melazmayıda içeren birçok problemin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemin en sık komplikasyonu keloid , herpes simpleks enfeksiyonu, milia, dirençli eritem ve telanjiektazilerdir. Tedavi bölgesinde dirençli ve istenmeyen pigmentasyon koyu renkli bireylerde gözlenebilmektedir.<sup>18</sup>

## **b. Kriyo Cerrahi**

Kriyo cerrahi ile 4-5 seansla iyi sonuçlar alınmaktadır.<sup>71</sup>

## **c. Lazer Tedavisi**

Son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Melazmanın histolojik bulgularına göre değişik lazer sistemleri ile tedavi edilmektedir. Başlangıç sonuçları cesaret verici olsada kısa bir süre sonra repigmentasyon gelişmektedir.<sup>1, 19, 22</sup>

## **7. KORUNMA**

Melazmaya neden olan ve agreve eden en önemli faktör güneş ışığıdır. Tüm otorler relapsı önlemede ve depigmente tedavinin etkisini kuvvetlendirmek için güneşten koruyucu kullanılması görüşündedirler.<sup>3,79</sup> Melanositler, uzun dalga boylu ultraviyole ve görünen ışık ile kolayca stimüle olduğundan, hem görünen ışık hemde ultraviyoleyi yansıtan ve absorbe edebilen şeffaf yada opak güneş koruyucular tercih edilmelidir.<sup>62, 79</sup> Güneş koruyucular her mevsimde tedavi sırasında ve sonrasında uygulanmalıdır. Kişiler güneş banyosundan kesinlikle kaçınılmalıdır. Kısa süreli bir güneş banyosu, aylar süren bir tedaviyi bir anda yok edebilir.<sup>18</sup>

Östrojen ve progesteron hormonların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aynı zamanda kozmetik maddeler, bazı ilaçlar (mesantoin, fenitoin) ve tüm fotosensitif ajanlardan (sülfonamidler, fenotiazin, antifungal ajanlar, kokular, katran deriveleri) kaçınılmalıdır.<sup>18</sup>

## C. HİDROKİNON

Hidrokinon (p-dihidroksibenzen) bir hidroksifenolik olup hipermelanozis tedavisinde kullanılan bir depigmentasyon ajanıdır.<sup>21</sup>

Histokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalara göre hidrokinonun folliküler ve nonfolliküler melanosit sistem üzerine kuvvetli spesifik etkisi vardır.<sup>31</sup> Ultrastrüktürel seviyede bu etki, melanin içeren organellerin, melanozomların, formasyonunda azalma ve morfolojik değişimi, melanositlerin membranöz organellerinin bozulması ve litik değişiklikleri ve bu sekretuar hücrelerin nekrozu şeklindedir.

Hidrokinonun etki mekanizması üzerinde çeşitli görüşler vardır. Önceleri hidrokinonun invitro olarak tirozinin melanine dönüşümündeki ilk basamağı inhibe ettiği, ardından gelen basamak olan DOPA'nın oksidasyonuna etkisi olmadığı tahmin edilmekteydi.<sup>13</sup> Daha sonradan hidrokinonun aynı zamanda DOPA'nın melanine dönüşümünü de inhibe ettiği ileri sürülmüştür.<sup>30</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar, hidrokinonun invitro tirozinazın alternatif substratı olarak melanogenezisi inhibe ettiğini ve tirozinazın melanine dönüşümünü önlediğini göstermiştir.<sup>27, 54, 65</sup>

Geçmiş 20 yıl boyunca hipermelanozis olgularının pek çoğu hidrokinon ile tedavi edilmiştir. Hidrokinon en sık %2-5 konsantrasyonlarda kullanılır. %10-20'e varan konsantrasyonlarda da tek başına yada kombine olarak kullanılmıştır. Fakat bu yüksek konsantrasyon ile çok daha fazla yan etkiler gözlenmiştir. Hidrokinon sıklıkla melazma, kozmetik ve parfümlere bağlı kontakt hipermelanozis ve postenflamatuar hipermelanoziste kullanılır. Hidrokinon epidermal tip melazmada oldukça etkilidir. Tedaviye uzun süre devam edilmelidir. Preparatları, yüksek faktörlü güneşten koruyucu topikal ajanlar ile beraber günde iki kez uygulanmalıdır. Bazı bireylerde yüksek konsantrasyonlardaki hidrokinon, sensitizasyon ve kontakt

dermatiti provoke edebilir. Hidrokinonun gözlenen en sık yan etkileri; irritasyon, sensitizasyon, postenflamatuar hiperpigmentasyon, ekzojen okronozis ve konfeti benzeri depigmentasyondur. Diğer bir komplikasyon zencilerde görülen kolloid dejenerasyonu ve pigmente kolloid miliumdur. Yan etkileri yok etmek ve etkinliği artırmak için değişik formüller değişik yazarlar tarafından bildirilmiştir.<sup>52</sup>



## D. AZELAİK ASİT

Azelaik asit, (1,7 heptandikarboksilik asit; nonanedinoik asit) oleik asidin nitrik asit tarafından oksidasyonundan oluşan satüre 9 karbon atomlu dikarboksilik asittir.<sup>60</sup> Deri yüzey lipidlerindeki ansatüre yağ asitlerini okside edebilen lipoksijenaz enzimine sahip bir fungus olan *Malassezia Furfur* tarafından da üretilebilir.<sup>46</sup>

Azelaik asit, invivo olarak hücre membran lipidlerinde bulunan linoleik asit gibi serbest yada esrerifiye cis poliansatüre yağ asitlerinin lipoperoksidasyonunca meydana gelmektedir.<sup>60</sup>

Azelaik asit melanogenezisin anahtar enzimi olan tirozinazı kompetitif mekanizma ile reversibl olarak inhibe eder.<sup>45,46</sup> Ayrıca azelaik asit invitro olarak solunum zincirinin oksidoredüktazları, P450 sitokrom-C oksidoredüktaz gibi mikrozomal oksidoredüktazlar, tioredüksin-redüktaz gibi DNA sentezinde kullanılan enzimler ve DNA polimeraz gibi pek çok oksidoredüktif enzimlerin kompetitif inhibitörüdür. Aynı zamanda anaerobik glikolizis ve pürifiye maya heksokinaz üzerine de inhibitör etkisi vardır.<sup>4, 16, 55, 56, 63, 70</sup>

İnvitro olarak azelaik asit, toksik serbest radikallerin çöpcüsüdür ve hücre kültürlerinde oksitradikal toksisiteyi inhibe eder.<sup>57,58</sup>

Hücre kültürlerinde azelaik asidin normal hücreler üzerinde etkisi çok az yada hiç yoktur.<sup>7</sup> Fakat tümoral hücrelere seçici olarak penetrasyon gösterir ve pek çok tümoral hücre üzerinde zaman ve doza bağımlı antiproliferatif ve sitotoksik etkiside vardır.<sup>36, 37, 48, 63, 67</sup>

Azelaik asit, pek çok aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel etkiye sahiptir.<sup>5, 28</sup> Aynı zamanda epidermal keratinizasyonun terminal dönemleri üzerinde etkilidir.<sup>41</sup> Bu özelliklerle birlikte, antiserbest radikal aktivitesi olmasından dolayı akne ve roseceanın topikal tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca antimikotik etkiside bildirilmiştir.<sup>6, 9, 11, 20</sup>

Azelaik asidin melazmadaki etkisi antitirozinaz aktivitesi ve hücrenin temel enerji üretiminin inhibisyonu (mitokondrial solunum ve glikolizis) ile birlikte DNA sentez inhibisyonuyla etkisi ile açıklanmaktadır. Ultraviyole, melazmanın oluşmasında önemli bir faktördür ve şiddetli ultraviyoleye maruz kalımından sonra hücre membran lipidleri peroksidasyona gider ve serbest radikaller meydana gelir. Bu serbest radikallerde melanositlerin anormal fonksiyonuna neden olur.<sup>49, 59</sup>

Azelaik asitin herpes zoster, akne vulgaris, travma, parfümlere bağlı ve toksik kimyasallara bağlı hiperpigmentasyon durumlarında iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir.<sup>49</sup> Bu durumların pek çoğunda melanositlerin anormal hiperaktivitesi ve enflamatuvar mediatörlerin salınımı söz konusudur. Azelaik asitin bu durumlardaki faydalı etkisi antitirozinaz ve antimitokondrial enzimatik aktiviteleri ile beraber serbest radikallere karşı çöpcü etkilerinden dolayıdır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda azelaik asit oral, intravenöz yada intraperitoneal olarak verildiğinde mutajenitesi ve akut yada kronik toksisitesi gösterilememiştir.<sup>42, 74</sup> Yapılan başka bir çalışmada 6-12 ay boyunca topikal olarak hergün uygulanmış ve lezyon etrafındaki normal deride hiçbir istenmeyen yan etki oluşturmamıştır. Akne tedavisinde azelaik asit 6 aya kadar günlük kullanımında başlangıçta hafif eritem, irritasyon ve kepeklenmeye neden olmuş, ancak bu istenmeyen yan etkiler birkaç gün içinde kaybolmuştur.<sup>20</sup>

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Ekim 1994 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, hamile olmayan, emzirmeyen, oral kontraseptif kullanmayan, çalışma süresince tedavi protokolüne uyabilecek, yaşları 22 ile 48 arasında değişen, klinik olarak melazma tanısı konulmuş 40 kadın olgu alındı. Tüm olgular Wood ışığında muayene edildi. Pigmentasyondaki değişikliklere göre epidermal ve dermoepidermal olarak iki tipe ayrıldı. Olgulardan bir grubu %4'lük hidrokinon kremi, diğer grubu %20'lik azelaik asit kremi kullanmak üzere yirmişer kişilik iki gruba ayrıldı. Olgular tedavi öncesi uygulama hakkında bilgilendirildi ve 24 hafta devam eden tedavi süresince de aylık kontrollere çağrıldı. Her iki gruptaki olgulara kendilerine önerilen ilaçlardan başka bir topikal ilaç uygulamamaları, şiddetli güneş ışığına maruz kalmamaları ve minimal kozmetik kullanmaları söylendi.

Olgular azelaik asit ve hidrokinon kremi sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa uyguladılar. Ayrıca olgulara en az SPF 15 (Sun protection factor) olan geniş spektrumlu bir güneş koruyucu kullanmaları önerildi. Olgular 4, 8, 12, 16, 20, 24. haftaların sonunda hiperpigmentasyon şiddeti , hiperpigmentasyon boyutundaki değişiklikler ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Olguların tedavi öncesi ve sonrasında renkli fotoğrafları çekildi.

Melazmanın pigmentasyon şiddeti olguların normal yüz derisi ile ilişkili olarak 1'den 5'e kadar derecelendirildi. (1=normal deri, 2=çok hafif hiperpigmentasyon, 3=açık kahverengi, 4=kahverengi, 5=koyu kahverengi) Pigmentasyon boyutları düzlemsel olarak cetvel ile ölçülerek  $cm^2$  olarak hesaplandı. 24 hafta süren tedavi sonunda, tedaviye verilen yanıt lezyonun görünümüne göre (klinisyenin subjektif değerlendirmesiyle) çok iyi, iyi, orta ve zayıf olarak oranlandı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde Ki Kare Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

#### IV. BULGULAR

Klinik olarak melazma tanısı konulup çalışmaya alınan 40 olgunun 20 tanesine (%50) %4 hidrokinon krem, 20 tanesinde (%50) %20 azelaik asit krem uygulanmıştır. Hidrokinon ve azelaik asit grubundaki olguların tamamı kadındı ve hepsi çalışmayı tamamladı. Çalışmaya alınan olguların yaşları 22-48 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $32.22 \pm 5.64$  idi. Çalışmaya alınan tüm olguların genel özellikleri Tablo-I'de görülmektedir.

**Tablo-I. Çalışmaya alınan tüm olguların genel özellikleri**

	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı	40	100
Cinsiyet dağılımı	Kadın	100
Yaş (yıl) $\bar{X} \pm S$	$32.22 \pm 5.64$	
Melazma tipi		
Epidermal	29	72.5
Dermoepidermal	11	27.5
Hastalık Süresi (yıl) $\bar{X} \pm S$	$3.57 \pm 2.70$	
Daha önce tedavi gören	14	35

$\bar{X}$ : Aritmetik ortalama

S: Standart sapma

Hidrokinon uygulanan olguların genel özellikleri Tablo-II'de görülmektedir.

**Tablo II. Hidrokinon krem (%4) çalışma grubu genel özellikleri**

	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı	20	100
Cinsiyet dağılımı	Kadın	100
Yaş (yıl) $\bar{X} \pm S$	$32.35 \pm 6.51$	
Melazma tipi		
Epidermal	15	75
Dermoepidermal	5	25
Hastalık Süresi (yıl) $\bar{X} \pm S$	$3.45 \pm 2.35$	
Daha önce tedavi gören	5	25

Azelaik asit uygulanan olguların genel özellikleri Tablo-III'de görülmektedir.

**Tablo III. Azelaik asit krem (%20) çalışma grubu genel özellikleri**

	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı	20	100
Cinsiyet dağılımı	Kadın	100
Yaş (yıl) $\bar{X}\pm S$	32.10±4.77	
Melazma tipi		
Epidermal	14	70
Dermoepidermal	6	30
Hastalık Süresi (yıl) $\bar{X}\pm S$	3.70±3.08	
Daha önce tedavi gören	9	45

Hidrokinon ve azelaik asit uygulanan olgu gruplarının tedavi öncesi ve sonrası pigmentasyon şiddeti ve lezyon boyutu skorları, lezyon boyutunda azalma yüzdeleri ve tedaviye yanıt skorları Tablo-IV ve Tablo-V'de görülmektedir.

İlk olarak genel özellikler yönünden tedavi grupları arasındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesi ki kare testiyle yapıldı. Fark; yaş, hastalık süresi ve tipi açısından istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ).

Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası pigmentasyon şiddeti (Ki Kare Testi) ve lezyon boyutları (Mann-Whitney U Testi) karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Böylece her iki ilacında etkili olduğu saptandı.

**Tablo-IV %4 Hidrokinonun tedavi etkinliği**

Olgu	Yaş	Lezyon Şiddeti		Lezyon şiddetinde azalma	Lezyon boyutu (cm <sup>2</sup> )		Lezyon boyutunda azalma yüzdesi (%)	Tedaviye yanıt
		T.Ö	T.S		T.Ö	T.S		
1	40	5	2	3	72	24	66.67	iyi
2	28	4	2	2	45	5.0	88.89	çok iyi
3	26	4	2	2	20	8.0	60.00	iyi
4	34	5	2	3	147	42	71.43	iyi
5	36	4	2	2	44	18	59.09	iyi
6	34	4	2	2	12	2.0	83.33	çok iyi
7	32	5	3	2	75	34	54.67	iyi
8	33	4	2	2	54	15	72.22	iyi
9	35	4	2	2	36	21	41.67	orta
10	36	5	3	2	35	16	54.30	iyi
11	36	4	2	2	38	12	68.42	iyi
12	48	5	2	3	48	6.0	87.50	çok iyi
13	29	3	2	1	10	6.0	40.00	orta
14	22	5	3	2	32	21	34.38	orta
15	41	5	4	1	64	52	18.75	zayıf
16	31	4	2	2	56	12	78.60	iyi
17	32	4	2	2	10	5.0	50.00	orta
18	22	3	2	1	10	3.0	70.00	iyi
19	28	4	2	2	28	11	60.71	iyi
20	24	4	2	2	28	8.0	71.43	iyi

T.Ö.: Tedavi öncesi

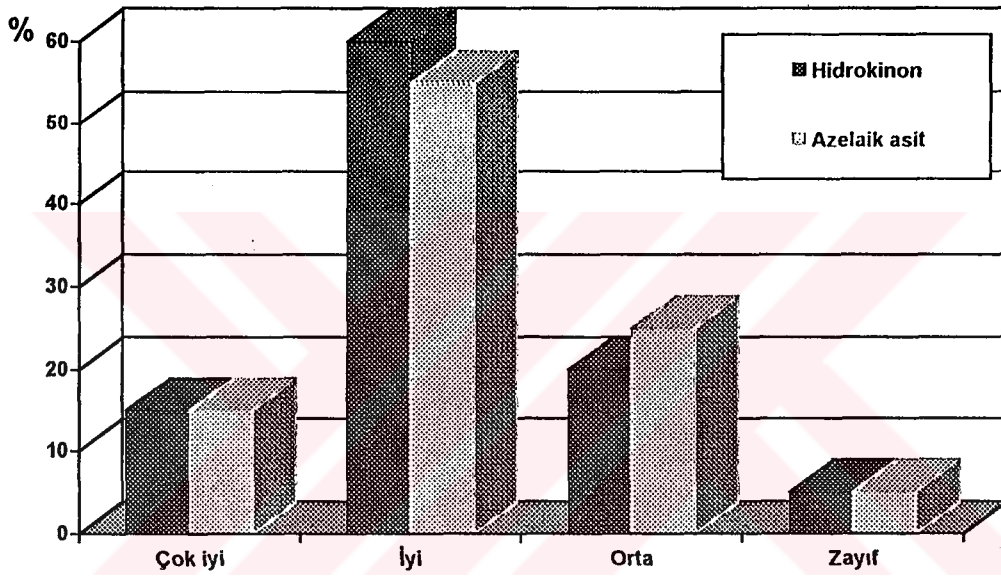
T.S.: Tedavi sonrası

**Tablo-V %20 Azelaik asitin tedavi etkinliği**

Olgu	Yaş	Lezyon Şiddeti		Lezyon şiddetinde azalma	Lezyon boyutu (cm <sup>2</sup> )		Lezyon boyutunda azalma yüzdesi (%)	Tedaviye yanıt
		T.Ö	T.S		T.Ö	T.S		
1	25	4	2	2	37	7.0	81.08	çok iyi
2	33	5	3	2	96	40	58.33	iyi
3	40	5	3	2	48	22	54.17	iyi
4	28	5	3	2	60	18	70.00	iyi
5	28	3	2	1	18	8.0	55.56	iyi
6	36	5	2	3	43	12	72.09	iyi
7	23	5	3	2	109	56	48.62	orta
8	31	5	3	2	28	12	57.14	iyi
9	37	4	2	2	18	8.0	55.56	iyi
10	32	4	2	2	32	12	62.50	iyi
11	28	4	3	1	18	12	33.33	orta
12	28	3	2	1	8.0	5.0	37.50	orta
13	33	4	2	2	16	7.0	56.25	iyi
14	41	4	2	2	25	4.0	84.00	çok iyi
15	38	4	3	1	20	17	15.00	zayıf
16	30	4	2	2	22	14	36.36	orta
17	33	4	2	2	12	7.0	41.70	orta
18	35	5	2	3	72	19	73.61	iyi
19	31	5	2	3	36	4.0	88.89	çok iyi
20	32	4	2	2	22	9.0	59.10	iyi

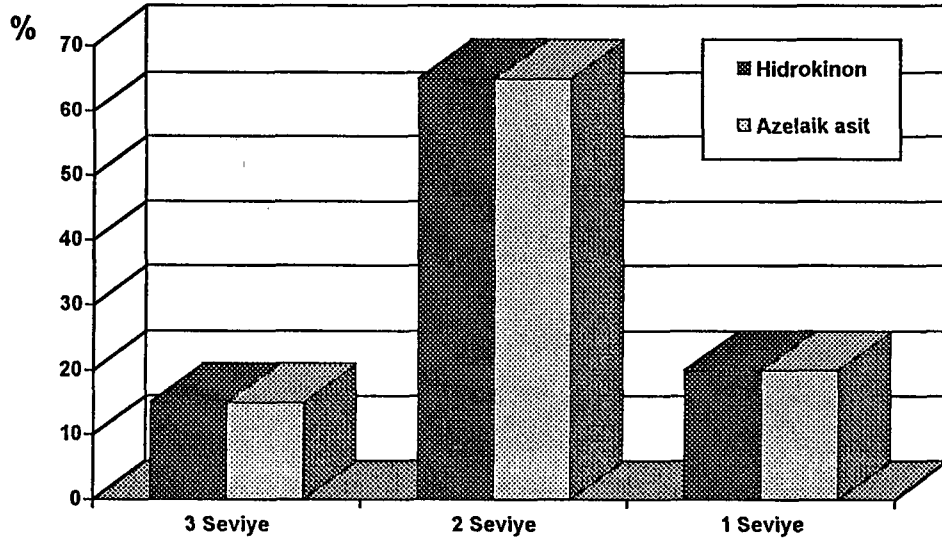
Yirmidört hafta sonunda, hidrokinon grubundan 3 olguda (%15) çok iyi sonuç alınırken, 12 olguda (%60) iyi tedavi yanıtı elde edildi. 4 olguda (%20) orta, 1 olguda (%5) zayıf tedavi

yanıtı elde edildi. Azelaik asit grubundan 3 olguda (%15) çok iyi, 11 olguda (%55) iyi, 5 olguda (%25) olguda orta, 1 olguda (%5) zayıf tedavi yanıtı elde edildi. Tedavi yanıtı değerlendirme sonuçları Şekil III'de görülmektedir. Bu sonuçlar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ , Ki Kare Testi).



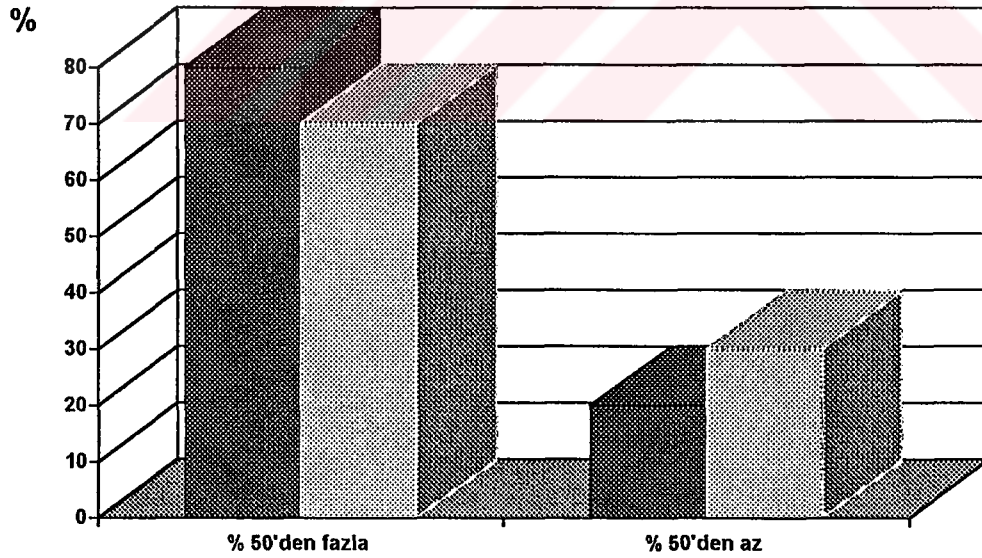
**Şekil III : Tedavi yanıtı değerlendirme sonuçları**

Hidrokinon uygulanan olguların 16'ında (%80) pigmentasyon Şiddetinde 2 veya 3 seviye ; 4'ünde (%20) 1 seviye azalma oldu. Azelaik uygulanan olguların 16'ında (%80) pigmentasyon Şiddetinde 2 veya 3 seviye, 4'ünde (%20) 1 seviye azalma oldu. Tedavi gruplarının pigmentasyon Şiddetinde azalma seviyeleri Şekil IV'de görülmektedir. Bu sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ , Ki Kare Testi).



**Şekil IV: Pigmentasyon şiddetinde azalma sonuçları**

Tedavi gruplarının lezyon büyüklüğünde %50'nin üzerindeki azalma oranları Mann - Whitney U Testiyle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).



**Şekil V: Lezyon boyutlarında azalma sonuçları**

Hidrokinon uygulanan olguların lezyon boyutundaki %50'nin üzerinde azalma 16 olguda (%80) bulundu. Azelaik asit uygulanan olgularda bu oran 14 olguda (%70) bulundu (ŞekilV). Hidrokinon uygulanan 20 olgudan 6'ında (%30), azelaik asit uygulanan 20 olgunun 4'ünde (%20) hafif ve orta şiddette, geçici, tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek şiddette yan etkiler saptandı. Hiçbir olguda ekzojen okronozis veya lökoderma saptanmadı. Yan etkiler sırası ile Tablo VI ve Tablo VII'de görülmektedir. Her iki gruba ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası çekilen fotoğraflar, Şekil VI-VII-VIII ve IX'da görülmektedir.

**Tablo VI: Hidrokinon grubunda gözlenen yan etkiler**

Yan Etki	Olgu sayısı	%
Kaşıntı-yanma	2/20	10
Kaşıntı-kızarıklık	2/20	10
Kızarıklık-pullanma	2/20	10
<b>Toplam</b>	<b>6/20</b>	<b>30</b>

**Tablo VII: Azelaik asit grubunda gözlenen yan etkiler**

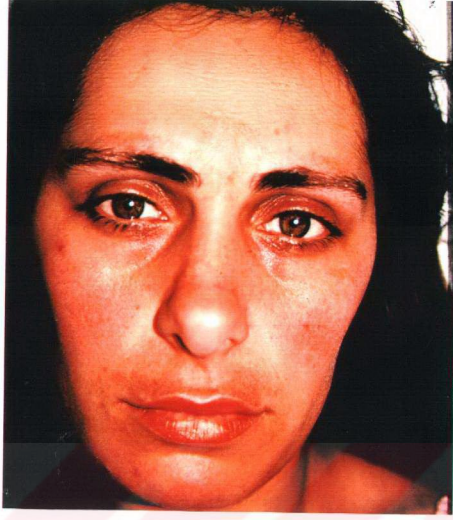
Yan Etki	Olgu sayısı	%
Kaşıntı-yanma	2/20	10
Kaşıntı-kızarıklık	1/20	5
Kızarıklık-pullanma	1/20	5
<b>Toplam</b>	<b>4/20</b>	<b>20</b>



Şekil VI : Hidrokinon tedavisi öncesi lezyonların görünümü



Şekil VII : Hidrokinon tedavisi sonrası lezyonların görünümü



**Şekil VIII : Azelaik asit tedavisi öncesi lezyonların görünümü**



**Şekil IX : Azelaik asit tedavisi sonrası lezyonların görünümü**

## V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Melazma sık karşılaşılan bir hipermelanozistir. Hayati tehlike yaratan bir hastalık olmasada özellikle kadınlarda kozmetik açıdan problem yaratmasının yanında sosyal ilişkilerinde de olumsuzluklara yol açmaktadır. Tedavisi uzun süreli ve zordur. Kişiler tedavilerini uzun süre, düzenli kullanmalı ve özellikle güneş ışınlarından mutlak korunmalıdırlar.

Melazma tedavisinde çok çeşitli tedavi yöntemleri denenmiş ve değişik oranlarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Kriyocerrahi ve lazer gibi tedavi metodları henüz beklentilere yeterli yanıt verememiştir.<sup>71, 75</sup>

Triklorasetik asit ile (%15-75) kimyasal soyma, tutarlı tedavi yanıtları vermemekte ve hızlı epidermal nekrozis, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, hipertrofik skar oluşması gibi birçok riskleri vardır. Hidroksi asitler kimyasal soyma tedavisinde bir tedavi yöntemidir ve faydalı bir yaklaşım olabileceği gösterilmiştir.<sup>68</sup>

Halen, depigmente ilaçlarla yapılan topikal tedaviler tek seçenek olarak gözükmemektedir.

Jimbow, yeni bir depigmente ajan olarak N-acetyl-4-cysteamyphenolu 12 olguda kullanmış, olguların %8'de tam düzelme, %60'da bariz düzelme ve %25'inde orta derecede düzelme olduğunu bildirmiştir.<sup>32</sup>

Griffiths ve arkadaşları, melazmalı 40 kadında %0,01 tretinoin kullanmışlar ve olguların %68'de başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak tedaviye yanıt çok yavaş (40 hafta) olmuştur.<sup>23</sup>

1989 yılında Verallo-Rowell ve arkadaşları, 155 olguda, 24 hafta süren tedavi sonrasında %2 hidrokinon uygulanan olguların %19'da iyi ve çok iyi sonuçlar elde ederken, %20 azelaik asit

uygulanan olguların %73'de iyi ve çok iyi sonuçlar elde etmişler. Azelaik asit grubundan 11 olguda ve hidrokinon grubundan 9 olguda hafif ve orta derecede geçici lokal irritasyon saptamışlardır.<sup>79</sup>

1991 yılında Balina ve arkadaşları, 329 olguda, 24 hafta süren tedavi sonrasında %4 hidrokinon uygulanan olguların %72.5'i ile %20 azelaik asit uygulanan olguların %64.8'de iyi ve çok iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Her iki grupta hafif ve orta derecede geçici lokal irritasyon dışında ciddi bir yan etki saptanmamıştır.<sup>3</sup>

1994 yılında Şenol ve arkadaşları, 50 olguda, 3 ay süren tedavi sonrasında %4 hidrokinon grubunda başlangıçta 42 olan hiperpigmentasyon indeksi son kontrolde 18, %20 azelaik asit grubunda başlangıçta 41 olan hiperpigmentasyon indeksini de son kontrolde 24 olarak bulmuşlardır. Yan etkiler açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.<sup>73</sup>

1996 yılında, Lenk ve arkadaşları, 40 olguda, 24 hafta süren tedavi sonrasında, %4 hidrokinon uygulanan olguların %60'da, %20 azelaik asit uygulanan olgularında %42'de iyileşme saptamışlardır. Hidrokinon grubundaki 3 olguda tedaviyi kesmeyi gerektirecek derecede eritem, yanma ve kaşıntı gelişirken, azelaik asit grubundaki olgularda yan etki gözlenmemiştir.<sup>38</sup>

Bizim çalışmamızda, 40 olguda, 24 hafta süren tedavi sonrasında, %4 hidrokinon uygulanan olgulardan 15'inde (%75) çok iyi ve iyi tedavi yanıtı elde edilirken, %20 azelaik asit uygulanan olgulardan 14'de (%70) çok iyi ve iyi tedavi yanıtı elde ettik. Her iki ilacın tedavi etkinliği arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç elde edilemedi. ( $p > 0.05$ )

Hidrokinon uygulanan olguların 6'da (%30), azelaik asit uygulanan olgularında 4'de (%20) tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek derecede yanma hissi, kızarıklık, hafif derecede soyulma gibi hafif yan etkiler görüldü. Her iki çalışma grubunda da, ekzojen okronozis ve lökoderma gibi yan etkiler gözlemlenmedi.

Pigmentasyon şiddetinde ve lezyon boyutlarındaki azalma ile tedaviye yanıt skoru bulgularımız, Balina ve Varello-Rowell'un çalışmalarında elde ettikleri bulgular ile uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak; %20 azelaik asit kremin, %4 hidrokinon krem kadar etkili olduğunu saptadık. Hidrokinonun şiddetli yan etkileri göz önüne alınarak, melazmanın topikal farmakolojik tedavisinde %20 azelaik asit kremin etkili ve güvenli bir ilaç olduğu kanısına vardık.



## VI. ÖZET

Bu çalışmada, melazmalı 40 olguda topikal olarak kullanılan %4 hidrokinon ve %20 azelaik asit kremlerin etkinlikleri ve klinik iyileşme skorları farklılıkları, istatistiksel olarak Ki Kare Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılarak değerlendirildi.

Klinik olarak, melazma tanısı konulan 40 olgu iki gruba ayrıldı. Gruplardan biri %4 hidrokinon krem, diğeri %20 azelaik asit krem ile topikal olarak tedavi edildi. Tedavi öncesi ve sonrası pigmentasyon şiddeti ve lezyon boyutundaki gerileme skorlarının farkı, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Fakat iki grup arasındaki klinik iyileşme skorlarının farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

%20 azelaik asit kremin %4 hidrokinon krem kadar etkili olması ve daha az olguda yan etkinin görülmesi nedeniyle %20 azelaik asit kremin melazma tedavisinde daha emniyetle kullanılabileceği kanısına varıldı.

## VII. SUMMARY

### A COMPARATIVE STUDY OF 4% HYDROQUINONE CREAM AND 20% AZELAIC ACID CREAM TOPICAL TREATMENTS IN PATIENTS WITH MELASMA

In this study, the efficacy of topically applied 4% hydroquinone and 20% azelaic acid creams, and the difference of clinical improvement scores was assessed in 40 patients with melasma by performing with Chi-square Test and Mann-Whitney U Test.

Forty patients clinically diagnosed melasma were divided into two groups. One of them was treated with 4% hydroquinone cream and the other group was treated with 20% azelaic acid cream, topically. The difference of pigmentary intensity and reduction in size before and after treatment was found to be statistically significant in both groups ( $p < 0.05$ ), but the difference of clinical improvement scores between these two groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

Due to the fact that 20% azelaic acid cream was as effective as 4% hydroquinone cream, and fewer cases had side effects, we concluded that 20% azelaic acid cream could be used more safely for the treatment of melasma.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Anderson, R.R., Margolis, R.J., Watanabe, S.: Selective Photothermolysis of Cutaneous Pigmentation by Q-Switched Nd: YAG Laser Pulses at 1064, 532 and 355nm. *J. Invest. Dermatol.*, 93:28-32, 1989.
2. Arndt, K.A., Fitzpatrick, T.B.: Topical Use of Hydroquinone as a Depigmenting Agent. *JAMA*, 194:965-967, 1965.
3. Balina, L.M., Graupe, K.: The Treatment of Melasma. 20% Azelaic Acid Versus 4% Hydroquinone Cream. *Int. J. Dermatol.*, 30:893-895, 1991.
4. Bargoni, N., Tazartes, O.: On The Effect of Aliphatic Saturated Dicarboxylic Acids on Anaerobic Glycolysis in Chicken Embryo. *Ital. J. Biochem.*, 32:385-390, 1983.
5. Bajor, R.A., Holland, K.D.: Azelaic Acid: A Review of Its Antimicrobial Properties. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 4:403-414, 1993.
6. Brasch, J., Christofer, E.: Azelaic Acid has Antimycotic Properties in vitro. *Dermatology*, 186:55-58, 1993.
7. Breathnach, A.S., Martin, B.: Effects of Dicarboxylic Acids on Normal Human Melanocytes in Dispersed Tissue Culture. *Br. J. Dermatol.*, 101:641-649, 1979.
8. Breathnach, A.S., Nazzaro-Porro M.: Azelaic Acid. *Br.J. Dermatol.*, 111: 115-121, 1984.
9. Breathnach, A.S., Azelaic Acid: A New Agent in The Treatment of Acne: History, Metabolism and Biochemistry. *J. Dermatol. Treat.*, 1(Suppl.1):7-10, 1989.
10. Breathnach, A.S.: Melanin Hyperpigmentation of Skin: Melasma, Topical Treatment with Azelaic Acid and Other Therapies. *Cutis*, 57:35-36, 1996.
11. Carmichael, A.J., Marks R., Graupe, K.A.: Topical Azelaic Acid in The Treatment of Rosacea. *J. Dermatol. Treat.* 4(Suppl.1):19-22.
12. Cook, H.H., Gamble, C.J., Saherthwaite, A.P.: Oral Contraception by Norethynderol. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 88:437-445, 1961.
13. Denton, C.R., Lerner, A.B., Fitzpatrick, T.B.: Inhibition of Melanin Formation by Chemical Agents. *J. Invest. Dermatol.*, 18:119-135, 1952.

14. Findlay, G.H., Marrison, J.G.L., Sinson, I.W.: Exogeneous Ochronosis and Pigmented Colloid Millium from Hydroquinone Bleaching Creams. *Br. J. Dermatol.*, 93:613-622, 1975.
15. Fitzpatrick, T.B.: Pathophysiology of Hypermelanoses. *Clin. Drug Invest.*, 10(Suppl 2): 17-26, 1995.
16. Galhaup, I.: Azelaic Acid: Mode of Action at Cellular and Subcellular Levels. *Acta. Derm. Venereol. Suppl.(Stockh)* 143:75-82, 1989.
17. Gand, S.E., Garsia, R.L.: Topical Tretinoin, Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Therapy of Melasma. *Cutis*, 23:239-241, 1979.
18. Gionotti, B., Melli, M.C.: Current Approaches to the Treatment of Melasma. *Clin. Drug Invest.*, 10(Suppl. 2): 57-64, 1995.
19. Goldberg, D.J.: Benign Pigmented Lesions of the Skin: Treatment with Q-Switched Ruby Laser. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 19:376-379, 1993.
20. Gollnick, H., Graupe, K.: Azelaic Acid for the Treatment of Acne Comparative Trials. *J. Dermatol. Treat.*, 1:27-30, 1989.
21. Goodman, A., Gilman, L.S.: Surface Acting Drugs. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Seventh Edition. 1985, 954-955.
22. Grekin, R.C., Shelton, R.M., Geisse, J.K.: 510nm Pigmented Lesion Dye Laser: HS Characteristic and Clinical Use. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 19:380, 1993.
23. Griffiths, C.E.M., Finkel, L.J., Titre, C.M.: Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Improves Melasma. A Vehicle Controlled, Clinical Trial. *Br. J. Dermatol.*, 129:415-421, 1993.
24. Grimes, P.E.: Melasma. *Arch. Dermatol.*, 131:1453-1457, 1995.
25. Haas, A.A., Arndt, K.A.: Selected Therapeutic Applications of Topical Tretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15:870-877, 1987.
26. Hardwick, N., Van Gelder, L.W., Van Der Mewe, C.A.: Exogeneous Ochronosis: An Epidemiological Study. *Br. J. Dermatol.*, 120:229-232, 1989.
27. Havens, M.B., Tramposh, K.M.: Hydroquinone Inhibits Tyrosinase Activity by Acting as an Alternate Substrate. *J. Invest. Dermatol.*, 87:409, 1986.

28. Holland, K.T., Bojar, R.A.: The Effect of Azelaic Acid on Cutaneous Bacteria. *J. Dermatol. Treat.*, 1(Suppl 1):17-19, 1989.
29. Hunter, J., Jenkins, D.: Occurrence of Skin Pigmentation During Mesantoin Therapy. *JAMA*, 147:744-748, 1951.
30. Iijima, S., Watanabe, K.: Studies on DOPA Reaction. II. Effect of Chemicals on the Reaction. *J. Invest. Dermatol.* 28:1-4, 1957.
31. Jimbow, K., Obata, H., Pathak M.A., Fitzpatrick, T.B.: Mechanism of Depigmentation by Hydroquinone. *J. Invest. Dermatol.*, 62:436-449, 1974.
32. Jimbow, K.: N-acetyl-4-cysteaminylphenol as a New Type of Depigmenting Agent for the Melanoderma of Patients with Melasma. *Arch. Dermatol.*, 127:1528-1534, 1991.
33. Jimbow, K., Quevedo Jr. W.C., Fitzpatrick, T.B., Szabo, G.: Biology of melanocytes. *Dermatology in General Medicine*, (Eds) Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., Auste, K.F., 4. Edition. New York. Mc. Graw Hill 1993, 261-288.
34. Kanwar, A.J., Dhar, S., Kaur, S.: Treatment of Melasma with Potent Topical Corticosteroids. *Dermatology*, 188:83, 1994.
35. Kligman, A.M., Willis, I.: A New Formula for Depigmenting Human skin . *Arch. Dermatol.*, 111:40-48, 1975.
36. Leibl, H., Stingl, G., Pehamberger, H.: Inhibition of DNA Syntesis of Melasma Cells by Azelaic Acid. *J. Invest. Dermatol.*, 58:417-422, 1985.
37. Lemic-Stojcevic, L., Nias, A.H.W., Breathnach, A.S.: Effect of Azelaic Acid on Melanoma Cells in Culture. *Exp. Dermatol.*, 4:79-81, 1995.
38. Lenk, N., Artüz, F., Güngör, E., Allı, N., Bilen, F.: Melazma Tedavisinde %20 Azelaik Asid ile %4 Hidrokinonun Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *T. Klin. J. Dermatol.*, 5:121-124, 1996.
39. Lutfi, R.J., Fridmanis, M., Misrunas, A.L.: Association of Melasma with Thyroid Autoimmunity and other Thyroidal Abnormalities and Their Relationship to the Origin of Melasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61:28-31, 1985.

40. Lutherloh, C.J., Shallenberger, P.L.: Unusual Pigmentation Developing After Prolonged Suppressive Therapy with Quinacrine Hydrochloride. *Arch. Dermatol. Syph.*, 53:349-354, 1946.
41. Mayer da Sylva, A., Gollnick, H., Detmar, M. : Effects of Azelaic Acid on Sebaceous Gland, Sebum Excretion Rate and Keratinization Pattern in Human Skin. *Acta. Derm. Venereol. Suppl. 1 (Stockh)* 143:20-30, 1989.
42. Mingore, G., Greco, A.V., Nazzoro-Porro, M.: Toxicity of Azelaic Acid. *Drugs Clin. Exp. Res.*, 9:447-455, 1983.
43. Mori, M., Pimpinelli, N., Gionotti, B.: Topical Corticosteroids and Unwanted Local Effects. *Drug Saf.*10(5):406-412, 1994.
44. Mosher, D.B., Fitzpatrick, T.B., Hori, Y.: Disorders of Pigmentation. *Dermatology in General Medicine*, (Eds) Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., Austen, K.F., 4. Edition. New York. Mc. Graw Hill 1993, 903-995.
45. Nazzoro-Porro, M., Passi, S: Identification of Tyrosinase Inhibitors in Cultures of *Pityrosporum*. *J. Invest. Dermatol.*,71:205-208, 1978.
46. Nazzoro-Porro, M., Passi, S., Morpurgo, G.: Identification of Tyrosinase Inhibitors in Cultures of *Pityrosporum* and their Melanocytotoxic Effect. *Pigment Cell.*,4:234-243, 1979.
47. Nazzoro-Porro, M.: Azelaic Acid. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 17:1033-1041, 1987.
48. Nazzoro-Porro, M., Passi, S., Zina, G.: Ten Years Experience of Treating Lentigo Maligna with Topical Azelaic Acid. *Acta. Derm. Venereol. Suppl.(Stockh)*143:49-57, 1989.
49. Nazzoro-Porro, M., The Use of Azelaic Acid in Hyperpigmentation. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 4:415-423, 1993.
50. Neering, H.: Treatment of Melasma (Cloasma) by Local Application of Steroid Cream. *Dermatologica*, 151:349-353, 1975.
51. Newcomer, V.D., Lindbert, M.C., Stenbert, T.H.:A Melanosis of the Face (Chloasma) *Arc. Dermatol.*, 83:284-297, 1961.

52. Ortonne, J.P., Bose, S.K.: Pigmentation:Dyschromia. *Cosmetic Dermatology*.(Eds) Baron, R., Macibach, H.I., London. M Dunita 1994, 278-298.
53. Ortonne, J.P.: Melanins and Melanocytes Form and Function. *Clin. Drug. Invest.*, 10 (Suppl.2):1-16, 1995.
54. Passi, S., Nazzaro-Porro, M.: Molecular Basis of Substrate and Inhibitory Specificity of Tyrosinase: Phenolic Compounds. *Br. J. Dermatol.*, 104:659-665, 1982.
55. Passi, S., Picardo, M., Nazzaro-Porro, M.: Antimitochondrial Effect of Medium Chain Length (C8 to C13) Dicarboxylic Acids. *Biochem. Pharmacol.*, 33:103-108, 1984.
56. Passi, S., Picardo, M., Mingrove, G.: Azelaic Acid-Biochemistry and Metabolism. *Acta. Derm. Venereol., Suppl(Stockh)* 143:8-13, 1989.
57. Passi, S., Picardo, M., De Luca, C.: Scavenging Activity of Azelaic Acid on Hydroxyl Radicals in vitro. *Free. Radic. Res. Commun.*, 11:329-339,1991.
58. Passi, S., Picardo, M., Zompetta, C.: Oxyradicals Scavenging Activity of Azelaic Acid in Biological Systems. *Free Radic. Res. Commun.*, 15:17-28, 1991.
59. Passi, S.: Pharmacology and Pharmacokinetic of Azelaic Acid. *Rev. Contemp. Pharmacother.*:441-447, 1993.
60. Passi, S., Picardo, M., De Luca, C.: Saturate Dicarboxylic Acids as Products of Unsaturated Fatty Acids Oxidation. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1168:190-198, 1993.
61. Pathak, M.A.: *Clinical and Therapeutic of Melasma*. (Eds) Fitzpatrick T.B., Wick M.M.,Toda, K., *Brown Melanoderma.(An Overview)* Tokyo. University of Tokyo Press.1986: 161-172.
62. Pathak, M.A., Fitzpatrick, T.B., Kraus, E.W.: Usefulness of Retinoic Acid in the Treatment of Melasma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15:894-899, 1986.
63. Picardo, M., Passi, S., Sirianni, M.C.: Activity of Azelaic Acid on Cultures of Lymphoma and Leukemia-derived Cell Lines, Normal Resting and Stimulated Lymphocytes and 3T3 Fibroblasts. *Biochem. Pharm.*, 34:1653-1658, 1985.
64. Piquero-Martin, J.: Melasma in Central and South America. *Clin. Drug Invest.*, 10 (Suppl 2): 41-45, 1995.

65. Polumbo, A., d'Ischia, M., Misuraca, G., Prota, G.: Skin Depigmentation by Hydroquinone: A Chemical and Biochemical Insight. *Pigment. Cell Res. Suppl* 2:299-303, 1992.
66. Resnick, S.: Melasma Induced by Oral Contraceptive Drugs. *JAMA*, 199:95-99, 1967.
67. Robins, E.J., Breathnach, A.S., Ward, B.J.: Effect of Dicarboxylic Acids on Harding-Passey and Cloudman S91 Melanoma Cells in Tissue Culture. *J. Invest. Dermatol.*, 85:216-221, 1985.
68. Roening, R.K., Broadland, D.G.: Facial Chemical Peel. *Cosmetic Dermatology*. (Eds) Boron, R., Maicbach, H.I., London. 1993, 439-449.
69. Sanchez, N.P., Pathak, M.A., Sato, S.: Melasma: A Clinical Microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 4:698-710, 1981.
70. Schallreuter, K.U., Wood, J.M.: Azelaic Acid as a Competitive inhibitor of Thioredoxin Reductase in Melanoma Cells. *Cancer Lett.*, 36:297-305, 1987.
71. Sinclair, R.D., Tzermias, C., Doweber, R.: Cosmetic Cryosurgery. *Cosmetic Dermatology*. (Eds) Boron, R., Maicbach H.I. London. 541-545, 1993.
72. Sivayathorn, A.: Melasma in Orientals. *Clin. Drug Invest.*, 10( Suppl. 21): 34-40, 1995.
73. Şenol, M., Özcan, A., Doğan, G., Şaşmaz, S.: Melazma'da Hidrokinon ve Azelaik Asid Tedavilerinin Karşılaştırılması. *Lepr. Mec.*, 95-101, 1994.
74. Töpert, M., Rach, P., Siegmund, F.: Pharmacology and Toxicology of Azelaic Acid. *Acta Dermatol Venereol. Suppl.*(Stockh)143:14-19, 1989.
75. Taylor, C.R., Anderson, R.R.: Ineffective Treatment of Refractory Melasma and Postinflammatory Hiperpigmentation by Q-Switched Ruby Laser. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 20:592-597, 1994.
76. Van Scott, E.G., Yu, R.J.: Alpha Hydroxyacids: Therapeutic Potentials. *Can. J. Dermatol.*, 5:108-112, 1989.
77. Van Scott E.G., Yu, R.J.: Alpha Hydroxy Acids: Procedure for Use in Clinical Practise. *Cutis* 43:222-226, 1989.
78. Vazquez, M., Maldonado, H., Benmamam, C.: Melasma in Men A Clinical and Histologic Study. *Int. J. Dermatol.*, 27:25-27, 1988.

79. Verollo-Rowell, V.M., Verallo, V., Graupe, K.: Double-blind Comparison of Azelaic Acid and Hydroquinone in the Treatment of Melasma. *Acta. Derm. Venereol., Suppl.(Stockh)* 143:58-61, 1989.
80. Verollo-Rowell, V.M., Sioson-de los Reyes, G.: South Asian Experience with Azelaic Acid in Melasma. *Med. Prog. J.* 20Suppl.:26-30, 1993.
81. Zelenick, J.S.: Endocrine Physiology of Pregnancy. *Clin. Obset. Gynecol.*, 8:534-541, 1964.

