

# Melazma Tedavisi

Z. Nurhan SARAÇOĞLU\*

\* Yrd.Doç.Dr.Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ESKİŞEHİR

Melazma özellikle yüzün güneş gören kısımlarına simetrik olarak yerleşen, sık görülen, edinsel bir hiper-melanoz tablosudur. En çok kadınlarda görülmekle birlikte aynı kliniko-patolojik bulgulara sahip olan erkekler olguların %10 unu oluşturur (1). Bütün ırklar etkilenir fakat derisi koyu renkli olan kişilerde daha fazla görülür.

Melazmanın kesin sebebi bilinmemektedir. Birçok etyolojik faktör öne sürülmektedir. Bunlar gebelik, oral kontraseptifler, östrojen-progestron tedavileri, ultraviyole radyasyonu, kozmetikler, tiroid disfonksiyonu, fototoksik ve antiepileptik ilaçların kullanımı, stres gibi faktörlerdir (2,3). Pathak ve ark.ları genetik predispozisyon ve ultraviyole radyasyonunun önde gelen faktörler olduğunu ileri sürmüşlerdir (4).

Melazmalı hastalarda üç klinik tip görülür. Bunlar santrofasyal, malar ve mandibüler tiplerdir. En sık görüleni santrofasyal tip (%63) olup, yanaklar, alın, burun, dudak üst kısmını ve çeneyi tutar. Malar tip (%21) yanakları ve burunu, mandibüler tip (%16) ise mandibulanın ramusunu tutar. Hiper-melanoz epidermal (kahverengi), dermal (mavi-gri), veya mikst tip (kahverengi-gri) olabilir. Wood lambası ile incelendiği zaman epidermal tip daha bariz olarak ortaya çıkar. Histopatolojik olarak epidermal tipte bazal ve suprabazal tabakalarda melanin depolanması vardır. Dermal tipte üst ve orta dermiste melanin yüklü makrofajlar bulunur (5,6).

Melazma tedavisinde birçok ajan kullanılmaktadır. Fakat olguların birçoğunda çeşitli nedenlere bağlı olarak tatmin edici sonuçlar alınamamaktadır. Tedavide başlıca hidrokinonlar, topikal retinoik asit, topikal azelaik asit, topikal kortikosteroidler, kimyasal soyucular ve lazer yöntemi kullanılmaktadır. Geniş spektrumlu güneşten koruyucuların yararı bilinmemektedir (7).

**Geliş Tarihi:** 30.12.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Z. Nurhan SARAÇOĞLU  
Gültepe Mahallesi  
Üniversite Evleri E 30  
26040 ESKİŞEHİR

## MELAZMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR HİDROKİNON

En sık olarak bir hidroksifenolik kimyasal ajan olan hidrokinon melazma tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizmasında tirozinaz enzimi inhibisyonu ile dopanın melanine dönüşümünü engellemesi, DNA ve RNA sentez inhibisyonu, melanozom oluşumunda azalma ve melanosit harabiyeti öne sürülmüştür (2). Hidrokinon tek başına veya bazen kombine edilerek kullanılmaktadır. Özellikle epidermal tip melazmada etkilidir. Ülkemizde yapılan üç aylık bir çalışmada hidrokinon ve kombinasyon (%4 hidrokinon +%0.01 retinoik asit+ %0.05 hidrokortizon asetat) tedavileri arasında etkinlik ve yan etki açısından önemli bir fark olmadığı, tedavide tek başına hidrokinon kullanımının daha ekonomik ve pratik olduğu kanaatine varılmıştır (8). Kligman ve Willis ise melazma, efelid ve postinflamatuar hiperpigmentasyon tedavisinde %5 hidrokinon, %0.1 tretinoin ve %0.5 dek-sametazon (hidrofilik merhem içinde) kullanmışlar ve tedavinin etkinliğinin arttığını belirtmişlerdir (9). Hidrokinonun akut ve kronik komplikasyonları vardır. Akut komplikasyonlar iritasyon ve allerjik kontakt dermatit, tırnakta renk değişimi ve postinflamatuar hiperpigmentasyondur. Kronik etki ise hipo ve depigmentasyona neden olabilir (10). Zencilerde okronozis benzeri dermatoza neden olabilmektedir (11).

1991 yılında Jimbow yeni bir depigman ajan N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol 'u oniki hastada kullanmıştır. Hastaların %8 inde tam %25 inde ise belirgin iyileşme sağlanmış, yan etkiler minimal olarak saptanmıştır. Melazma tedavisinde bu ilacın kullanımı yönünde ileri çalışmalara gereksinim vardır (12).

## TOPİKAL TRETİNOİN (trans-retinoik asit)

Tretinoin 'in keratinositlere melanozom transferini stimüle ederek, keratinosit yenilenmesini (turnover) hızlandırarak melanozom eliminasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Tek başına ve diğer başka ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. Postinflamatuar hiperpigmentasyon ve melazmada %0.1 lik tretinoinin etkili olduğu bildirilmiştir. Griffiths ve ark.ları otuzsekiz kadın

hastaya kırk hafta boyunca %0.1 lik tretinoin ve baz krem uygulamışlar, tretinoinin etkili olduğu ancak tedavinin uzun süreli olması gerekliliği vurgulanmıştır. Tedavide melanosit sayısında azalma veya melanosit harabiyeti görülmemiştir. Epidermal melanindeki azalma tretinoinin muhtemel tirozinaz enzim inhibisyonuna bağlanmıştır (13). Zenci hastalarda çift kör kontrollü yapılan bir çalışmada kırk hafta boyunca kullanılan %0.1lik tretinoin etkili bulunmuş, eritem ve deskuamasyon gibi yan etkiler görülmemiştir (14). Bu çalışmadaki izlenen hafif yan etkilere rağmen tretinoin tedavisinde başlamadan önce topikal olarak kullanılan %0.1 ve %0,05 lik tretinoinin şiddetli dermatit ve hiperpigmentasyon gibi yan etkileri olabileceği bilinmelidir.

### AZELAİK ASİT

Azelaik asit 9 karbon atomlu doymuş dikarboksilik asittir. Birkaç ay boyunca günde iki defa topikal uygulanan azelaik asidin melazma, postinflamatuar melanoderma, fiziksel veya kimyasal ajanların sebep olduğu hipermelanozisde etkili olduğu gösterilmiştir. Anormal melanositler üzerine olan biyolojik aktivitesi melazma tedavisinde olumlu sonuç vermektedir. Normal melanositler üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (15, 16). 1989 yılında 132 Filipinli kadın hastayı içeren altı aylık çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada %20 lik azelaik asit, %2 lik hidrokinondan daha etkili bulunmuştur (17). 1991 yılında Balina ve arkadaşları %20 lik azelaik asit ile %4 lük hidrokinonu karşılaştırdıkları yirmidört haftalık bir çalışmada hidrokinon kullananların %72 sinde, azelaik asit kullananların %65 inde iyi veya mükemmel sonuç bildirmişlerdir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (18). Fakat ülkemizde Şenol ve arkadaşları melazmada üç ay boyunca uygulanan %4 lük hidrokinon ve %20 lik azeleik asit tedavileri arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark olduğu ( $p < 0.05$ ), yan etkiler yönünden anlamlı bir fark olmadığı, hidrokinonun melazmada azelaik asitten daha etkili olduğu kanaatine varmışlardır (19). Lenk ve arkaları günde iki kez, maksimum yirmidört hafta boyunca %4 lük hidrokinon kullanan 16 hastanın %60 inde, %20 lik azelaik asit kullanan 15 hastanın %42 sinde iyileşme saptamışlar. İki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmuştur (20).

### TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Topikal kortikosteroidler tek başlarına veya diğer topikal ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Hindistan' da yapılan bir çalışmada 10 hastaya güçlü bir topikal kortikosteroid, klobetazol propionat (%0.05 lik) sekiz hafta boyunca kullanılmış, hastaların üçü gelişen lokal atrofi ve telenjektazi nedeniyle tedaviyi dört hafta sonunda bırakmışlardır. Yedi hastada ise %80-90 arasında pigmentasyon azalması görülmekle beraber etki kısa sürmüştür. Topikal kortikosteroidlerin melanositlerin sekretuar metabolik ürünlerini baskılayarak etkilerini gösterdikleri düşünülmüş ve bunun kısa süreli etkiyi açıklayabileceği öne sürülmüştür (21).

### KİMYASAL SOYUCULAR

Trikloroasetik asit, rezorsinol, fenol ve son zamanlarda alfa hidroksi asitler pigmentasyon bozukluklarında kullanılmaktadır. Alfa hidroksi asitler deride yüksek konsantrasyonlarda uygulandıkları zaman epidermolizise, düşük konsantrasyonlarda ise korneosit kohezyonu ile hiperkeratotik stratum korneumun kalınlaşmasını önlerler. Özellikle %50-70 konsantrasyonlarda kullanılan glikolik asit melazma ve lentigoların tedavisinde etkili olmaktadır. Hidrokinon ile kombine edildiğinde etkinin arttığı bildirilmektedir (22,23).

### LAZER TEDAVİSİ

Melazmada lazer tedavisinin yeri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda melazma tedavisinde olumlu sonuç bildirilmemiştir. Yan etkileri atrofi, hipertrofik skar oluşumu, hipo-hiperpigmentasyondur (10).

### SONUÇ

Bir pigmentasyon bozukluğu olan melazma hasta için psikososyal sorunlara yol açabilir. Tedaviye karar verebilmek için tüm bu ajanların risk-yararlılık oranları gözden geçirilmelidir. Tedavinin uzun süreli olduğu ve yan etkileri konusunda hasta aydınlatılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Vacquez M, Maldonado H, Benaman C, Sanchez JL. Melasma in men; a clinical and histologic study. *Int J Dermatol* 1988; 27:25-7.
2. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995; 131:1453-7.
3. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991; 125(2):192-3.
4. Pathac MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:894-9.
5. Mosher DB, Fitzpatrick, TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of pigmentation. *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg M, Austen KF, eds. Mc Graw-Hill, Inc, New York, 1993; 969-71.
6. Sanchez JL. Melasma. *Clinical Dermatology*. Demis DJ ed, 15th Ed. JB Lipponcott Company, Philadelphia, 1991, 11-6: 1-3.
7. Vasquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986, 15: 894.
8. Şenol M, Özcan A, Hazneci E, Doğan G. Melazmanın Hidrokinon ve Hidrokinon+Retinoik Asit+Kortikosteroid Kombinasyonu ile Tedavisi. *Türk Derm* 1995, 29 (1): 30-2.
9. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111:40-8.
10. Bose SK, Ortonne JP. Pigmentation: dyschromia. *Cosmetic Dermatology*. Baran R, Maibach HI, eds. 1st Ed. Martin Dunitz Ltd, London, 1994; 277-98.
- H. Hashow RA, Zimmerman KG, Menter A. Ochronosis-like pigmentation from hydroquinone bleaching creams in American blacks. *Arch Dermatol* 1985, 121: 105-8.

12. Jimbow K. N-acetyl-4-S-cysteaminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. Arch Dermatol 1991; 127:1528-34.
13. Griffiths CE, Finkel LT, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Vorhees JS. Topical tretinoin (retinoic acid ) improves melasma: a vehicle controlled, clinical trial. Br J Dermatol 1993, 129:415-21.
14. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. Arch Dermatol 1994; 130: 727-33.
15. Nazzoro Porro. Azelaic acid. J AM Acad Dermatol 1987; 17:1033-41.
16. Breathnach AS, Nazzoro Porro M, Passi S. Azelaic acid. Br J Dermatol 1984; 11:115-20.
17. Verallo Rowell WM, Graupe K et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. Acta Derm Venereol 1989; 143 (Suppl): 58-61.
18. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma: 20%azelaic acid versus 4%hydroquinone cream. Int J Dermatol 1991, 30: 893-5.
19. Şenol M, Özcan A, Doğan G, Şaşmaz S. Lepra Mecmuası 1994;25:95-101.
20. Lenk N, Artüz F, Güngör E, Allı N, Bilen F. Melazma tedavisinde %20 Azeleik Asit ile %4 Hidrokinonun Etkinliğinin Değerlendirilmesi. T Klin Dermatoloji 1995,5:121-4.
21. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Treatment of Melasma with Potent Topical Corticosteroids. Dermatology 1994; 188:170.
22. Van Scott EJ, Ju RY. Alpha Hydroxy Acids: Procedures for use in Clinical Practice. Cutis 1989; 43:222-8.
23. Van Scott EJ, Yu RY. Alpha hydroxy acids: therapeutic potentials. The Canadian Journal of Dermatology 1989, 1 (5): 108-12.