

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**MELAZMALI HASTALARDA ORAL TRANEKSAMİK ASİT VE  
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA TEDAVİSİNİN KLİNİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Yağmur POLAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Gülbahar SARAÇ**

**MALATYA**

**2020**

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**MELAZMALI HASTALARDA ORAL TRANEKSAMİK ASİT VE  
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA TEDAVİSİNİN KLİNİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Yağmur POLAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Gülbahar SARAÇ**

**MALATYA**

**2020**

## KABUL ve ONAY

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU  
(Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)

Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı
15.10.2019	16	2019/382

**Karar No: 2019/382:** Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 15.10.2019 tarihinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Toplantı Salonunda toplandı. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı'n da Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar SARAÇ'ın sorumlu araştırmacı olduğu; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı'n da Arş. Gör. Yağmur POLAT'ın yardımcı araştırmacı olduğu; "Melazmalı Hastalarda Oral Traneksamik Asit ve Trombositten Zengin Plazma (TZP) Tedavisinin Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması" başlıklı çalışması üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup-olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde: çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Osman CELBİŞ  
Etik Kurul Başkanı



Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Gülsen GÜNEŞ Etik Kurul Üyesi	KATILMADI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILMADI

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Melanosit Fizyolojisi .....	3
2.2. Melazma .....	4
2.2.1. Tanım .....	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.2.3. Etiyopatogenez .....	6
2.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı .....	9
2.2.5. Ayırıcı Tanı .....	14
2.2.6. Tedavi.....	18
3. MATERYAL VE METOT .....	29
3.1. Hasta Seçimi .....	26
3.2. Yöntem .....	29
3.3. İstatistiksel Yöntem .....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR .....	52
EK- Özgeçmiş .....	63

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana dermatolojiyi sevdiren, örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Yelda KAPICIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca, gerek eğitim konusunda gerekse özel konularda hoşgörüsü ve yardımlarıyla bana hep destek olan çok sevdiğim hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Serpil ŞENER'e,

Tez yazımı süresince her konuda rahatlıkla danışabildiğim, bilgilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, yardımlarını esirgemeyen güzeller güzeli hocam Sayın Doç. Dr. Gülbahar SARAÇ'a,

Değerli hocalarım Dr. Nihal ALTINIŞIK'a ve Dr. Dursun TÜRKMEN'e,

Tez çalışmam esnasında hiçbir yardımını esirgemeyen, benimle birlikte yorulan değerli hemşiremiz Sevim ŞEKER'e ve canım arkadaşım Meryem DİKENLİ'ye

Birlikte güzel günler geçirdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma,

İlköğretimden - Tıp Fakültesi'ne, hayatım boyunca bana destek olan, her türlü zorluğu benimle paylaşan babam Mecnun KINAY'a, canım annem Saime KINAY'a, eğitim hayatım boyunca benim için türlü fedakarlıklarda bulunan kardeşlerime ve tatlı yeğenim Kavin'e,

Kalbimde çok çok derinlerde yaşayan, ilk ve son aşkı olan eşim Dr. Hacı POLAT'a ve eşimin değerli ailesine,

Her anında yanında olamasam da her akşam aynı heyecanla beni kapıda bekleyen, koşulsuz sevgisiyle beni ben yapan, canımdan öte oğlum Mehmet POLAT'a  
Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Malatya, 2020

Dr. Yağmur POLAT

## ÖZET

### Melazmalı Hastalarda Oral Traneksamik Asit ve Trombositten Zengin Plazma Tedavisinin Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması

**Amaç:**Melazma,dünya genelinde en sık tanı konulan dermatolojik hastalıklardan biridir. Kozmetik açıdan hastaların çoğunluğu için sıkıntı yaratan bir durum olan melazma,tedavisinde çok sayıdaseçenek olmasına rağmen tedaviye direnç gösteren ve fazlaca tekrarlama olasılığınasahip birhastalıktır. Patogenezinin henüz tam anlaşılammış olması tedavide güçlüklerle sebep olmaktadır. Geçmişten bugüne kanama diyatezi ve menoraji tedavisinde kullanılan oral Traneksamik Asit (TA), günümüzde melazma tedavisi için başarıyla kullanılmakta olan tedavi yöntemlerinden biridir. Trombositten Zengin Plazma(TZP, Platelet Rich Rlasma:PRP) ise çok sayıda trombositin otolog kanın santrifüjlenmesi ile askıya alındığı az miktarda plazma olarak tanımlanır ve hiperpigmentasyon tedavisindeki potansiyel etkisi güncel çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda melazmalı hastalarda oral TA ve TZP tedavisinin klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:**Eylül 2017 – Haziran 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Deri veZührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üstü erişkin yaş grubundan oral TA tedavisi uygulanmış 30 melazmalı hasta ve TZP tedavisi uygulanmış 30 melazmalıhastanın klinik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.Tedavi öncesinde her hasta için yaş, cinsiyet, deri tipi, sigara, alkol kullanımı,melazma süresi, daha önce melazma için kullandığı tedaviler, ek hastalık varlığı,aileöyküsü, güneş koruyucu kullanımı sorgulanarak kayıt altına alınmış olanlar ve her hastanınKarşidan ve sağ-sol olmak üzere her iki yan taraftan fotoğrafları bulunanlar incelemeyealındı. 1.grupta 2x500 mg oral TA tedavisi uygulanan melazma hastaları; 0.,1., 2. ve 3. aylarda modifiye Melazma Yüzey Alanı ve Şiddet İndeksi (modified Melasma Area and Severity Index:mMASI) skoru ve standartkoşullarda çekilen fotoğraflarıyla beraber değerlendirildi. Ayrıca 0. ve 3. aylardakitam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kanama profiline bakıldı. 2. Grupta 1. 2. ve 3. aylarda yüzlerine intradermal olarak TZP injeksiyonu yapılan melazma hastaları mMASI skoru ve standart koşullarda çekilmiş olan fotoğraflarıyla beraber değerlendirildi.

**Bulgular:**Çalışmamızda hem oral TA'nın, hem de TZP'nin, melazma hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı saptanmıştır. Oral TA tedavisi uygulanan hasta grubunda, 3. ayda MASI skorunda %75 oranındaki iyileşmenin, TZP tedavisi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur. Deri tipi, cinsiyet ve melazma süresine göre MASI skoru iyileşme oranlarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Oral TA ve TZP'nin her ikisi de melazma tedavisinde başarılı olmakla birlikte, çalışmamızda oral TA'nın daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Literatürde bu alanda ilk olan çalışmamızı destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:**Melazma, traneksamik asit, trombositten zengin plazma

## ABSTRACT

### Comparison of the Clinical Outcomes of Oral Tranexamic Acid and Platelet-Rich Plasma Treatment in Patients With Melasma

**Aim:** Melasma is one of the most commonly diagnosed dermatological diseases worldwide. Although there are many options in the treatment of melasma, which is a cosmetic problem for the majority of patients; it is a disease that is resistant to treatment and has a high probability of recurrence. The pathogenesis is not fully understood yet, which often causes difficulties in treatment. Oral TA, which has been used in the treatment of bleeding diathesis and menorrhagia from the past, is now successfully used for the treatment of melasma. PRP is defined as a small amount of plasma in which a large number of platelets are suspended by centrifugation of autologous blood, and its potential effect in hyperpigmentation treatment has been reported in recent studies. In our study, we aimed to compare the clinical results of oral TA and PRP therapy in patients with melasma.

**Material and Method:** The clinical results of 30 melasma patients over the age of 18 who applied to the İnönü University Turgut Ozal Medical Center Dermatology and Venereal Diseases Outpatient Clinic between September 2017 and June 2019, who were treated with oral TA and 30 patients with melasma who were treated with PRP were retrospectively evaluated. Prior to the treatment; age, gender, skin type, smoking, alcohol use, melasma duration, previous treatments used for melasma, presence of additional disease, family history, sunscreen use were recorded by questioning; and patients whose right and left side photographs were found on both sides were examined. Melasma patients in the 1st group who were started on 2x500 mg oral TA treatment; MASI score at 0, 1, 2 and 3 months was evaluated together with the photographs taken under standard conditions. In addition, complete blood count, liver and kidney function tests and bleeding profile at 0 and 3 months were evaluated. In the second group, patients with melasma who had PRP injection intradermally on their faces at the 1st, 2nd and 3rd months were evaluated together with their MASI score and photographs taken under standard conditions.

**Results:** In our study, it was determined that both oral TA and PRP provide statistically significant improvement in melasma patients. It was found that the 75% improvement in the MASI score was statistically significantly higher in the patient group treated with oral TA compared to the patients treated with PRP. There was no statistically significant difference in MASI score improvement rates in both groups according to skin type, gender and melasma duration.

**Conclusion:** Although oral TA and PRP are both successful in the treatment of melasma, it has been shown in our study that oral TA gives better results. More studies are needed to support our study, which is the first in this field in the literature.

**Keywords:** Melasma, platelet rich plasma, tranexamic acid

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>L-DOPA</b>	: L-3,4 dihidroksifenilalanin
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörleri (estrogen receptors)
<b>Erbium:YAG</b>	: Erbiyum:yttrium-aluminium-garnet
<b>FSH</b>	: Follikül uyarıcı hormon
<b>GA</b>	: Glikolik asit
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>LA</b>	: Laktik asit
<b>LH</b>	: Lüteinize edici hormon
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	: Alfa melanosit uyarıcı hormon ( alpha-melanocyte stimulating hormone)
<b>PIH</b>	: Postinflamatuvar hiperpigmentasyon
<b>PMEL</b>	: Pigment hücresi spesifik protein
<b>PR</b>	: Progesteron reseptörleri (progesterone receptors)
<b>PRP</b>	: Trombositten zengin plazma (platelet rich plasma)
<b>MASI</b>	: Melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (melasma surface area and severity index)
<b>mMASI</b>	: Modifiye edilmiş MASI
<b>Nd:YAG</b>	: Yüksek akımlı QS neodymium-dopedyttrium aluminium garnetin
<b>QS</b>	: Q-anahtarlamalı lazerler (Q-switched lasers)
<b>SA</b>	: Salisilik asit
<b>SPF</b>	: Güneş koruma faktörü (sun protection factor)
<b>TA</b>	: Traneksamik asit
<b>TCA</b>	: Triklorasetik asit
<b>IPL</b>	: Yoğun darbeli ışık (intense pulsed light)
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>UVA</b>	: Ultraviyole A
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Melazmanın klinik görünümü .....	11
<b>Şekil 2.2.</b> Wood lambası muayenesinde mikst tip hastanın görünümü.....	13
<b>Şekil 4.1.</b> Oral TA tedavisi uygulanan bir hastanın sırasıyla 0., 1., 2. ve 3. ay sonunda çekilmiş fotoğrafları.....	38
<b>Şekil 4.2.</b> TZP tedavisi uygulanan bir hastanın sırasıyla 0., 1., 2. ve 3. ay sonunda çekilmiş fotoğrafları.....	39



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Melazma klinik paternleri.....	9
<b>Tablo 2.2.</b> Melazma histolojik tipleri.....	12
<b>Tablo 2.3.</b> MASI formülü.....	14
<b>Tablo 2.4.</b> Hiperpigmentasyona neden olan ilaçlar ve kimyasallar.....	15
<b>Tablo 2.5.</b> Postinflamatuvar hiperpigmentasyon nedenleri.....	16
<b>Tablo 4.1.</b> Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.....	31
<b>Tablo 4.2.</b> Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların melazmaya ilişkin özelliklerinin dağılımı.....	33
<b>Tablo 4.3.</b> Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 0.,1.,2.,3. ay MASI skorları ve tedavinin 1.,2.,3. ayının sonunda MASI skorlarındaki azalma oranı ortalamalarının dağılımı.....	35
<b>Tablo 4.4.</b> Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3. ayda MASI skorunda %50 azalma oranına göre dağılımı.....	37
<b>Tablo 4.5.</b> Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3. ayda MASI skorunda %75 azalma oranına göre dağılımı.....	38
<b>Tablo 4.6.</b> Oral TA tedavisi uygulanan hastalar ve TZP tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki MASI skoru ortalamalarının karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.7.</b> Oral TA tedavisi uygulanan hastalarda bazı tanımlayıcı özelliklere göre MASI skoru azalma oranlarının dağılımı.....	42
<b>Tablo 4.8.</b> TZP tedavisi uygulanan hastalarda bazı tanımlayıcı özelliklere göre MASI skoru azalma oranlarının dağılımı.....	44

# 1. GİRİŞ

Dünya genelinde en sık tanı konulan dermatolojik hastalıklardan biri olan melazma; daha çok koyu ten rengine sahip kadınlarda, tipik olarak yüzde ve nadiren boyun gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan, deride lokalize, simetrik hiperpigmentasyon şeklinde görülen, kronik, kazanılmış melanosit disfonksiyonudur(1).

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olan bu hastalığın, kadın cinsiyet, genetik faktörler, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, koyu cilt rengi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Güneşe maruz kalma, seks hormonları, derinin inflamatuvar durumları, kozmetik ürünler, steroid ve ışığa duyarlaştırıcı ilaçların kullanımının da melazmanın tetikleyicileri arasında olduğu bilinmektedir(2-5).

Kozmetik açıdan hastaların çoğunluğu için sıkıntı yaratan bir durum olan melazma tedavisinde çok sayıda seçenek olmasına rağmen, tedaviye direnç gösteren ve fazlaca tekrarlama olasılığına sahip bir hastalıktır. Patogenezinin henüz tam anlaşılamamış olması tedavide güçlükler sebeptir.

Melazma tedavisinde bugüne kadar denenmiş, tek başına veya kombinasyon şeklinde uygulanan; topikal tedaviler, kimyasal peeling, lazer uygulamaları gibi birçok tedavi yöntemi bulunmasına rağmen bu yöntemlerden çeşitli nedenlerle yeterince tatmin edici sonuçlar alınamaması yeni tedavi arayışlarını beraberinde getirmektedir.

Oral Traneksamik asit(TA), geçmişten bugüne kanama diyatezi ve menoraji tedavisinde kullanılmış olup, günümüzde özellikle Japonya'da melazma tedavisi için başarıyla kullanılmaktadır (6). TA'nın etkinliği ilk olarak 1979 yılında Nijo Sadako tarafından kronik ürtiker için tedavi edilen bir melazma hastasında gösterilmiştir (7). Bununla birlikte, melazma tedavisinde oral TA'nın etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (8-12). Literatürde yer alan çalışmalar yan etkilerin çok nadir ve hafif şekilde görüldüğünü göstermiştir. Uygun dozlarda kullanıldığında trombotik olayların riskinde artış olduğunu destekleyen hiçbir kanıt da bulunmamaktadır (13).

Trombositten zengin plazma(TZP, Platelet rich plasma:PRP) ise çok sayıda trombositin otolog kanın santrifüjlenmesi ile askıya alındığı az miktarda plazma olarak tanımlanır(14).

Saç dökülmesi, yara iyileşmesi, cilt gençleştirme, akne izleri, stria ve diğer birçok dermatolojik ve estetik problem için yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmış olan TZP'nin, hiperpigmentasyon tedavisindeki potansiyel etkisi güncel çalışmalarda bildirilmiştir(14–17).TZP uygulama yöntemleri, dermapen kullanımıyla mikroiğneleme ve mezoterapi iğneleri kullanımıyla yapılan mikroinjeksiyonlardan oluşmaktadır (18).

Bu çalışmada melazmalı hastalarda oral TA ve TZP tedavisinin klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Melanosit Fizyolojisi

Epiderminin bazal tabakasındaki melanositler, epidermiste bulunan hücrelerin %1'inden azını oluşturmalarına karşın, epidermiste bulunan melaninin tamamının üretiminden sorumludurlar (19,20). Melanositler, sadece melaninleri içerisinde bulunduran melanozom olarak adlandırılan organeli üretmekle kalmayıp, aynı zamanda, bu organelin komşu keratinositlere transferinde de rol oynamaktadırlar (21,22). Melanositler ile keratinositler arasındaki bu ilişki, deri pigmentasyonunda önemli fonksiyona sahiptir. Her melanosit, yaklaşık olarak, 36 keratinosit ile çevrilidir. Melanosit ve keratinositlerden oluşan bu yapıya, epidermal melanin ünitesi adı verilmektedir. Bu birim, deri pigmentasyonunu sağlamaktadır (23,24). Melanosit, bu ünite içerisindeki keratinositler ile dentritler yolu ile iletişim kurmaktadır (22). Melanositler ile keratinositler arasındaki adezyonda ana sorumlu olan molekül, E-Kadherin adı verilen bir transmembran proteindir. Bu protein, hem melanositlerin hem de keratinositlerin yüzeyinde eksprese olarak iki hücreyi birbirine bağlamaktadır (25).

İnsan derisinde iki tip melanin bulunmaktadır. Bunlar, ömelanin ve feomelanindir. Ömelanin, derideki melanositlerde yer alan majör melanindir (21). Deri fototipine bağlı olarak feomelanin de bulunabilmektedir (26).

Melanozom oluşumu, çok aşamalı karmaşık bir süreçtir. Başlangıçta, granüllü endoplazmik retikulumda tirozinaz sentezlenmektedir. Tirozinaz veziküllerde paketlenerek golgi cisimciğine aktarılmaktadır. Bu vezikül, golgi cisimciğinde işledikten sonra, tomurcuklanarak buradan ayrılmaktadır. Vezikül dört aşamalı bir süreç sonrasında matür melanozoma dönüşmektedir. Evre 1 melanozom, yuvarlak ve küresel yapıda olup içerisinde tirozinaz, tirozinaz ilişkili proteinler ve amorf bir matriks içeren yapıya sahiptir. Evre 1 melanozom oluşumu günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Evre 1 melanozom, daha sonra evre 2 melanozoma dönüşmektedir. Evre 2 melanozomun yapısında pigment hücresi spesifik protein (PMEL) adı verilen bir bileşen bulunmaktadır. PMEL, paralel fibriller şeklinde organize olmaktadır. Evre 3 melanozomda, tirozinaz aktivitesi sonucu, L-tirozin 3,4 dihidroksifenilalanin (DOPA)'e,

DOPA da Dopakinon'a okside olmaktadır. Buraya kadar olan basamaklar, hem ömelanin hem de feomelanin sentezinde ortakdır (26–28).

Ömelanin, evre 3 melanozomda bulunan fibrillerde depolanmaktadır. Evre 4 melanozomda artık melanin depolanması tamamlanmıştır (27). Feomelanin matürasyonu, ömelanin matürasyonundan, melanozomun sferik yapısı ve internal fibriler yapının olmayışı ile farklılık göstermektedir (26). Epidermisteki melanositlerdeki melanin üretimi, tirozinaz aktivitesinin histokimyasal olarak incelenmesi ile değerlendirilebilmektedir (29).

## **2.2. Melazma**

### **2.2.1. Tanım**

Melazma; deride lokalize, kronik, kazanılmış hipermelanozise neden olan bir melanogenez disfonksiyonudur. Vücudun, güneşe maruz kalan bölgelerinde simetrik olarak ortaya çıkmakta ve daha çok kadınları etkilemektedir (1).

Melazma kelimesinin kökü olan 'melas', Yunancada siyah anlamına gelmektedir. Gebelik maskesi, kloasma gravidarum, kloasma virginum ya da uterin kloazma gibi tanımlamalar hastalığı tam olarak tanımlamadığı gibi, anlambilim açısından da uygun değildir. Buna karşın kloazma sözcüğü, literatürde halen kullanılmaktadır (1,30–32).

Melazmanın kliniği ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat döneminde yapılmıştır. O dönemde hastalık, güneş ışığına maruziyet, yanıklar, soğuk gibi etkenlerle karşılaşma sonrası kötüleşen deri melanizasyonu olarak tanımlanmıştır (33).

Melazma ile ilgili ilk olgu sunumu 1935 yılında İngiltere'de yapılmıştır. Bu çalışmada; 20 yaşındaki kadın hastada, yüz bölgesinde, iyi sınırlı, kahverengi lezyonlar tanımlanmış ve hastalık kloasma virginum periorale olarak adlandırılmıştır (30).

İlk olgu serisi, 1961 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılmıştır. Bu çalışmada; 25-43 yaşları arasındaki 15 kadında, yüzde meydana gelen, etyolojisi belirsiz simetrik hiperpigmentasyonlardan bahsedilmiştir (34).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Melazma epidemiyolojisi; coğrafi bölgelere, Fitzpatrick deri tipine, güneşe maruziyetin yoğunluğuna ve yaş grubuna göre farklılıklar göstermektedir. Buna karşın melazma dünya genelinde en sık tanı konulan dermatolojik hastalıklardan biridir.

Brezilya'da dermatoloji klinikleri tarafından yapılan 57 binden fazla teşhis üzerinden yapılan bir araştırmada, melazmanın dermatoloji klinik pratiğinden en sık rastlanılan üçüncü hastalık olduğu bulunmuştur (35).

Yine Brezilya'da, toplum tabanlı bir araştırmada, melazmanın dahil olduğu hastalık grubu olan pigmentasyon bozukluklarının kadınlarda başvuru nedenlerinin %29,9'unu, erkeklerde ise %23,6'sını oluşturduğu bildirilmiştir (36).

Nepal'de ve Suudi Arabistan'da yapılan iki araştırmada, melazmanın dermatoloji hastalarında en sık tanı konulan dördüncü hastalık olduğu bulunmuştur (37,38). ABD'de siyah kökenli hastalarda yapılan bir çalışma, pigmentasyon bozukluklarının klinik pratikte en sık karşılaşılan üçüncü hastalık olduğu ve melazmanın postinflamatuvar hiperpigmentasyondan sonra en sık tanı konulan ikinci pigmentasyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (39).

Çalışmalarda, kişiye ait tanımlayıcı özelliklerle melazma arasındaki ilişki araştırıldığında; melazma ile en yakın ilişkili olan özelliğin cinsiyet olduğu bildirilmiştir. Kadın cinsiyette hastalık 7 ile 9 kat daha sık gözlenmektedir (40).

Melazma ile yakından ilişkili olan bir başka durum, gebeliktir. Gebe kadınların %50 ile %70'inde melazma gelişmektedir (41,42). Oral kontraseptif kullanımında da yine melazma prevalansı genel popülasyondan yüksektir; bir çalışmada bu kişilerde prevalansın %38 olduğu bildirilmiştir (43).

Çalışmalarda, deri fototipi ile melazma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Brezilya'da yapılan iki çalışmadan birinde, melazma hastalarının %34,4'ünün tip III, %38,4'ünün tip IV ve %15,6'sının tip V deri tipine sahip olduğu, diğerinde ise %13'ünün tip II, %36'sının tip III, %40'ının tip IV ve %10'unun tip V deri tipine sahip olduğu bildirilmiştir (44,45). Tunus'ta sadece kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, %14'ünün tip III, %45'inin tip IV ve %40'ının tip V deri tipine sahip olduğu

bildirilmiştir (43). İspanya’da yapılan bir çalışmada, Latin Amerika göçmenlerinde beyazlara göre melazma prevalansının 5,1 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (46).

Melazma ile ilişkili tanımlayıcı özelliklerden biri yaştır. Çalışmalar, hastaların %60’ında hastalığın 30 yaşında önce başladığını göstermektedir (43). Menapozal dönemdeki kadınlarda ise ekstrasfasyal melazmanın gençlere göre daha yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır (45).

### **2.2.3. Etiyopatogenez**

#### **Genetik Faktörler**

Yapılan çalışmalar, melazmanın kalıtsal özelliğe sahip olduğunu ve muhtemelen bunun multigenik özellikte olduğunu ortaya koymuştur.

Melazma etiyojisinde genetik faktörlerin rolünü araştıran, dokuz ülkede gerçekleştirilen bir çalışmada, melazma hastası kadınların yarıya yakınının pozitif aile öyküsü olduğu ve bu hastaların da %97’sinin birinci derece akrabalarında melazma olduğu bildirilmiştir (42). Diğer çalışmalara bakıldığında, pozitif aile öyküsü yüzdesi ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Brezilya’da yapılan çalışmalarda, erkeklerde pozitif aile öyküsü %70,4 ve kadınlarda %56 olarak bildirilmiştir (44,47). Bu oran, İran’da %54,7; Hindistan’da %33 ve Singapur’da ise %10,2 olarak bulunmuştur (48–50). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasındaki farklılıklar, yazarlar tarafından melazmanın multigenik bir hastalık olduğu ve üzerinde epigenetik faktörlerin etkili olduğu hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (51).

#### **Güneş Maruziyeti**

Melazma etiyojisinde rol oynayan en önemli çevresel tetikleyici faktör, güneş maruziyetidir. Ultraviyole (UV) radyasyon çeşitleri olan Ultraviyole A (UVA) ve Ultraviyole B (UVB) melazma gelişiminde önemli role sahiptir. UVA ve UVB melanogenezi, melanosit proliferasyonunu ve migrasyonunu direkt ve indirekt uyarmaktadır. İndirekt etkisini interlökin 1 (IL-1), endotelin 1, alfa melanosit uyarıcı



hormon (MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırarak yapmaktadır (52,53).

Güneşten dünyaya gelen görülebilir ışığın ve kızılötesi radyasyonun, hastalığın gelişimindeki rolü daha azdır. Ancak göz ardı edilebilecek kadar az değildir (54).

### **Hormonal Denge**

Melazmanın hormonal denge ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Buna karşın çalışmalar, melanositlerin nükleer ve sitozolik östrojen reseptörlerine sahip olduklarını ve hastalarda melazma lezyonlarının bulunduğu deride, bu reseptörlerin sayısında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (55,56).

MSH, ACTH, lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) melanositlerin boyutunu ve tirozinaz üretimini arttırmaktadır. Öte yandan östradiol, östriol ve progesteron melanosit proliferasyonunu arttırmaktadır (55,57). Bazı çalışmalarda, melazma hastaları ile kontroller arasında östradiol ve LH düzeylerinin anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir (58–60).

Östrojenin melanositteki nükleer reseptörüne bağlanarak melanogenez üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (33). Östrojenin, melanokortin tip 1 reseptör (MCR1) ve PDZK1 geni tarafından üretilen bir iskelet proteininin ekspresyonunu artırarak hiperpigmentasyona yol açtığı, in vitro olarak kanıtlanmıştır (61–64).

Östrojenin melanogenez etkisi ile ilgili H19 geni de araştırılmaktadır. H19 geninin transkripsiyonundaki azalmanın melanogenezi ve melanosit ile keratinositlerden oluşan hücre kültüründe melaninin melanositten keratinosite transferini indüklediği kanıtlanmıştır. Yine H19 geni eksik melanosit ve keratinositlerden oluşan hücre kültüründe, östrojene yanıt olarak tirozinaz üretimi artmaktadır (65).

Hormonların etkisi ve genlerle ilişkisi ile ilgili çalışmalarda üzerinde durulan konulardan biri de östrojen reseptörlerinin (ER) ve progesteron reseptörlerinin (PR) ekspresyonudur. Melazma hastalarında lezyonel deri epidermisinde, lezyonel olmayan deridekine kıyasla PR ekspresyonunun artmış olduğu bildirilmiştir. ER'nin ise lezyonel deri dermisinde, lezyonel olmayan deridekine kıyasla anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (66).

Gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanımı, hormon dengesini değiştiren, melazma ile ilişkili iki durumdur. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda melazma sıklığının %25 olduğu bildirilmiştir (42). Gebelikte, özellikle üçüncü trimesterde, MSH, östrojen ve progesteron düzeylerindeki artış, tirozinaz üretiminde artışa neden olmaktadır. Bu durumun gebelerdeki melazma sıklığındaki artışın sebebi olduğu düşünölmektedir (67).

Melazma ile tiroid hormonları arasında da olası bir ilişki söz konusudur. Bir çalışmada, tiroid hastalığı olan bireylerde melazma sıklığının dört kat artmış olduğu bildirilmiştir (68). Buna karşın tiroid hormonları, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve anti-peroksidaz antikor düzeyleri ile melazma ilişkisini araştıran bir çalışmada, hasta ve sağlıklı bireyler arasında bu düzeylerin farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (69).

### **Diğer**

Melazma hastalarınınlezyonel derisinde, epidermisin bazal tabakasındaki keratinositlerde, indöklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) mesajcı ribonökleik asit (messenger RNA: mRNA) ve proteininin ekspresyonunda artış göröldüğü bildirilmiştir (70). Yapılan bir çalışmada, melazma hastalarında oksidan anti-oksidan dengesinin bozulduğu, bunun sonucunda oksidatif stres olduğu ortaya konulmuştur (71).

Hastaların lezyonel derisinde, fibroblastlar çevresinde kök hücre faktörünün ekspresyonunun artmış olduğu bulunmuştur (72). Kök hücre faktöründeki bu artışın, melanositlerin sayı ve büyüklüklerinde artışa neden olduğu düşünölmektedir (73). Bir çalışmada, meme kanseri tedavisi sırasında subkutan kök hücre faktörü enjeksiyonu yapılan hastaların yarısında, hiperpigmentasyon geliştiği bildirilmiştir (74).

Kozmetik uygulamaların melazma şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir (75). Bunun yanında bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler, melazma ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında; tetrasiklin, antikonvulzanlar, sülfonilüreler, amiodoron, antimalaryal ilaçlar ve demir, bakır, gümüş, altın, arsenik ve bizmut vardır (76).

Psikolojik faktörlerin melazma gelişiminde etkisi olabileceği düşünölmektedir. Zira, hastalarda, psikolojik stres ve affektif bozuklukların tetikleyici olarak bulunduğu

saptanmıştır (44). Psikolojik stres ve melazma ilişkisi, ACTH ve MSH hormonlarının strese yanıt olarak artışına bağlanmaktadır (77).

Bunların yanında, bir çalışmada, lipid metabolizması ile ilgili peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR $\alpha$ ) geni gibi bazı genlerin down-regülasyonu sonucu, derinin bariyer fonksiyonunun bozulduğu, bunun da melazma oluşumunda rolü olduğunu gösteren bulgular ortaya atılmıştır (78).

#### 2.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

Melasma; genellikle yüzde görülen, düzensiz sınırlı kahverengi-gri renkli yamalarla karakterize bir hastalıktır. Lezyonlar simetrik olarak yerleşmektedir. Üç paterni vardır. Bunlar sentrofasyal, malar ve mandibular paternlerdir. Sentrofasyal paternde, alın, burun, yanaklar, dudak üstü ve çene etkilenmektedir. Nazolabial oluk ve filtrum korunmaktadır. Sentrofasyal patern hastalığın en yaygın görülme şeklidir. Malar paternde, burun ve yanaklar etkilenmektedir. Mandibular paternde ise, mandibular ramus üzerindeki deri kısmı tutulmaktadır. Melazma, daha az sıklıkla, kol ve önkolun ekstrensör yüzü, üst göğüsün orta kısmı, boyun gibi ektrafasyal alanları da tutmaktadır (79).

Tablo 2.1’de melazma klinik paternleri verilmiştir.

<b>Tablo 2.1. Melazma klinik paternleri(80)*</b>	
<b>Sentrofasyal</b>	Alın, burun, yanaklar, dudak üstü ve çene
<b>Malar</b>	Burun ve yanaklar
<b>Mandibular</b>	Mandibular ramus üzeri
<b>Ektrafasyal</b>	Kol ve önkolun ekstrensör yüzü, üst göğüsün orta kısmı, boyun

\* Habif TP. Light related diseases and disorders of pigmentation. In: Habif TP, eds. Clinical Dermatology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.746-83. künyeli yayında yer alan Table 19-12’den modifiye edilmiştir.

Lezyonlar, genellikle ilk olarak UV radyasyona maruziyet sonrası ya da gebelikte ortaya çıkmaktadır. Gebelikte ortaya çıkan ve gebelik maskesi olarak da adlandırılan melazma, açık tenli kişilerde genellikle gebelikten sonra ortadan kalkmaktadır. Koyu ten renkli kişilerde daha çok persistan olma eğilimi göstermektedir (79).

Melazmada tanı öykü ve fizik muayene yolu ile konulmaktadır. Lezyonların başlangıç zamanı, hastalığın şiddetlenmesine neden olan ilişkili faktörler, ilaç ya da kozmetik kullanımı öyküsü ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Melazma klinik görünümü Şekil 1’de verilmiştir.

Melazmada görülen hiperpigmentasyonun yerleşimine göre, hastalık dört histolojik tipe ayrılmaktadır. Bu ayrımın yapılmasında Wood ışığı kullanılmaktadır. Epidermal tipe; bazal, suprabazal ve stratum corneum tabakalarında melanin düzeyi artmıştır. Wood ışığı muayenesinde hiperpigmentasyon alanının normal deri ile karşıtlığında artış olmaktadır. Dermal tipe, wood ışığı ile karşıtlık artışı olmamaktadır. Bu tipe dermiste çok sayıda melanofaj bulunmaktadır. Melanositlerin aktivitesi ve büyüklükleri artar. Dermiste artan makrofajlara ek olarak bazal tabakada vakuoler dejenerasyon görülür. Wood ışığı altında pigmentasyonda değişiklik yoktur. Mikst tipe, hafif bir karşıtlık artışı olmakta ya da hiç karşıtlık artışı olmamaktadır. Bazen koyu ten rengine sahip kişilerde, wood ışığı muayenesinde ayrım yapılamamaktadır (bazı bölgelerde pigmentasyonda artış görülürken bazı bölgelerde görülmez). Bu duruma kararsız histolojik tip denilmektedir. Dermal melanofajlar çok sayıdadır(81). Tablo 2.2’de melazma histolojik tipleri ve Şekil 2’de Wood ışığı muayenesi verilmiştir.

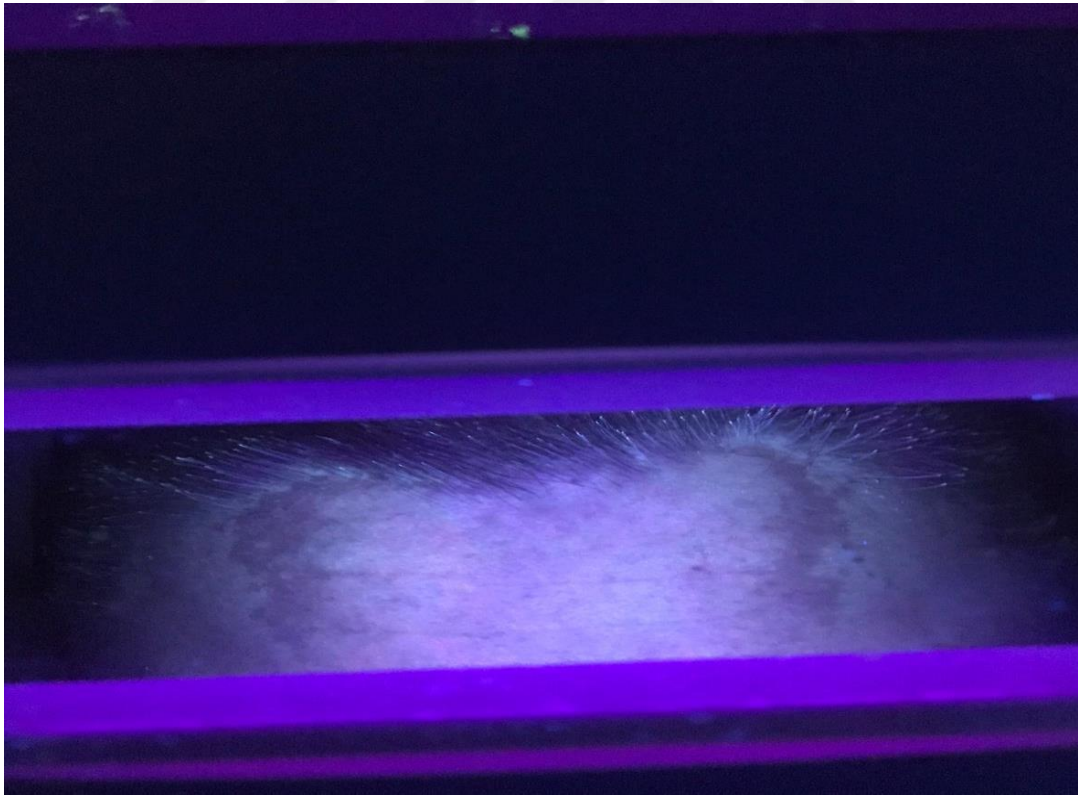


**Şekil 1. Melazmanın klinik görünümü**

**Tablo 2.2. Melazma histolojik tipleri (80)\***

<b>Tip</b>	<b>Klinik</b>	<b>Wood ışığı muayenesi</b>	<b>Histoloji</b>
Epidermal	Açık kahve rengi	Pigmentasyon karşıtlığı artar	Bazal, suprabazal ve stratum corneum tabakalarında melanin artar
Dermal	Kül rengi ya da mavimsi gri	Karşıtlık artışı olmaz	Dermiste perivasküler alanlarda melanofaj artışı Bazal tabakada vakuoler dejenerasyon Melanosit aktivitesi ve büyüklüğünde artış
Mikst	Koyu kahverengi	Hafif karşıtlık artışı olur ya da hiç karşıtlık artışı olmaz	Epidermis ve dermiste melanin birikimi Dermal melanofajlar çok sayıda
Kararsız	Kül rengi ya da tanımlanamayan	Kategorize edilemeyen	Dermiste melanin birikimi

\* Habif TP. Light related diseases and disorders of pigmentation. In: Habif TP, eds. Clinical Dermatology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.746-83. künyeli yayında yer alan Table 19-13'den modifiye edilmiştir.



**Şekil 2. Wood lambası muayenesinde miks tip hastanın görünümü**

Melazmada klinik skorlama ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan skorlama Melazma Yüzeysel Alanı ve Şiddet İndeksi (Melasma Surface area and Severity Index: MASI)'dir. MASI, melazma şiddetini doğru bir şekilde ölçmek için kullanılan; Kimbrough-Green ve arkadaşları tarafından psöriasis puanlama sistemine benzetilerek oluşturulan bir ölçekleme sistemidir (82).

Daha çok klinik çalışmalarda melazmalı hastaları değerlendirmek için kullanılır. MASI skorunu hesaplamak için 3 faktör subjektif olarak değerlendirilir:

- Tutulan alan (A)
- Pigmentasyon yoğunluğu (Renk koyuluğu) (P)
- Renk homojenitesi (H)

Bu skorlamada yüz; alın, sağ ve sol malar ile çene olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılır. Her bir alan, normal deri ile kıyaslanarak, 1 (<%10 tutulum) ve 6 (% 90-100 tutulum) arasında puanlanır ve alın ile malar alanların % 30, çenenin ise % 10'u alınarak hesaplama yapılır. Böylece 0-48 arasında puanlama yapılmış olur. MASI hesaplanırken koyuluk ve renk homojenitesinin derecesi toplanıp yüzdeki her bir bölgenin tutulum alanını ile çarpılır(83,84).

**Tablo 2.3.MASI Formülü(82)**

<b>A = 0-6 puan</b>	(0: alanda hiç yok; 1: <% 10; 2: % 10-% 29; 3: % 30-% 49; 4: % 50-% 69; 5: % 70-% 89; 6: % 90-% 100)
<b>P = 0-4 puan</b>	(0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin; 4: çok koyu)
<b>H = 0-4 puan</b>	(0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin; 4: çok koyu)
<b>MASI= 0.3Aa (Pa+Ha) + 0.3Asam (Psam+Hsam) + 0.3 Asom (Psom+Hsom) + 0.1Aç (Pç+Hç)</b>	

A: Tutulan alan P: Pigmentasyon yoğunluğu H: Homojenite a: alın, sam: sağ malar, som: sol malar, ç: çene

**Modifiye MASI(mMASI) Formülü:** Hesaplama kişisel farklılıklar problem yaratabileceğinden son zamanlarda mMASI geliştirilmiştir, mMASI'de homojenite bileşeni hesaplanmaz. Bu skorun hesaplanması klinisyen için daha pratiktir. mMASI skoru 0-24 arasındadır (83).



## 2.2.5. Ayırıcı Tanı

### İlaç ile İndüklenen Hiperpigmentasyon

Bu hastalarda ilaç kullanım öyküsü vardır. Ortaya çıkan hiperpigmentasyon melazmaya göre daha az irregülerdir ve burun ucu da etkilenebilmektedir. Hiperpigmentasyona neden olan ilaçlar ve kimyasallar tablo 2.4’te verilmiştir.

<b>Tablo 2.4. Hiperpigmentasyona neden olan ilaçlar ve kimyasallar(80)*</b>			
<b>Kemoterapötik ler</b>	<b>Ağır metaller</b>	<b>Antimalaryal ilaçlar</b>	<b>Diğer</b>
Siklofosfamid	Arsenik	Klorokin	Amiodaron
Busulfan	Bizmut	Hidroklorokin	Azidotimidin
Bleomisin	Altın	Kinakrin	Klofazimin
Daktinomisin	Gümüş	<b>Hormonlar</b>	Diltiazem
Daunorubisin	Cıva	Oral kontraseptifler	Ezogabin
Doksorubisin	Demir	ACTH	İmatinib
5-Florourasil	Kurşun	MSH	Minosiklin
Hidroksiüre			Psöralen
Nitrojen mustard			Psikotrop ilaçlar
Methotreksat			Hidrokinon
Karmustin			Dioksin

\* Habif TP. Light related diseases and disorders of pigmentation. In: Habif TP, eds. Clinical Dermatology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.746-83. künyeli yayında yer alan Table 19-12’den modifiye edilmiştir.

## Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon

Derideki inflamasyonu takiben ortaya çıkmaktadır. Daha çok koyu ten renkli kişileri etkilemektedir. Tanı, öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Postinflamatuvar hiperpigmentasyonun en sık görülen nedenleri tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon nedenleri(85)*	
Akne	Travma
Atopik dermatit	Psöriazis
Alerjik kontakt dermatit	Liken planus
İritan kontakt dermatit	Diskoid lupus eritematozus
Pitriazis rosea	Morfea
Polimorf ışık erüpsiyonu	Vezikülobüllöz hastalıklar (Büllöz pemfigoid, herpes zoster gibi)
İlaç erüpsiyonları	Kozmetik uygulamalar
Böcek ısırıkları	Güneş yanığı
Eritema diskromikum perstans	Sümfaktan hasarı

\*Bolognia JL. Disorders of hypopigmentation and hyperpigmentation. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds). Textbook of Pediatric Dermatology, 2nd edn. Oxford: Blackwell Science, 2006:997–1040.künyeli yayında yer alan Table 55-3'den modifiye edilmiştir.

## Diğer

**Riehl Melanozu (Pigmente Kontakt Dermatit):** Saçlı deri, boyun, alın, şakaklarda yaygın gri-kahverengi pigmentasyon lekeleri ile karakterizedir(86,87). Kozmetik ürünler, parfümler, kına gibi alerjenler Riehl melanozunun yaygın nedenlerindedir. UV radyasyon yoluyla fotokontakt dermatitin indüklenmesi bu hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (86–88).

**Liken Planus Pigmentoza:** Bilateral simetrik gri-mavi yamalar veya özellikle boyun ve bitişişindeki gövde kısmı gibi güneşe maruz kalan bölgeleri etkileyen plaklarla karakterize liken planus çeşidir. Bazı hastalarda fotosensitivite görülür. Wood ışığı altında lezyonları artmaz çünkü hiperpigmentasyon esas olarak dermal alandadır (89).

**Hori Nevüs:** Mavi-kahverengi veya barut rengi maküller veya yamalarla karakterize, bilateral elmacık kemiği bölgesi, yanaklar, alın, şakaklar ve göz kapaklarını etkileyen kazanılmış bir durumdur. Oküler ve mukozal membranlar etkilenmez. Sıklıkla yaşlı kadınları etkiler. Lezyonlar ışığa duyarlı değildir ve Wood ışığı altında artış görülmez (89).

**Eritema Diskronikum Perstans:** Gövde, proksimal ekstremiteler, nadiren yüz ve boynu etkileyen, oval ve yuvarlak mavi-gri yamalarla karakterize idiyopatik kronik cilt bozukluğudur (86).En sık kadınlarda ve hayatlarının ilk on yılındaki çocuklarda görülür (87). Kesin nedeni bilinmemektedir, ancak amonyum nitratın yutulması, oral yoldan uygulanan X-ışını, kontrast madde, klorothalonile maruz kalma, çevresel kirleticilere maruz kalma gibi bazı faktörler ile kronik hepatit C enfeksiyonu, insan bağışıklık yetmezliği virüsü(Human Immunodeficiency Virus: HIV) ve vitiligonun etiyolojisinde yer aldığı bildirilmiştir.Patogenezinde bir immünolojik mekanizmanın rol oynadığı düşünölmektedir (86,87).

**Okronozis:** Ekzojen okronozis, hidrokinon içeren topikal ağartma kremlerinin uzun süreli kullanımından kaynaklanmakta olup, güneşe maruz kalan vücut bölgelerinde asemptomatik hiperpigmentasyon, eritem, papüller ve nodüller ile karakterizedir. Hidrokinon yan ürünlerinin oksidasyonu ve polimerizasyonu okronozis ile sonuçlanmaktadır (88).Bu bozukluk ağırlıklı olarak elmacık kemiği bölgesi, alt çene, alın, şakaklar, burun, boyun kenarları, göğüs ve sırtın üst kısmını etkiler.

Endojen okronozis(alkaptonüri), deri ve iç organların bağ dokularında polimerleştirilmiş homogentisik asidin birikmesi ile karakterize, kalıtsal homogentisik asit oksidaz eksikliğinin neden olduğu otozomal resesif bozukluktur (89).

### **2.2.6. Tedavi**

Melazma tedavisi, uzun ve sabır gerektiren bir süreçtir. Tedavi ana ilkeleri arasında; güneşten korunma, melanosit aktivitesinin inhibisyonu, melanin sentezinin inhibisyonu ve melaninin ortadan kaldırılması vardır (90).

Melazma; tedaviye dirençli, tekrarlayan bir hastalıktır ve patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu da, genel olarak, tüm hastalarda etkin bir tedavi yönteminin geliştirilmesine engel olmaktadır. Dirençle karşılaşılması ve tekrarlaması nedeniyle melazma tedavisinde kullanılacak birçok yöntem geliştirilmiş ve bu yöntemler kombine ya da ardışık olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Artan postinflamatuvar hiperpigmentasyon (PIH) riski nedeniyle özellikle koyu ten tiplerinin(Fitzpatrick tip IV ila VI) tedavisi daha zordur. Dünyaca kabul görmüş tek başına etkili bir tedavisi olmaması nedeniyle kombinasyon tedavisi, zorlu vakalar için en iyi yaklaşımdır (83).

#### **Alevlendirici Faktörlerden Kaçınma**

Alevlendirici faktörler hormonal kontrasepsiyon kullanımı ve UV ışığa maruz kalmayı içerir ve bunlardan kaçınmak gereklidir (91,92).

#### **Güneşten Korunma**

UV ve görünür ışığın, deride pigment değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (93). UV'nin melazma gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (52). Bunun yanında, literatürde görünür ışığın da melazma patogenezi ile ilişkili olabileceğini gösteren bir çalışma da vardır. Bu çalışmada, deri tipi IV-VI olan hastaların derisinde, hem UVA hem de görünür ışıktan etkilenme sonrası pigmentasyon oluştuğu; ancak, görünür ışık tarafından indüklenen pigmentasyonun UVA tarafından indüklenen pigmentasyona göre daha koyu olduğu bildirilmiştir.

Bir çalışmada, gebelerde geniş spektrumlu güneş koruyucu kullanımının melazma sıklığını anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir (94). Ayrıca, geniş spektrumlu güneş koruyucular hidrokinon ile birlikte kullanıldığında, hidrokinon etkinliği artmaktadır (95).

Melazma hastaları, özellikle sabah saat 10 ve öğleden sonra saat 3 saatleri arasında güneşten kaçınmalıdır. Yine, güneşten korunma amacıyla, hastalara uzun kollu kıyafetlerin giyilmesi ve geniş şapkaların kullanılması önerilmektedir. Hastalar, güneş koruma faktörü (SPF) en az 30 olan güneş koruyucular kullanmalıdır. Kullanılan güneş koruyucunun titanyum dioksit gibi bir fiziksel blokör içermesi görünür ışığa karşı daha etkin koruma sağlanması nedeniyle önemlidir. Hastalar, ayrıca yapay UV ışığından da kaçınmalıdır (96).

### **Topikal Tedaviler**

Topikal tedaviler, genellikle, melazmada ilk basamak tedavi olarak kullanılırlar. Topikal tedavilerin etkinliği, özellikle epidermal tip melazma hastalarında yüksektir.

Melazmada topikal tedavilerin ana hedefi L-DOPA'dır. Verilen tirozinaz, melanin üretiminde L-tirozin'in L-DOPA'ya dönüşümünü sağlayan hız sınırlayıcı adımdır (83).

**Hidrokinon:** Hidrokinon, DOPA'nın tirozinaz enzimi tarafından melanine dönüşümünü engelleyen bir hidrofenolik bileşiktir. Bu etkisinin yanında, melanositlerde, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe eder ve melanozomların degradasyonuna neden olmaktadır (97,98).

Hidrokinon, melazma tedavisinde, en sık olarak kullanılan ilaçtır. Genellikle, %2-%10'lük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Yüzde 3'lük hidrokinon solüsyonunun üç ay boyunca kullanılması sonucu hastaların %88'inde hastalık kliniğinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (99). Randomize çift kör kontrollü bir çalışmada; %3'lük hidrokinon ve geniş spektrumlu güneş koruyucunun birlikte kullanımı, %3'lük hidrokinon ve plasebo kremin birlikte kullanımı ile karşılaştırılmış; güneş koruyucu ile kombine kullanımında hastalık kliniğinde iyileşme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (95). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, %2'lik ve %5'lik hidrokinon kremlerin eşit miktarda etkin olduğu ve iki grupta da etkinliğin %80 olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, aynı çalışmada, %2'lik krem ile daha az inflamatuvar reaksiyon olduğu bildirilmiştir (100).

İlacın başlıca yan etkileri arasında, alerjik kontakt dermatit, tırnakta diskolorasyon, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve çevreleyen deride

depigmentasyon sayılmaktadır (101). Uzun süreli kullanım, ekzojen okronozise yol açabilmektedir (102).

**Azelaik asit:** Azelaik asit, melazma tedavisinde kullanılabilen bir dikarboksilik asittir. İlacın, hiperaktif melanositler üzerine seçici sitotoksik etkisi vardır. Bu etkiyi tirozinazı inhibe ederek ve mitokondriyal respiratuvar enzimlere etki ederek yapmaktadır (103).

Epidermal ve miks tip melazma hastalarında, %20'lik azelaik asit ile %4'lük hidrokinon tedavilerinin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada, iki ilaç arasında etkinlik bakımından fark olmadığı bildirilmiştir (104). Yine, epidermal ve miks tip melazma hastalarında, %20'lik azelaik asit tedavisi ile bu defa %2'lik hidrokinon tedavisinin etkinliğini karşılaştıran başka bir çalışmada, azelaik asit tedavisinin etkinliğinin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, %2'lik hidrokinon ile %20'lik azelaik asitten daha az yan etki gözlenmiştir (105). İlacın deride yanma, kaşınma, eritem gibi yan etkileri olabilmektedir (106,107).

**Tretinoin:** Tretinoin, enzim transkripsiyonu üzerine etki ederek, tirozinaz üzerinde inhibitör rol oynamaktadır. Bu etkisinin bir sonucu olarak, ilaç, melanin sentezini azaltmaktadır. Aynı zamanda tretinoin, deskuamasyona yol açarak hiperpigmentasyonu azaltmaktadır (105).

Tretinoin, %0,025 - %0,1 konsantrasyonlarında kullanılmaktadır. Başlıca yan etkileri, eritem ve ilacın uygulandığı bölgede deride soyulmadır. Öte yandan, bazı hastalarda, postinflamatuvar hiperpigmentasyon da rapor edilmiştir.

**Kombinasyon ürünleri:** Kligman-Willis formülü (%5 hidrokinon, %0.1tretinoin, %0.1 deksametazon) 30 yıldan uzun bir süre önce hiperpigmentasyon için geliştirilen ilk kombinasyonlardan biridir. Klinik etkinlik elde etmek için bu tedavinin yaklaşık üç hafta boyunca günde iki kez uygulanması gereklidir. Bu kombinasyon irritasyonu minimize eder, etken maddelerin ayrı ayrı kullanımından daha kısa sürede etkiyi en üst düzeye çıkarır, hidrokinonun oksidasyonunu önler ve topikal ajanların epidermise nüfuzunu artırır (96).

Üç bileşenden herhangi biri çıkarıldığında etkinlik azalmaktadır. Yine %4 hidrokinon, %0.05tretinoin, %0.01 fluocinolon asetonid içeren üçlü tedavi

kombinasyonu kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve melazma için etkili olduğu kanıtlanmıştır. Üçlü tedavi kombinasyonunun gece kullanımının ikili tedavi kombinasyonları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; ikili tedavi uygulanan hastaların %47'sinde, üçlü kombinasyona fotokoruma ve SPF 30 güneş koruyucu eklendiğinde ise hastaların %77'sinde başarı sağlandığı görülmüştür. Bir başka çalışmada da üçlü tedavi kombinasyonunun melazma tedavisinde, %4 hidrokinonun tek başına kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (108).

Topikal üçlü tedavinin, tekli ya da ikili kombinasyonlardan üstün olduğu ve altı aylık kullanımdan sonra atrofiye neden olmadığı gösterilmiş, tatminkar bir maliyet/yarar oranına sahip olduğu kanıtlanmıştır (109,110).

**Askorbik asit(Vitamin C):** Bakır iyonlarını şelatlama özelliği ile melazma tedavisinde kullanılan bir tedavi ajanıdır. %4 hidrokinon ile %5 L-askorbik asitin karşılaştırıldığı bir çalışmada renk ölçümü analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (111).

Askorbik asit hızla oksitlenir, kararsızdır ve monoterapi olarak iyi işlev görmez. Soya veya meyan kökü ile birleştirilerek artan etkinlik elde edilebilir. Hidrokinonu tolere edemeyen hastalarda, daha az kutanöz tahrişe neden olduğu için iyi bir tedavi yardımcıdır (83).

**Kojik asit:** *Aspergillus oryzae* ve *Penicillium spp.* tarafından üretilmiştir ve tirozinazı inhibe eder. Bu ajanın kullanımıyla ilgili çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışma, %60 kojik asit, glikolik asit ve hidrokinonla yapılan tedavinin sadece glikolik asit ve hidrokinon içeren bir jel ile muameleye göre üstün yarar sağladığını göstermiştir (112).

Başka bir çalışmada ise kojik asit ve glikolik asit kombinasyonu ile glikolik asit ve hidrokinon kombinasyonu arasında anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir. Kojik asitin hasta için daha tahriş edici ve bilinen bir hassaslaştırıcı olduğu ifade edilmiştir (111).

**Meyan kökü ekstresi(Licorice extract):** Aktif bileşenleri ile(liquiritin ve isoliquiritin) tirozinazı inhibe eder ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Cilt aydınlatıcı ürünlerin içeriğinde yer almakta olup, melazmadaki etkinliğine dair veriler kısıtlıdır (83).

**Arbutin/deoksiarbutin:** Yaban mersini ve kızılıcık yapraklarının her ikisinde bulunabilen Uva ursi folium (bearberry bitkisi)'dan derive edilen hirdokinon türevidir. % 3 arbutin ile tedavi cilt rengini açabilir ancak daha yüksek konsantrasyonlar hiperpigmentasyona sebep olabilir (113).

**Rucinol:** Yapılan bir çalışmada % 0,3 serum (bir fenolik türev) ile 12 hafta sonra pigmentasyon skorlarında azalma bildirilmiştir (114).

**Dioik asit:** 96 Meksikalı kadının katıldığı bir çalışmada 12 hafta boyunca günde iki kez uygulandığında melazma için tolere edilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Dioik asit ile muamele edilmiş grupta tedavi öncesi ve sonrası MASI skorlarında önemli bir iyileşme olduğu görülmüştür. Ancak tedavi edilenlerin %30'unda akne gelişimi görülmüştür (115).

**Linoleik asit:** Bir çalışmada 47 melazma hastasında % 2 artı % 2 lincomycin ile % 0,05 betametazon valerat ile 6 haftada gelişen pigmentasyon azalması görülmüştür. Melazma tedavisinde linoleik asit ile net bir etkinlik kanıtlanmamıştır (116).

**Metimazol:** İki hastada melazma tedavisinde rapor edilmiştir. Oral anti-tiroid ajanı olup, topikal olarak kullanıldığında tiroid bezini etkilemeden cildi depigmente etmektedir (117). Bu ajanın etkinliğini yeterli şekilde değerlendirmek için daha fazla çalışma gereklidir.

### **Kimyasal Peeling**

Kimyasal peeling uzun yıllar boyunca melazma tedavisinde özellikle refrakter olgularda kullanılmıştır ve en yaygın olarak topikal preparatlarla kombinasyon halinde kullanılır. En çok fayda sağladığı tip epidermal tip melazmadır, dermal tip ise kimyasal peeling'e neredeyse tamamen dirençlidir (83).

**Glikolik asit (GA):** GA, çeşitli çalışmalarda %20 ile %70 arasında kullanılan, en yaygın kullanıma sahip alfa hidroksi asit peeling ajanıdır. Yapılan çalışmalarda, art arda uygulanan GA(%20-70) peelingi ile melazmanın gerilediği, fakat bu gelişmenin hidrokinon monoterapisi ve ikili topikal kombinasyon tedavilerinin her ikisinden elde edilen sonuçlarla benzer olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, GA kullanılan hastalarda PIH'yi de içeren yan etkiler kaydedilmiştir. Bir başka çalışmada %1 tretinoin ile



karşılaştırıldığında % 70 GA MASI skorlarında benzer iyileşme göstermiştir fakat bunlar da iyi tolere edilmiş değildir. Meyve asidi peelingi ile karşılaştırıldığında da gruplar arasında MASI skorlarında fark gözlenmemiştir (118).

Hidrokinon ile ön tedavi iyileştirmeyi artırabilir fakat güncel çalışmalara göre GA peelinginin en iyi kullanımı yardımcı tedavidir. Koyu renkli ten rengine sahip kişilerde yüksek konsantrasyonlarda dikkatli kullanılmalıdır ancak, düşük konsantrasyonlarda en güvenli ve en etkili peeling ajanıdır (83).

**Laktik asit (LA):** Birkaç çalışmada koyu renkli ten rengine sahip bireylerde LA peelingi, GA ile benzer sonuçlar göstermiştir. Ancak, melazma için peeling ajanı olarak geniş çaplı çalışılmamıştır. 2005'te yayınlanan ilk çalışma LA'nın pigment için uygun bir peeling olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada altı kez %92 LA peelingi yapılan 12 hastada MASI skorunda % 56 azalma olduğu görülmüştür (119) .

**Salisilik asit (SA):** SA bir beta hidroksi asit peelingidir. Antiinflamatuvar ve diffüz beyazlatıcı etkisi, koyu renkli ten rengi olanlarda peelinglerin yaygın bir sekeli olan PIH'yi azaltma görevi görür. Bilateral melazması olan 20 hastada yapılan bir çalışmada, günde iki kez %4 hidrokinon tedavisi uygulanan tarafta; %4 hidrokinon ve SA (%20–30) kombinasyon tedavisi uygulanan tarafa göre daha fazla iyileşme görülmüştür (120) .Bu sonuç melazma tedavisinde SA peelinginin, tek başına hidrokinon tedavisinden daha etkili olmadığını göstermektedir (121) .

**Triklorasetik asit (TCA):** Epidermal melazma için açık renk cilt tiplerinde çoğunlukla %10-20 konsantrasyonda iyi kısa vadeli sonuçlarla kullanılmasına karşın koyu renkli cilt tiplerinde peeling sonrası PIH ve iz bırakma riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (83) .

Bir çalışmada altı TCA peelingi ile %10-35 GA peelingi karşılaştırıldığında etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür (122) . GA peelingi daha az yan etkiye sahip olması ve sahip olduğu yenileme özelliği nedeniyle bu grupta tercihe daha uygundur (83) .

## Lazer ve Işık Tedavileri

PIH riski göz önüne alındığında, özellikle koyu renkli cilt tiplerinde (Fitzpatrick cilt fototipleri IV – VI) bu yöntem çok dikkatli kullanılmalıdır ve ancak diğer tedavi yöntemleri yeterince denendikten ve başarıya ulaşamadıktan sonra bu yönteme başvurulmalıdır. Bununla birlikte, melazma için önemli bir ek tedavi aracıdır (83) .

**Yoğun darbeli ışık(Intense pulsed light:IPL):** Geniş spektrumlu bir ışıktadır (500–1200 nm) birçok kutanöz lezyon ve durum için yararlıdır. Yapılan bir çalışmada %4 hidrokinon ve geniş spektrumlu güneş kremi kombinasyonu ile IPL, %4 hidrokinon ve geniş spektrumlu güneş kremi kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Refrakter melazmalı hastalara 4 ay boyunca aylık IPL (26–33 J / cm<sup>2</sup>, çift mod; sırasıyla 3-4 ve 4-5 ms) tedavisi uygulanmıştır. 16. haftada IPL tedavisi uygulanmayan grupta rölatif melanin indeksinde % 12 iyileşme görülmesine karşın, uygulanan grupta % 40 iyileşme görülmüştür. Buna ek olarak, daha fazla hastada IPL tedavisi ile melazmada tam bir iyileşme elde edilmiştir (123) .

**Q-anahtarlamalı lazerler(Q-switched lasers: QS):** Yapılmış çalışmalarda yüksek akımlı QS neodymium-dopedyttrium aluminium garnetin (Nd:YAG) bazı açık tenli hastalarda etkili olduğu ancak koyu tenli hastalarda kabul edilemez derecede yan etkiye neden olduğu bulunmuştur. Taylor'un çalışmasında da tedaviye dirençli melazma ve PIH için uygulanan QS lazer ile iyileşme olmadığı, bazı hastalarda kötüleşmeye neden olduğu görülmüştür (124) .

**Erbium:yttrium-alüminium-garnet (Erbium:YAG lazer):** Erbium: YAG (2940 nm) suyu hedefleyen ablatif bir lazerdir. Bir çalışmada deri tipi Fitzpatrick 2 ila 5 arasında değişen, topikal tedavi ve kimyasal peeling tedavisine yanıt alınamayan 10 dirençli melazma hastasına, bu lazer uygulanmış ve hem MASI skorlarında, hem de spektrofotometre ile iyileşme elde edilmiştir. Ancak hastalarda prosedür sonrası 5 günlük oral steroid uygulamasına rağmen persistan eritem, infeksiyon ve PIH dahil yan etkiler görülmüştür (125).Başka bir çalışmada ise Erbium:YAG lazer tüm hastalarda etkisiz bulunmuş, hastaların tümünde nüks görülmüştür (126).

**Fraksiyonel 1927 lazer:** Massaki ve arkadaşlarının cilt tipleri I-IV arasında değişen melazmalı 20 hastada tek işlemlilik yüksek yoğunluklu fraksiyonel 1927 lazerin etkinlik ve güvenliğini araştırdığı çalışmada hastalara % 60–70 yüzey alanı kapsamına sahip 10–

20 mJ/cm<sup>2</sup>, 1,72–4,42J enerjide, soğutma ile tedavi uygulanmıştır. Uygulamadan bir ay sonra %4 hidrokinon başlanmış ve idame olarak kullanılmıştır. Tedavi öncesi, sonrası ve 6-12 ay sonraki takipte MASI skorları hesaplanmıştır. Tedavi sonrası MASI skorunda %35 iyileşme kaydedilmiş ve 6-12. ayda değerlendirilen sekiz hastada bazal MASI skorlarına göre %54 iyileşme görülmüştür. Cilt tipi IV olan dokuz hastadan ikisinde PIH nedeniyle melazmada kötüleşme olması dikkat çekmiş, bununla birlikte hiçbir hastada uzun dönem yan etki yaşanmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte fraksiyonel non-ablatif tedavi kullanımının melazma tedavisinde yararı olmadığı kanısına varılan bazı güncel çalışmalar da mevcuttur (127) .

### **Sistemik Tedavi**

**Traneksamik Asit(TA):** Sentetik bir lizin türevi olan TA, plazminojenin plazmine dönüşümünü bloke eden ve böylece plazminojenin keratinositlere bağlanmasını engelleyen bir fibrinolitik ajandır. Azalmış araşidonik asit salınımı ile prostaglandin ve fibroblast büyüme faktörü sentezinde azalmaya neden olur. Prostaglandinler ve fibroblast büyüme faktörünün her ikisi de melanin sentezini uyarır. TA ayrıca mast hücrelerini ve anjiyogenezi azaltır.

Oral TA, geçmişten bugüne, kanama diyatezi ve menoraji tedavisinde kullanılmış olup, günümüzde özellikle Japonya'da melazma tedavisi için başarıyla kullanılmaktadır (6). Kore'de ise TA içeren tabletler cilt beyazlatmak için kullanılmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de, melanositlerde tirozinaz aktivitesinde azalma ve vasküler endotelial büyüme faktörü(vascular-endothelial growth factor:VEGF) ve alfa melanosit uyarıcı hormon(alpha-melanocyte stimulating hormone:  $\alpha$ -MSH)'da olası artışlar gibi mekanizmalar tartışılmaktadır (128,129).

TA'nın etkinliği ilk olarak 1979'da Nijo Sadako tarafından kronik ürtiker için tedavi edilen bir melazma hastasında gösterilmiştir (7) . Oral, topikal, intradermal ve mikroiğneleme yoluyla kullanılabilir ancak bazı raporlar oral TA kullanımının melazma tedavisi için güçlü ve uygun bir yöntem olduğunu öne sürmektedir (83). Melazma tedavisinde oral TA'nın etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (8–12).

En sık bildirilen yan etkiler; alerjik deri döküntüleri, alopesi, baş ağrısı, menstrüel düzensizlik, bulantı, alanin transaminaz(ALT) seviyesinde hafif yükselme ve sırt ağrısıdır. Kadın sağlığı literatüründe yer alan çalışmalar 3,9–4 g / güne (döngü başına 4-5 gün boyunca) kadar olan dozlarda bile yan etkilerin çok nadir ve hafif şekilde görüldüğünü göstermiştir. Bu dozlarda kullanıldığında trombotik olayların riskinde artış olduğunu destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır (13). Bununla birlikte TA, pıhtılaşma bozuklukları veya tromboemboli öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (10).

Cho ve arkadaşlarının adjuvan oral TA'nın etkinlik ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladığı çalışmasında 51 Koreli kadına 500 mg/gün TA, IPL ve üç ila dört seans düşük akım QS Nd: YAG veya tek başına IPL ve QS Nd: YAG uygulanmıştır. TA ile tedavi edilmeyen grupta mMASI(modifiye edilmiş MASI) skorlarında % 24 azalma görülürken, tedavi edilen grupta % 44 azalma ile daha iyi sonuçlar kaydedilmiştir (6).

74 kadınla yapılan başka bir çalışmada 6 aylık TA kullanımı ile çoğu hastada melazma şiddetinin kademeli olarak azaldığı gözlenmiştir. 6. ayda hastaların %11'inde tedaviye mükemmel, %54'ünde ise iyi yanıt alınmıştır. Hiçbir ciddi yan etki kaydedilmemiştir (12).

Diğer bir çalışmada ise TA'nın lezyonel deride lezyonel melanosit indeksi skorlarını azaltırken, lezyonel olmayan deride arttırma şeklinde farklı etkilerinin olduğu bulunmuştur. Melanosit indeksi skorları Mexameter kullanılarak hesaplanmıştır (11).

Daha yakın tarihli bir çalışmada, Shin ve arkadaşları, mMASI(modifiye edilmiş MASI) skorlarını kullanarak 8 hafta 750 mg/gün TA tedavisi alımının, 4 haftalık aralıklarla iki seansta uygulanan düşük akım QS Nd: YAG etkinliğini(lazer ayarları belirtilmemiştir) arttırdığını saptamışlardır. 48 Koreli kadının dahil edildiği bu çalışmada, gastroözefageal reflü ve bulantı şikayeti olan iki hasta dışında TA iyi tolere edilmiştir (128).

TA tedavisinin en büyük retrospektif çalışması 561 hastanın verileri kullanılarak Singapur'da yapılmıştır. TA ile tedavi edilen melazmalı hastaların % 90'ında iyileşme kaydedilmiştir. 40 hastada yan etki bildirilmiş olup (%7,1) çoğu yan etkinin hafif olduğu görülmüştür. Sadece bir hastada derin ven trombozu gelişmiş, daha sonra buna ailesel Protein S eksikliğinin neden olduğu anlaşılmıştır (130).

Melazma için bu tedavi seçeneğini değerlendirmeye yönelik daha fazla çalışma gereklidir. Bu sistemik tedavi, ilerlemenin fotografik dokümantasyonu ile 6-12 hafta arasında denenebilir (83).

### **Trombositten Zengin Plazma Tedavisi**

Trombositten zengin plazma(TZP, Platelet rich plasma:PRP) çok sayıda trombositin otolog kanın santrifüjlenmesi ile askıya alındığı az miktarda plazma olarak tanımlanır.TZP; saç dökülmesi, yara iyileşmesi, cilt gençleştirme, akne izleri, stria ve diğer birçok dermatolojik ve estetik problem için yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Güncel çalışmalarda, hiperpigmentasyon tedavisinde TZP'nin potansiyel etkisi bildirilmiştir (16,17,131,132).

TZPtedavisini takiben altta yatan iyileşme mekanizması bilinmese de TZP'nin trombosit üzerindeki a-granüllerin degranülasyonunu harekete geçirerek epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta:TGF- $\beta$ ) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri(platelet derived growth factors:PDGF) gibi birçok büyüme faktörünün salınmasına neden oluyor olması olasıdır (17,132,133).

TZP uygulama yöntemleri, dermapen kullanımıyla mikroiğneleme ve mezoterapi iğneleri kullanımıyla yapılan mikroinjeksiyonlardan oluşmaktadır. Mikroiğneleme cildin çok küçük ve ince iğnelerle yüzeysel ve kontrollü delinmesini içeren, görece yeni bir minimal invaziv yöntemdir. Terapötik ilaçlar ve aşılarda için bir transdermal uygulama sistemini temsil eder (18).

Mısır'da yapılan bir çalışmada 23 melazmalı hastanın sol yüz yarımına mezoterapi iğneleri ile mikroinjeksiyon, sağ yüz yarımına ise dermapen ile mikroiğneleme uygulanmıştır. Hastaların %47,8 'inin mMASI'larında önemli iyileşme saptanmış, her iki yüz yarımı arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hastalar sol yüz yarılarında daha fazla ağrı şikayeti ifade etmişlerdir. Hata ile iğne batmasına bağlı yaralanmalar da yine mezoterapi iğneleri ile uygulama yapılan sol yüz yarımında daha çok görülmüştür. Çalışmada TZPtedavisini takiben epidermal ve mikst melazma tiplerinin her ikisinde de elde edilen MASI ve mMASI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş elde edilmiştir.

Ch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada iki melazmalı olguda TZP'nin melazma tedavisindeki etkileri Q switched Nd:YAG (1064nm) ve topikal alfa arbutin ile birlikte değerlendirilmiştir. Vaka 1 ve 2'nin MASI skorlarında sırasıyla %33.5 ve %20 iyileşme görülmüştür. Araştırmacılar, 2. Vakadaki daha düşük yüzdeyi, hastanın daha yüksek Fitzpatrick cilt fototipine(V) ve daha dirençli karışık tipte melazmaya sahip olmasına bağlamışlardır (132) . Çayırılı ve arkadaşlarının çalışmasında ise tek bir hastada cilt gençleştirme amacıyla yapılan TZP uygulaması ile melazmanın %80'den fazla gerilediği görülmüştür (17).



### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hasta Seçimi

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.10.2019 tarih ve 2019/382 sayılı karar ile onay alınarak, Eylül 2017 - Haziran 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üstü erişkin yaş grubundan oral TA tedavisi uygulanmış 30 melazmalı hasta ve TZP tedavisi uygulanmış 30 melazmalı hastanın klinik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde her hasta için; yaş, cinsiyet, deri tipi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, melazma süresi, daha önce melazma için kullandığı tedaviler, deri tipi, lezyonların dağılımı, ek hastalık varlığı, aile öyküsü, tedaviden önce güneş koruyucu kullanımı, TA hastaları için Wood ışığı incelemesi özellikleri sorgulanarak kaydedilmiş olanlar; karşıdan ve sağ-sol olmak üzere her iki yan taraftan fotoğrafları bulunanlar ile 0. ve tedavi boyunca 1., 2., 3. aylarda mMASI skoru hesaplanmış olanlar incelemeye alındı.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Dermatoloji uzmanı tarafından melazma tanısı almış olup;
- TA yada TZP injeksiyonu ile tedavi edilmiş olan
- 18-65 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Tedaviden önce son 1 ayda melazma için herhangi bir topikal tedavi uygulanan,
- 3 aylık takibi olmayan,
- Tedavi uygulanmadan önce son 1 yıldığı gibi, emzirme durumu olan ve oral kontraseptif kullanımı olan,
- NSAİİ, antikoagülanlar, tetrasiklin, spironolakton, fenitoin ve karbamazepin gibi fotosensitivite yapabilecek ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.2. Yöntem

1. grupta 2x500 mg oral TA tedavisi başlanan melazma hastaları; 0., 1., 2. ve 3. aylarda MASİ skoru ve standart koşullarda çekilen fotoğraflarıyla beraber değerlendirildi. Ayrıca

0. ve3. aylardakitam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kanama profilinebakıldı. 2. Grupta 1. 2. ve 3. aylarda yüzlerine intradermal olarak TZP enjeksiyonu yapılan melazma hastaları MASI skoru ve standart koşullardaçekilmiş olan fotoğraflarıyla beraber değerlendirildi. Her iki gruptaki hastalara tedavi öncesinde 50 faktör güneş koruyucu kullanımına başlandı. Değerlendirmede mMASI skorlaması kullanıldı.

**TZP'nin Hazırlanması:**Hastalardan 10 cc kan alındı ve bu kan;

- Antikoagülan eklenmiş tüplere enjekte edilerek denge tüpleriyle birlikte santrifüj cihazına konuldu.
- 2500 devirde 8 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen 3 tabakadan oluşan kanın (en altta kırmızı kan hücreleri, orta tabakada buffy coat denilen trombositlerden zengin kısım ve en üst tabakada plazma) en üst tabakasından 2cc kadar plazma enjektörle çıkarılarak atıldı.
- Geri kalan plazma ve orta tabakasındaki trombosit ve beyaz kan hücrelerini içeren kısım enjektöre alınarak yeniden antikoagülan içeren tüplere konuldu ve 2. kez 1800 devirde 4 dk olacak şekilde santrifüj edildi. Böylece elde ettiğimiz TZP hastaların yüzlerine mezoterapi iğneleri yardımıyla intradermal olarak enjekte edildi.

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 23 programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilks testi* ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk belirlendikten sonra ortalama±standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) verildi. Kategorik değişkenlerde grupların karşılaştırılmasında *Pearson ki kare testi* kullanıldı.Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında *Bağımsız gruplarda (Independent Samples) t testi*; ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında *Tek Yönlü Varyans (One Way ANOVA) testi* kullanıldı.Bağımlı Grupların karşılaştırılmasında *Bağımlı gruplarda (Paired Samples) t testi* kullanıldı.İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Tablo 4.1’de oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.1. Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı**

		Oral TA tedavisi uygulanan hastalar Ort±SS/ n (%)*	TZP tedavisi uygulanan hastalar Ort±SS/ n (%)*
<b>Yaş</b>		33.80 (±6.47)	37.93 (±5.80)
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	27 (90.0)	26 (86.7)
	Erkek	3 (10.0)	4 (13.3)
<b>Çalışma durumu</b>	Çalışıyor	9 (30.0)	21 (70.0)
	Çalışmıyor	21 (70.0)	9 (30.0)
<b>Ek sistemik hastalık varlığı</b>	Ek hastalığı var	4 (13.3)	7 (23.7)
	Ek hastalığı yok	26 (86.7)	23 (76.7)
<b>Ek hastalık için ilaç kullanımı</b>	İlaç kullanımı var	3 (10.0)	6 (20.0)
	İlaç kullanımı yok	27 (90.0)	24 (80.0)
<b>Sigara kullanımı</b>	Sigara kullanımı var	5 (16.7)	8 (26.7)
	Sigara kullanımı yok	25 (83.3)	22 (73.3)
<b>Aile öyküsü</b>	Aile öyküsü var	6 (20.0)	13 (43.3)
	Aile öyküsü yok	24 (80.0)	17 (56.7)

\*Sütun yüzdesi

Yaş ortalaması oral TA tedavisi uygulanan hasta grubunda 33.80 (±6.47), TZP tedavisi uygulanan grupta ise 37.93(±5.80) olarak bulundu. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 27 (%90.0)’si kadın, 3 (%10.0)’ü erkek; TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 26 (%86.7)’sı kadın, 4 (%13.3)’ü erkekti. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 9 (%30.0)’u, TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 21 (%70.0)’i herhangi bir işte çalıştığını ifade etti. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 4 (%13.3)’ünün ek sistemik hastalığı mevcut olup, bunlar 2 hastada hipotiroidi, diğerlerinde ise psöriazis ve DM (diyabetes mellitus) idi. TZP tedavisi uygulanan hastaların 7 (%23.7)’sinin ek sistemik hastalığı mevcut olup 2 hastada hipotiroidi; 2 hastada HT(hipertansiyon); diğerlerinde ise aritmi, ASD (atriyal septal defekt) ve varis şeklindeydi. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 3(%10.0)’ü ek sistemik hastalıklarından dolayı ilaç kullandığını belirtti.

Bunlardan 2'si Euthyrox, 1'i de Metformin kullanmaktadı. TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 6 (%20.0)'sında ilaç kullanımını mevcut olup 2'si levotiron; diğlerleri ise daflon, beloc, aspirin ve hipersar ilaçlarını kullandıklarını belirttiler. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 5 (%16.7)'i, TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 8 (%26.7)'i sigara kullanmaktaydı. Aile öyküsü oral TA tedavisi uygulanan hastaların 6 (%20.0)'sında, TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 13 (%43.3)'ünde bulunmaktaydı.



Tablo 4.2’de oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların melazmayla ilişkin özelliklerinin dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.2. Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların melazmaya ilişkin özelliklerinin dağılımı**

		Oral TA tedavisi Uygulanan hastalar n (%)*	TZP Tedavisi Uygulanan Hastalar n (%)*
<b>Melazma süresi</b>	<1 yıl	1 (3.3)	-
	1-5 yıl	18 (60.0)	18 (60.0)
	6-10 yıl	9 (30.0)	11 (36.7)
	≥11 yıl	2 (6.7)	1 (3.3)
<b>Deri tipi</b>	Fitzparick 2	3 (10.0)	4 (13.3)
	Fitzparick 3	23 (76.7)	20 (66.7)
	Fitzparick 4	4 (13.3)	6 (20.0)
<b>Melazma paterni</b>	Sentrofasyal	25 (83.3)	25 (83.3)
	Malar	5 (16.7)	5 (16.7)
<b>Wood lambası muayenesine göre melazmanın tipi</b>	Dermal	5 (16.7)	-
	Epidermal	6 (20.0)	-
	Mikst	19 (63.3)	-
<b>Önceden melazma tedavisi alımı</b>	Önceden tedavi almış	16 (53.3)	9 (30.0)
	Önceden tedavi almamış	14 (46.7)	21 (70.0)
<b>Tedaviden önce düzenli güneş koruyucu kullanımı</b>	Tedaviden önce düzenli güneş koruyucu kullanımı var	16 (53.3)	17 (56.7)
	Tedaviden önce düzenli güneş koruyucu kullanımı yok	14 (46.7)	13 (43.3)
<b>Yan etki görülme durumu</b>	Yan etki var	12 (40.0)	-
	Yan etki yok	18 (60.0)	-
<b>Tedavi sonrası kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama profili</b>	Bozukluk var	0 (00.0)	-
	Bozukluk yok	30 (100.0)	-

\*Sütun yüzdesi

Melazma süresi oral TA tedavisi uygulanan hastaların 1 (%3.3)’inde 1 yıldan az, 18 (%60.0)’inde 1-5 yıl, 9 (%30.0)’unda 6-10 yıl, 2 (%6.7)’sinde ise 11 yıl ve daha fazla idi. TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 18 (%60.0)’i 1-5 yıl, 11 (%36.7)’i 6-10 yıl, 1 (%3.3)’i de 11 yıldan uzun süredir melazmaya sahipti. TA tedavisi uygulanan hastaların

3 (%10.0)'ü Fitzparick 2, 23 (%76.7)'ü Fitzparick 3, 4 (%13.3)'ü Fitzparick 4 deri tipinde idi. TZIP tedavisi uygulanan hastaların ise 4 (%13.3)'ü Fitzparick 2, 20 (%66.7)'si Fitzparick 3, 6 (%20.0)'sı Fitzparick 4 deri tipine sahipti. Melazma paternine bakıldığında, her iki grupta da hastaların 25 (%83,3)'inin sentrofasial, 5 (%16.7)'inin ise malar yerleşimli olduğu saptandı. TA tedavisi alan hastaların wood muayenesine göre deri tiplerine bakıldığında 5 (%16.7)'inin dermal, 6 (%20.0)'sının epidermal ve 19 (%63.3)'unun mikst tipte olduğu görüldü. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 16 (%53.3)'sı, TZIP tedavisi uygulanan hastaların ise 9 (%30.0)'u önceden melazma için tedavi aldığını belirtti. Tedaviden önce düzenli güneş koruyucu kullananların sayısı oral TA tedavisi uygulanan hastalarda 16 (%53.3), TZIP tedavisi uygulanan hastalarda ise 17 (%56.7) idi. Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 12 (%40.0)'sinde yan etki görüldü. Bunlar 7 (%23.3) hastada baş ağrısı, 6 (%20.0) hastada bulantı, 5 (%16.6) hastada halsizlik, 3 (%10) hastada akne alevlenmesi, 2 (%6.6) hastada karın ağrısı, 1 (%3.3) hastada erektil disfonksiyon ve 1 (%3.3) hastada oligomenore şeklindeydi. Ayrıca 0. ayda tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kanama profili değerleri normal olan oral TA hastalarının tamamında bu değerlerin 3 aylık tedavi sonrasında da normal olduğu değerlendirildi.

Tablo 4.3’de oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 0.,1.,2.,3. ay MASI skorları ve tedavinin 1.,2.,3. ayının sonunda MASI skorlarındaki azalma oranı ortalamalarının dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.3. Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 0.,1.,2.,3. ay MASI skorları ve tedavinin 1.,2.,3. ayının sonunda MASI skorlarındaki azalma oranı ortalamalarının dağılımı**

		Oral TA tedavisi Uygulanan hastalar Ort±SS/ n (%)*	TZP Tedavisi UygulananHastalar Ort±SS/ n (%)*
MASI 0. ay skoru		6.97(±4.31)	6.73 (±3.11)
MASI 1. ay skoru		4.68 (±2.80)	5.18 (± 2.66)
MASI 2. ay skoru		3.55(±2.21)	3.80 (±2.42)
MASI 3. ay skoru		2.35(±2.05)	3.16(±2.15)
MASI skorunda 1. ayda azalma oranı		31.45(±21.71)	24.48(±17.63)
MASI skorunda 2. ayda azalma oranı		47.74(±21.31)	46.54(±19.62)
MASI skorunda 3. ayda azalma oranı		65.72(±24.61)	54.67 (±20.71)
1.ayda MASI skorunda %50 azalma	MASI skorunda %50 ve daha fazla azalma	7 (23.3)	4 (13.3)
	MASI skorunda %50’den az azalma	23 (76.7)	26 (86.6)
1.ayda MASI skorunda %75 azalma	MASI skorunda %75 ve daha fazla azalma	2 (6.6)	0 (0.0)
	MASI skorunda %75’den az azalma	28 (93.3)	30 (100.0)
2.ayda MASI skorunda %50 azalma	MASI skorunda %50 ve daha fazla azalma	17 (56.6)	14 (46.6)
	MASI skorunda %50’den az azalma	13 (43.3)	16 (53.3)
2.ayda MASI skorunda %75 azalma	MASI skorunda %75 ve daha fazla azalma	3 (10.0)	3 (10.0)
	MASI skorunda %75’den az azalma	27 (90.0)	27 (90.0)
3.ayda MASI skorunda %50 azalma	MASI skorunda %50 ve daha fazla azalma	23 (76.7)	20 (66.7)
	MASI skorunda %50’den az azalma	7 (23.3)	10 (33.3)
3.ayda MASI skorunda %75 azalma	MASI skorunda %75 ve daha fazla azalma	12 (40.0)	5 (16.7)
	MASI skorunda %75’den az azalma	18 (60.0)	25 (83.3)

\*Sütun yüzdesi

Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 0., 1., 2. ve 3. ay MASI skoru ortalamaları sırasıyla 6.97 (±4.31), 4.68 (±2.80), 3.55 (±2.21), 2.35 (±2.05) olarak bulunmuştur. TZP tedavisi uygulanan hastalarda ise bu değerler sırasıyla 6.73 (±3.11), 5.18 (± 2.66), 3.80

( $\pm 2.42$ ) ve  $3.16 (\pm 2.15)$  olarak saptanmıştır. MASI skoru azalma oranı ortalaması tedavinin 1.,2. ve 3. ayının sonunda oral TA tedavisi uygulanan hastalarda sırasıyla  $31.45(\pm 21.71)$ ,  $47.74(\pm 21.31)$  ve  $65.72 (\pm 24.61)$ ; TZP tedavisi uygulanan hastalarda sırasıyla  $24.48(\pm 17.63)$ ,  $46.54(\pm 19.62)$  ve  $54.67 (\pm 20.71)$ 'dir. 1.,2. ve 3. ay sonunda MASI skorunda %50 ve daha fazla azalma görülen hasta sayısı oral TA tedavisi uygulanan hastalarda sırasıyla 7 (%23.3), 17 (%56.6) ve 23 (%76.7); TZP tedavisi uygulanan hastalarda ise 4 (%13.3), 14 (%46.6) ve 20 (%66.7)'dir. 1.,2. ve 3. ay sonunda oral TA tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla 2 (%6.6)'si, 3(%10.0)'ü ve 12 (%40.0)'si; TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 0 (%0.0), 3 (%10.0) ve 5 (%16.7)'inin MASI skorunda %75 ve daha fazla azalma görülmüştür.



Tablo 4.4'de oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3. ayda MASI skorunda %50 azalma oranına göre dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.4. Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3. ayda MASI skorunda %50 azalma oranına göre dağılımı**

		<b>Oral TA tedavisi uygulanan hastalar n(%)*</b>	<b>TZP tedavisi uygulanan hastalar n(%)*</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>3. Ayda MASI skorunda % 50 azalma</b>	<b>MASI skorunda %50 ve daha fazla azalma</b>	23 (76.7)	20 (66.7)	0.739	0.390
	<b>MASI skorunda %50'den az azalma</b>	7 (23.3)	10 (33.3)		

\*Sütun yüzdesi

Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hasta grupları arasında 3. ayda MASI skorunda %50 azalma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*Pearson ki-kare testi*,  $p > 0,05$ ).

Tablo 4.5’de oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3. ayda MASI skorunda %75 azalma oranına göre dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.5. Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3. ayda MASI skorunda %75 azalma oranına göre dağılımı**

		<b>Oral TA Tedavisi Uygulanan Hastalar n(%)*</b>	<b>TZP Tedavisi Uygulanan Hastalar n(%)*</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>3.ayda MASI skorunda % 75 azalma</b>	<b>MASI skorunda %75 ve daha fazla azalma</b>	12 (40.0)	5 (16.7)	4.022	<b>0.045</b>
	<b>MASI skorunda %75’den az azalma</b>	18 (60.0)	25 (83.3)		

\*Sütun yüzdesi

Oral TA tedavisi ve TZP tedavisi uygulanan hasta grupları arasında 3. ayda MASI skorunda %75 azalma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, oral TA tedavisi uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farkla %75 ve üzeri iyileşmenin daha fazla olduğu görülmüştür (*Pearson ki-kare testi*,  $p<0,05$ ).



Tablo 4.6'da oral TA tedavisi uygulanan hastalar ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3 aylık tedavi öncesi ve sonrasındaki MASI skorlarının karşılaştırması sunulmuştur.

**Tablo 4.6. Oral TA tedavisi uygulanan hastalar ve TZP tedavisi uygulanan hastaların 3 aylık tedavi öncesi ve sonrasındaki MASI skorlarının karşılaştırması**

	<b>MASI 0. Ay Skoru Ort±SS</b>	<b>MASI 3. Ay Skoru Ort±SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Oral TA tedavisi uygulanan hastalar</b>	6.97(±4.31)	2.35(±2.05)	7.389	<b>&lt;0.001</b>
<b>TZP tedavisi uygulanan hastalar</b>	6.73(±3.11)	3.16(±2.15)	9.870	<b>&lt;0.001</b>

Oral TA tedavisi uygulanan hastaların 0. ay MASI skoru ortalaması 6.97(±4.31), 3. ay MASI skoru ortalaması ise 2.35(±2.05) olarak; TZP tedavisi uygulanan hastaların ise 0. ay MASI skoru ortalaması 6.73(±3.11), 3. ay MASI skoru ortalaması 3.16(±2.15) olarak saptanmıştır.

Oral TA tedavisi uygulanan hasta grubu ve TZP tedavisi uygulanan hasta grubunun her ikisinde de MASI skorlarının tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farkla düşük olduğu bulunmuştur (*Bağımlı gruplarda (Paired Samples) t testi, p<0.001*).



**Şekil 4.1. Oral TA tedavisi uygulanan bir hastanın sırasıyla 0., 1., 2. ve 3. ay sonunda çekilmiş fotoğrafları**



**Şekil 4.2. TZP tedavisi uygulanan bir hastanın sırasıyla 0., 1., 2. ve 3. ay sonunda çekilmiş fotoğrafları**

Tablo 4.7'de oral TA tedavisi uygulanan hastalarda bazı tanımlayıcı özelliklere göre 3. ayda MASI skoru azalma oranlarının dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.7. Oral TA tedavisi uygulanan hastalarda bazı tanımlayıcı özelliklere göre 3. ayda MASI skoru azalma oranlarının dağılımı**

		<b>Oral TA Tedavisi Uygulanan Hastalarda 3. Ayda MASI Skoru Azalma Oranı Ort±SS</b>	<b>t/F</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	63.72 (±24.55)	-1.353	0.187
	Erkek	83.70 (±20.19)		
<b>Deri tipi</b>	Fitzpartick 2	83.25 (±6.87)	0.905	0.416
	Fitzpartick 3	64.48 (±24.94)		
	Fitzpartick 4	59.65 (±29.88)		
<b>Melazma yerleşimi</b>	Sentrofasial	62.71 (±24.15)	-1.529	0.138
	Malar	80.74 (±23.51)		
<b>Wood lambası muayenesine göre deri tipi</b>	Dermal	47.60 (±27.82)	3.242	0.055
	Epidermal	82.81 (±15.74)		
	Mikst	65.09 (±23.37)		
<b>Melazma süresi</b>	<1 yıl	85.00	1.959	0.145
	1-5 yıl	72.14 (±21.76)		
	6-10 yıl	56.54 (±25.55)		
	≥11 yıl	39.58 (±32.41)		
<b>Önceden alınan melazma tedavisi</b>	Var	57.36 (±27.43)	-2.102	<b>0.045</b>
	Yok	75.27 (±17.29)		
<b>Ek sistemik hastalık varlığı</b>	Var	38.72 (±25.71)	-2.575	<b>0.016</b>
	Yok	69.87 (±22.11)		
<b>Ek hastalık için ilaç kullanımı</b>	Var	43.29 (±29.43)	-1.719	0.097
	Yok	68.21 (±23.33)		
<b>Aile öyküsü</b>	Var	70.21 (±22.25)	0.493	0.626
	Yok	64.59 (±25.48)		
<b>Sigara kullanımı</b>	Var	57.44 (±33.44)	-0.819	0.420
	Yok	67.37 ±22.98)		

Oral TA tedavisi uygulanan hasta grubunda, 3.ayda MASI azalma oranı; önceden melazma tedavisi almamış olan hastalarda %75.27 ( $\pm 17.29$ ), almış olanlarda ise %57.36 ( $\pm 27.43$ ) olarak bulunmuştur. Oral TA tedavisi uygulanan hastalardan önceden tedavi almamış olanların istatistiksel olarak anlamlı farkla MASI azalma oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (*Bağımsız gruplardat testi, p<0,05*). MASI azalma oranı ek sistemik hastalığı olmayanlarda %69.87 ( $\pm 22.11$ ),olanlarda ise %38.72 ( $\pm 25.71$ ) olarak bulunmuştur. Ek sistemik hastalığı olmayanların oral TA tedavisine istatistiksel olarak anlamlı düzede daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (*Bağımsız gruplarda t testi, p<0,05*).

Oral TA tedavisi uygulan hastalarda 3. ayda MASI skoru azalma oranının cinsiyet, deri tipi, melazma yerleşimi, wood lambası muayenesine göre deri tipi, melazma süresi, ek sistemik hastalık için ilaç kullanımı, aile öyküsü ve sigara kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (*Bağımsız gruplarda t testi, Tek yönlü varyans (ANOVA) testip>0,05*).

Tablo 4.8'de TZP tedavisi uygulanan hastalarda bazı tanımlayıcı özelliklere göre 3. ayda MASI skoru azalma oranlarının dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.8. TZP tedavisi uygulanan hastalarda bazı tanımlayıcı özelliklere göre 3. ayda MASI skoru azalma oranlarının dağılımı**

		<b>TZP Tedavisi Uygulanan Hastalarda 3.Ayda MASI Skoru Azalma Oranı Ort±SS</b>	<b>t/F</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	53.01 (±21.51)	-1.129	0.263
	Erkek	65.51 (±10.52)		
<b>Deri tipi</b>	Fitzpartick 2	46.68 (±22.32)	0.343	0.712
	Fitzpartick 3	55.51 (±23.31)		
	Fitzpartick 4	57.23 (±7.89)		
<b>Melazma yerleşimi</b>	Sentrofasial	55.31 (±21.43)	0.372	0.713
	Malar	51.48 (±18.42)		
<b>Melazma süresi</b>	1-5 yıl	53.80 (±22.75)	0.149	0.863
	6-10 yıl	55.11 (±18.71)		
	≥11 yıl	65.62		
<b>Önceden alınan melazma tedavisi</b>	Var	48.17 (±25.32)	-1.131	0.268
	Yok	57.46 (±18.40)		
<b>Ek sistemik hastalık varlığı</b>	Var	47.60 (±24.14)	-1.034	0.310
	Yok	56.83 (±19.64)		
<b>Ek hastalık için ilaç kullanımı</b>	Var	45.71 (±25.88)	-1.193	0.243
	Yok	56.91 (±19.21)		
<b>Aile öyküsü</b>	Var	54.38 (±18.78)	-0.66	0.948
	Yok	54.90 (±22.64)		
<b>Sigara kullanımı</b>	Var	61.28 (±9.92)	1.485	0.149
	Yok	52.27 (±23.17)		

TZP tedavisi uygulanan hastalarda 3. ayda MASI skoru azalma oranı ortalamasının cinsiyet, deri tipi, melazma süresi, önceden alınan melazma tedavisi, ek sistemik hastalık varlığı, ek sistemik hastalık için ilaç kullanımı, aile öyküsü ve

sigarakullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.  
(Bağımsız grupta testi, Tek yönlü varyans (ANOVA) testi  $p > 0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Melazma, dünyada en sık tanı konulan dermatolojik hastalıklardan biridir (1). Bu hastalığın tedavisinde birçokseçenek olmasına karşın, tedaviye direnç gösterme ve tekrarlama olasılığı bulunmaktadır.Patogenezinin henüz tam olarak anlaşılammış olması tedavide güçlüklereden neden olmaktadır.

Melazma tedavisinde bugüne kadar denenmiş, tek başına veya kombinasyon şeklinde uygulanan; topikal tedaviler, kimyasal peeling, lazer uygulamaları gibi birçok tedavi yöntemi bulunmasına rağmen, bu yöntemlerden çeşitli nedenlerle yeterince tatmin edici sonuçlar alınamaması,yeni tedavi arayışlarını, aynı zamanda mevcut tedavi yöntemlerinin daha etkin kullanımına ilişkin çalışmalarını da beraberinde getirmektedir.

Çalışmamızda, melazma tedavisinde güncel olarak kullanılmakta olan oral TA ve TZP tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla oral TA uygulanan 30 melazma hastası ve TZP tedavisi uygulanan 30melazma hastasının klinik sonuçları değerlendirilmiştir.

Oral TA günümüzde melazma tedavisi için başarıyla kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir (6). Geçmişten bugüne kanama diyatezi ve menoraji tedavisinde kullanılmış olan oral TA'nın melazma tedavisindeki etkinliği ilk olarak 1979 yılında Nijo Sadako tarafından kronik ürtiker için tedavi edilen bir melazma hastasında gösterilmiştir(134). Bununla birlikte, melazma tedavisinde oral TA'nın etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır(8–12).

Aamir'in 65 melazma hastası ile yürüttüğü çalışmada 6 ay boyunca hastalara oral TA tedavisi uygulanmış, 16 haftalık tedavi sonucunda hastalarda tüm melazma tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür(135).

Colferai ve arkadaşlarının çalışmasında, oral TA alan 20 hasta ve plasebo alan 17 hastadan oluşan iki grup melazma hastası 12 hafta sonunda değerlendirilmiştir. TA tedavisi uygulanan hastalarda (%50) plasebo alan gruba (%5,9) göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür (136).

Tan ve arkadaşlarının çalışmasında 25 refrakter melazma hastasına, önceden uygulanmakta olan topikal kombinasyon tedavisine ek olarak oral TA tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası MASI skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde



azaldığı görülmüştür. 3 aylık tedavi sonrası MASI skorundaki ortalama iyileşme düzeyi %69 olarak bulunmuştur(137).

Lee ve arkadaşlarının 561 hasta ile yapmış olduğu retrospektif çalışmada 4 aylık tedavi sonrasında hastaların %89'unda iyileşme görülmüştür(130).

Wu ve arkadaşlarının çalışmasında 74 melazma hastasına 6 ay boyunca oral TA tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada da oral TA'nın melazma tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir(12).

Karn ve arkadaşlarının 260 melazma hastası üzerinde yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada hastalar 130'ar kişilik iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta rutin topikal tedaviye oral TA eklenmiş, ikinci gruba ise sadece rutin topikal tedavi uygulanmıştır. Tedavi üç ay boyunca uygulanmış ve hastalar üç ay takip edilmiştir. TA tedavisi uygulanan grupta, 8. ve 12. haftalarda değerlendirilen MASI skorundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sadece 8. hafta sonundaki değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış, 12. hafta değerindeki azalma anlamsız bulunmuştur. Çalışmada oral TA'nın, melazma tedavisinde hızlı ve sürekli bir iyileşme sağladığı sonucuna ulaşılmıştır(138).

Na ve arkadaşlarının çalışmasında 25 melazmalı kadına 8 hafta boyunca hem oral hem topikal TA birlikte uygulanmış, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür (11).

Bizim çalışmamızda 30 melazma hastasına 3 ay süre ile oral TA tedavisi verilmiştir. Literatürle uyumlu şekilde, hastaların tedavi sonrası MASI skorlarında %65.7 azalma oranı ile istatistiksel olarak anlamlı farkla iyileşme saptanmıştır. Bunun yanında, hastaların 1. ve 2. ay sonundaki iyileşme düzeyleri de değerlendirilmiş, MASI düzelme ortalamaları sırasıyla %31.4 ve %47.7 olarak bulunmuştur. % 75 ve üzeri oranda iyileşme görülen hastalardan 9 (%75.0)'unun tedavinin son ayında bu iyileşme düzeyine ulaştığı görülmüş, iki aylık tedavi ile yüz güldürücü sonuç alınsa da tedavinin üç aya tamamlanması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Aamir'in çalışmasında epidermal tip melazmalı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farkla daha fazla iyileşme görülmüştür(135). Karn ve arkadaşlarının çalışmasında da yine epidermal tip melazmanın, oral TA tedavisine daha hızlı ve iyi yanıt verdiği görülmüştür(138). Bizim çalışmamızda, hastaların wood muayenesine göre melazma

tipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, aile öyküsü ile iyileşme düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş, aile öyküsü olmayan hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise oral TA tedavisi uygulanan hastaların aile öyküsü ile MASI skoru azalma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmalara katılan hasta sayısının çok olması, bizim çalışmamızda ise az sayıda hasta bulunması melazma tipi ve aile öyküsü açısından bu farkı doğurmuş olabilir(130).

Çalışmamızda oral TA tedavisi uygulanan hastalardan önceden melazma için tedavi almamış olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi sonuç alındığı bulunmuştur. Bu da oral TA'nın etkinliğinin gücünü ortaya koyan bir başka bulgudur. Bunun yanısıra, ek sistemik hastalığı bulunmayan hastalarda oral TA daha etkili bulunmuştur. Bu bulgu, ek hastalığı bulunan bireylerin tedaviye daha dirençli olduğunu gösteriyor olabilir.

Melazma tipi, yerleşim paterni, deri tipi ve melazma süresinin oral TA tedavisinin sonuçlarını anlamlı şekilde etkilemediği, tedavinin bu faktörlerden bağımsız olarak etkin olduğu çalışmamızda elde edilen bir başka bulgu olup, oral TA'nın tüm melazma hastalarında başarılı sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda oral TA tedavisi uygulanan hastaların %40'ında yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve halsizliktir. Colferai ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla benzer şekilde oral TA tedavisi alan hastalarda ciddi sistemik yan etki görülmemiş; hastaların %33'ünde diare ve bulantı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri, %14'ünde baş ağrısı görülmüştür (136). Çalışmamızda bir hastada erektil disfonksiyon görülmüş olup, literatürde oral TA tedavisi sonrası bu yan etkinin bildirildiği başka çalışma bulunmamaktadır. Nadir görülen bir yan etki olması nedeniyle bugüne kadar rastlanmamış olma ihtimali bulunmakta, araştırılması gerekmektedir.

Saç dökülmesi, yara iyileşmesi, cilt gençleştirme, akne izleri, stria ve diğer birçok dermatolojik ve estetik problem için yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmış olan TZP ise çok sayıda trombositin otolog kanın santrifüjlenmesi ile askıya alındığı az miktarda plazma olarak tanımlanır(14). TZP uygulama yöntemleri, dermapen kullanımıyla mikroiğneleme ve mezoterapi iğneleri kullanımıyla yapılan

mikroinjeksiyonlardan oluşmaktadır (18). TZP'nin, hiperpigmentasyon tedavisinde potansiyel etkisi güncel çalışmalarda bildirilmiştir(17,131,132,139).

Çayırılı ve arkadaşları, melazmalı bir hastada 2 haftada bir uyguladıkları TZP tedavisi ile üç seans sonunda %80'in üzerinde gerileme olduğunu göstermişlerdir(17).

Sirithanabadeekul ve arkadaşlarının çalışmasında, bilateral mikst tip melazması olan 10 kadın hastanın yüzlerinin bir yarımına 2 haftada bir, toplamda 4 seans intradermal TZP injeksiyonu; diğer yüz yarımına ise serum fizyolojik (saline) injeksiyonu yapılmıştır. 6. Haftada MASI skorunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür(140).

Yew ve arkadaşlarının çalışmasında 2 melazma hastasına bir ay arayla 2 seans TZP injeksiyonu yapılmıştır. Tedavi, aylık Q-switched Nd Yag lazer ve topikal alpha arbutin uygulaması ile kombine şekilde yapılmıştır. 3 aylık izlemde her iki hastanın MASI skorlarında anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür(132).

Gamea ve arkadaşlarının çalışmasında 40 melazma hastası, topikal TA ve topikal TA'ya ek olarak TZP tedavisi uygulanan iki gruba ayrılmıştır. 1. Gruba 12 hafta boyunca günde iki kez topikal TA %5 krem; ikinci gruba ise aynı şekilde topikal TA tedavisi ve buna ek olarak 3 haftada bir olmak üzere toplam 4 seans TZP injeksiyonu uygulanmıştır. Her iki grupta da MASI skorunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüş; iki grup karşılaştırıldığında ise tedaviye TZP eklenen grupta anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme olduğu bulunmuştur (141).

Bizim çalışmamızda 30 hastaya 3 ay süreyle ayda bir TZP injeksiyonu uygulanmış, 3. ay sonunda literatürle uyumlu şekilde MASI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme olduğu bulunmuş, MASI skorunun %54.6 oranında azaldığı görülmüştür. 1. ve 2. ay sonundaki azalma oranları ise sırasıyla %24.4 ve %46.5 olarak bulunmuş; TA ile karşılaştırıldığında tüm aylarda bir miktar daha az iyileşme olduğu görülmüştür. TA tedavisinde olduğu gibi TZP tedavisinin de 3. ayda hastalardaki iyileşmeyi artırdığı görülmüştür.

Hofny ve arkadaşlarının 23 melazma hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların sağ yüz yarımına dermapen ile mikroinjeksiyon, sol yüz yarımına ise mezoigneleme ile TZP uygulaması yapılmıştır. Tedavi ayda üç seans olmak üzere her ay düzenli şekilde uygulanmıştır. Tedavi sonrası her iki yüz yarımında da MASI skorunda istatistiksel

olarak anlamlı iyileşme görülmüş, iki yüz yarımı arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Deri tipi ile MASI iyileşme düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (14). Bizim çalışmamızda da bu çalışma da olduğu gibi deri tipi ile TZP tedavisine bağlı MASI azalma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bulgulara dayanarak, TZP tedavisinin tüm deri tiplerinde benzer şekilde başarılı sonuç verdiği yorumu yapılabilir.

Literatürde oral TA ve TZP tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran çalışma bulunmamakla birlikte, mikroiğneleme ile TA tedavisi ile TZP'nin klinik sonuçlarını karşılaştıran Abdelshafy'nin çalışmasında, farklı formlar ve derecelerdeki 23 kadın melazma hastasının yüzlerinin sağ yarısına TA iğneleme, sol yarısına ise TZP iğneleme yapılmıştır. İşlem 0., 1. ve 2. aylarda uygulanmış ve sonrasında hastalar 3 ay boyunca takip edilmiştir. TA tedavisi uygulanan tarafta, bizim çalışmamızla uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulunmuştur. Yine çalışmamıza benzer şekilde melazmanın tipi, cilt tipi ve iyileşme düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bulgulara dayanarak, TA'nın tüm deri tipleri ve melazma tiplerinde iyileşme sağladığı yorumu yapılabilir. Yine TZP tedavisi uygulanan tarafta da çalışmamızdaki gibi deri tipinden bağımsız olarak anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (142).

Çalışmamızda oral TA ve TZP tedavisi uygulanan hastalar 3. ay MASI skorlarındaki %50 ve %75'lik düzelme bakımından karşılaştırılmış, MASI skoru %50 iyileşme oranlarına göre iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, oral TA tedavisi uygulanan grupta MASI skorunda %75 oranındaki iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı farkla daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmamız, bu iki tedavinin etkinliğinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olup, melazma tedavisinde bu iki tedavi yönteminden hangisinin daha yüz güldürücü sonuçlar ortaya koyduğunu göstermesi yönüyle değerlidir. Ancak az sayıda hasta ile gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın sonuçlarını destekleyecek, daha büyük hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sık görülen dermatolojik hastalıklardan biri olan melazmanın tedavisinde birçok seçenek olmasına karşın, tedaviye direnç gösterme ve tekrarlama olasılığı bulunmaktadır. Patogenezinin henüz tam olarak anlaşılammış olması da tedavide güçlüklereden neden olmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Bunun yanısıra, mevcut tedaviler arasında da kombinasyon ve karşılaştırma uygulamaları ile, daha iyi sonuçlara ulaşılmaya çalışılmaktadır.

Biz de oral TA tedavisi uygulanan 30 ve TZP tedavisi uygulanan 30 melazma hastası ile yürüttüğümüz çalışmamızda bu iki tedavi yönteminin klinik sonuçlarını değerlendirmeyi ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamız sonucunda oral TA tedavisinin ve TZP tedavisinin melazma tedavisinde anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı; bununla birlikte TA'dan daha iyi klinik sonuçlar alındığı bulunmuştur.

Oral TA tedavisi uygulanan hastalardan önceden melazma için tedavi almış olmayanların, ayrıca ek sistemik hastalığı olmayanların istatistiksel olarak daha fazla iyileşme gösterdiği görülmüştür. Bu hasta grubunda cinsiyet, deri tipi, melazma süresi, melazma paterni, Wood muayenesine göre deri tipi, aile öyküsü, ilaç kullanımı ve sigara kullanımı ile melazma iyileşme düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

TZP uygulanan hastalarda cinsiyet, deri tipi, melazma süresi, melazma paterni, ek sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve sigara kullanımı ile melazma iyileşme düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Oral TA ve TZP tedavilerini karşılaştıran ilk çalışma olması yönüyle değerli olan çalışmamız, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol* 2009;84:623-35.
2. Dogra S, Sarangal R. Pigmentary disorders: An insight. *Pigment Int.* 2014;1(1):5.
3. Ortonne J, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(11):1254–62.
4. Tzouveka E. Journal of Pigmentary Disorders Epidemiology and Risk Factors of Melasma. *J Pigment Disord.* 2014;S1(002):1–3.
5. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui M, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: A prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(9):1060–9.
6. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(4):292–6.
7. George A. Tranexamic acid: An emerging depigmenting agent. *Pigment Int.* 2016;
8. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2015;
9. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(2):363–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.053>
10. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: A meta-analysis and systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):776–81.
11. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(8):1035–9.

12. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(4):964–70.
13. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: Efficacy and safety. *International Journal of Women's Health*. 2012.
14. Hofny ERM, Abdel-Motaleb AA, Ghazally A, Ahmed AM, Hussein MRA. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019;30(4):396–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2018.1524821>
15. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: An immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(11):1312–6.
16. Salah Hashim Al-Shami. Treatment of Periorbital Hyperpigmentation Using Platelet-Rich Plasma Injections. *Am J Dermatology Venereol*. 2014;
17. Çayirli M, Çaliskan E, Açıkgöz G, Erbil AH, Ertürk G. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment. *Ann Dermatol*. 2014;26(3):401–2.
18. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*. 2016;
19. Yamaguchi Y, Brenner M, and Hearing V.J.: The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem* 2007; 282: pp. 27557-27561.
20. Cochran A.J.: The incidence of melanocytes in normal human skin. *J Invest Dermatol* 1970; 55: pp. 65-70.
21. Kondi T., and Hearing V.T.: Update on the regulation of melanocyte function and skin pigmentation. *Expert Rev Dermatol* 2011; 6: pp. 97-108.
22. Van Den Bossche K., Naeyaert J.M., and Lambert J.: The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic* 2006; 7: pp. 769-778.
23. Fitzpatrick T.B., and Breathnach A.S.: Das epidermale melanin einheit-system. *Dermatol Wochenschr* 1963; 147: pp. 481-489.
24. Jimbow K., Quevedo W.C., Fitzpatrick T.B., et al: Some aspects of melanin biology. *J Invest Dermatol* 1976; 67: pp. 72-89.
25. Wagner R.Y., Luciani F., Cario-Andre M., et al: Altered E-cadherin levels and distribution in melanocytes precede clinical manifestations of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2015; 135: pp. 1810-1819.
26. Costin G.E., and Hearing V.J.: Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007; 21: pp. 976-994.

27. Ostrowski S.M., and Fisher D.E.: Pigmentation and melanocyte biology. In Kang S., Amagai M., Bruckner A.L., and Enk A.H. (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill, 2019. pp. 819-836.
28. Marks M.S., and Seabra M.C.: The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: pp. 1-11.
29. Han R., Baden H.F., Brissette J.L., et al: Redefining the skin's pigmentary system with a novel tyrosinase assay. *Pigment Cell Res* 2001; 15: pp. 290-297.
30. Corsi H. Chloasma Virginum Periorale. *Proc R Soc Med* 1935;28:1169.
31. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tuckar N, Herman R, et al. Chloasma-- the mask of pregnancy. *Coll Antropol.* 2008;32:139-41.
32. Lindsay HC. Chloasma uterinum. *Arch Derm Syphilol* 1946;53:58.
33. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014;89(5):771–82.
34. Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH. A melanosin of the face ("chloasma"). *Arch Dermatol* 1961;83:284-99.
35. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Nosologic profile of dermatologic visits in Brazil. 2006;81:545-54.
36. Lupi O, Nunes S, Gomes Neto A, Pericles C. Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol* 2010;85:5-19.
37. Walker SL, Shah M, Hubbard VG, Pradhan HM, Ghimire M. Skin disease is common in rural Nepal: results of a point prevalence study. *Br J Dermatol* 2008;158:334-8.
38. Alakloby OM. Pattern of skin diseases in Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005;26:1607-10.
39. Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney JA Jr. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis* 1983;32:388-90.
40. Tzouveka E. Epidemiology and risk factors of melasma. *Pigmentary Disorders S* 2014;1:2376-427.
41. Dogra S, Sarangal R. Pigmentary disorders: An insight. *Pigment International* 2014;1:5-7.
42. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1254-62.



43. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1060-69.
44. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:151-6.
45. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol* 2013;53:440-4.
46. Albares Tendero MP, Belinchón Romero I, Ramos Rincón JM, Sánchez Payá J, Costa AL, Pérez Crespo M, et al. Dermatoses in Latin American immigrants seen in a tertiary hospital. *Eur J Dermatol* 2009;19:157-62.
47. Vazquez M, Maldonado H, Benmamán C, Sanchez JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol* 1988;27:25-7.
48. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *International Journal of Dermatology* 2006;45(3):285-8.
49. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian Journal of Dermatology* 2011;56(4):380.
50. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Medical Journal* 1999;40(7):455-8.
51. Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, Vandesompele J, Goossens K, Peelman LJ, et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigimentary process. *Journal of Investigative Dermatology* 2013;133(1):201-9.
52. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):699-714.
53. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *The British journal of dermatology* 2002;146(1):165-7.
54. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol* 2008;84:450-62.
55. Jee S, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:1407-12.

56. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol* 2008;7:463-5.
57. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 1996;9:204-12.
58. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol* 1998;25:510-2.
59. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. *J Pak Assoc Dermatol* 2011;21:241-7.
60. Pérez M, Sánchez JL, Aguiló F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983;81:543-5.
61. Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2002;15:433-9.
62. Im S, Lee ES, Kim W, On W, Kim J, Kang WH. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. *J Korean Med Sci* 2002;17:58-64.
63. Miot LD, Miot HA, Polettini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 2010;32: 676-82.
64. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogenrelated hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol* 2012;132:2622-31.
65. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23: 84-92.
66. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1312-6.
67. Martin AG, Leal-Khouri S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol* 1992;31:375-8.
68. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, 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;61:28-31.
69. Yazdanfar A, Hashemi B. Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study. *Iran J Dermatol* 2010;13:51-3.
  70. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol* 2009;36:10-6.
  71. Seçkin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Onder Y. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:212-7.
  72. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006;154:1094-9.
  73. Grichnik JM, Burch JA, Burchette J, Shea CR. The SCF/KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *J Invest Dermatol* 1998;111:233-8.
  74. Costa JJ, Demetri GD, Harrist TJ, Dvorak AM, Hayes DF, Merica EA, et al. Recombinant human stem cell factor (kit ligand) promotes human mast cell and melanocyte hyperplasia and functional activation in vivo. *J Exp Med* 1996;183:2681-6.
  75. Duarte I, Campos Lage AC Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Dermatitis* 2007;56: 211-3.
  76. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC, et al. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:698-710.
  77. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991;125:192-3.
  78. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1533-7.
  79. Chang MW. Disorders of Hyperpigmentation. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia. Elsevier; 2018. p.1115-43.
  80. Habib TP. Light related diseases and disorders of pigmentation. In: Habib TP, eds. *Clinical Dermatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.746-83.
  81. KUCUK OS. Current Treatment Approaches for Melasma. *Bezmialem Sci*. 2018;54–62.
  82. Candance K. Kimbrough-Green, MD; Christopher E. M. Griffiths, MD, MRCP;

- Lawrence J. Finkel M, Ted A. Hamilton, MS; Stella M. Bulengo-Ransby, MD; Charles N. Ellis, MD; John J. Voorhees M. Acid for. *Arch Dermatol.* 1994;130(6):727–33.
83. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: Clinical diagnosis and management options. *Australasian Journal of Dermatology.* 2015.
  84. Eshghi G, Khezrian L, Ashari FE. Comparison between intralesional triamcinolone and Kligman's formula in treatment of melasma. *Acta Med Iran.* 2016;54(1):67–71.
  85. Bologna JL. Disorders of hypopigmentation and hyperpigmentation. In: Harper J, Oranje A, Prose N (eds). *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Science, 2006:997–1040.
  86. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: Hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clinics in Dermatology.* 2014.
  87. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. *An Bras Dermatol.* 2014;
  88. Sarkar R, Arora P, Garg Kv. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;
  89. Patel AB, Kubba R, Kubba A. Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentary disorders. In: *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2013.
  90. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13(6): 265-79.
  91. Grimes PE. Melasma: Etiologic and Therapeutic Considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131(12):1453–7.
  92. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2010;130(8):2092–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2010.95>
  93. Mahmoud BH, Hexsel CL, Owen MR, Liu Y, Kollias N, Lim HW. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010;130(8):2092-7.
  94. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seité S, et al. Evaluation of the effectiveness of broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:738–42.

95. Vázquez M, Sánchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983;32(1):92–5.
96. Marks R. Photoprotection and prevention of melanoma. *Eur J Dermatology*. 1999;
97. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, et al. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:272 – 281.
98. Jimbow K, Obata, H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol*. 1974;62:436 – 439.
99. Sanchez JL, Vazquez M. A hydroquinone solution in the treatment of melasma. *Int J Dermatol*. 1982;21:55 – 58.
100. Arndt KA, Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmentating agent. *JAMA*. 1965;194:965 – 967.
101. Engasser PE, Maibach HI. Cosmetics and dermatology: Bleaching creams. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5: 143 – 147.
102. Findley GH, Morrison JGL, Simon IW. Exogenous ochronosis and pigmented millium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol*. 1975;93:613 – 622.
103. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:1033 – 1041.
104. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol*. 1991;30:893 – 895.
105. Sivayathorn A, Verallo-Rowell V, Graupe K. *Eur J Dermatol*. 1995;5:680 – 684.
106. Kakita LS, Lowe NJ. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker skinned patients: A clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther*. 1998;20:960 – 970.
107. Lerner AB, Fitzpatrick TB. Biochemistry of melanin formation. *Physiol Rev*. 1950;30:91 – 126.
108. Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, de Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;
109. Bhawan J, Grimes P, Pandya AG, Keady M, Byers HR, Guevara IL, et al. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(8):794–8.
110. Alikhan A, Daly M, Wu J, Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of a

- hydroquinone/tretinoin/fluocinolone acetonide cream combination in treating melasma in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2010;
111. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol.* 2004;
  112. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011;
  113. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy.* 2007.
  114. 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. *Br J Dermatol.* 2007;
  115. Tirado-Sánchez A, Santamaría-Román A, Ponce-Olivera RM. Efficacy of dioic acid compared with hydroquinone in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2009;
  116. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, Paik JH, Kim HY. Therapeutic effect of topical application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci.* 2002;
  117. Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatol Ther.* 2013;
  118. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: An evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2013.
  119. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatologic Surg.* 2005;
  120. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR, Daulat S, Blanco G, Boker A, et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *J Am Acad Dermatol.* 2010;
  121. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;
  122. Kumari R, Thappa D. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol Venereol*

- Leprol. 2010;
123. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatologic Surg.* 2004;
  124. TAYLOR CR, ANDERSON RR. Ineffective Treatment of Refractory Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation by Q-switched Ruby Laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;
  125. Manaloto RMP, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatologic Surg.* 1999;
  126. Polnikorn N. Treatment of refractory dermal melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser: Two case reports. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;
  127. Kim HS, Kim EK, Jung KE, Park YM, Kim HO, Lee JY. A split-face comparison of low-fluence Q-switched Nd: YAG laser plus 1550 nm fractional photothermolysis vs. Q-switched Nd: YAG monotherapy for facial melasma in Asian skin. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;
  128. Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-Nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: A randomized, prospective trial. *Dermatologic Surg.* 2013;39(3 PART 1):435–42.
  129. Kim MS, Ban SH, Kim JH, Shin HJ, Choi JH, Chang SE. Tranexamic acid diminishes laser-induced melanogenesis. *Ann Dermatol.* 2015;
  130. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;75(2):385–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.001>
  131. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Li YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol.* 2011;
  132. Yew CH, Ramasamy TS, Amini F. Response to intradermal autologous platelet rich plasma injection in refractory dermal melasma: Report of two cases. *J Heal Transl Med.* 2015;18(2):6–7.
  133. Yun WJ, Bang SH, Min KH, Kim SW, Lee MW, Chang SE. Epidermal growth factor and epidermal growth factor signaling attenuate laser-induced melanogenesis. *Dermatologic Surg.* 2013;
  134. George A. Tranexamic acid: An emerging depigmenting agent. *Pigment Int.* 2016;3(2):66.

135. Aamir S, Naseem R. Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistani population: A pilot study. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2014;24(3):198–203.
136. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1495–501.
137. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):e105–8.
138. Karn D, KC S, Amatya A, Razouria EA TM. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *KATHMANDU Univ Med J*. 2012;10(4):40–3.
139. Salah Hashim Al-Shami. Treatment of Periorbital Hyperpigmentation Using Platelet-Rich Plasma Injections. *Am J Dermatology Venereol*. 2014;3(5):87–94.
140. Sirithanabadeekul P, Dannarongchai A, Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1321–7.
141. Gamea MM, Kamal DA, Donia AA, Hegab DS. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous platelet rich plasma for treatment of melasma. *J Dermatolog Treat [Internet]*. 2020;0(0):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1781755>.
142. Number S, Name P. F056 - Late-breaking Research : Procedural Dermatology Intralesional Tranexamic Acid Versus Platelet Rich Plasma in Melasma Treatment . A Split Face Comparative Study Ahmed Said Abdelshafy , MD Lecturer of Dermatology and Venereology Faculty of Medicine Z.