



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERİ VE
ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI'NDA
MELAZMADA TRİKLOROASETİK ASİT (TCA)
PEELİNG UYGULANAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülbin YAŞAR SUBAŞI

Antalya, 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERİ VE
ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI'NDA
MELAZMADA TRİKLOROASETİK ASİT (TCA)
PEELİNG UYGULANAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülbin YAŞAR SUBAŞI

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Aşlı BİLGİÇ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde her konuda yardımcı olan, bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr. Aslı BİLGİÇ'e, klinik yanıtın değerlendirilmesinde büyük katkıları olan Prof. Dr. Ertan YILMAZ, Prof. Dr. Erkan ALPSOY' a, tez sürecimin ilk adımlarını beraber attığım, çalışmanın tasarımını oluşturmam da değerli katkıları olan Prof. Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ'a ve eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Soner UZUN'a sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik ve klinik ekibimize teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan canım eşime ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Etiyoloji	8
2.5. Klinik.....	12
2.6. Melazma Alanı ve Şiddeti İndeksi	13
2.7. Histopatoloji.....	15
2.8. Tanı ve Ayırıcı tanı	15
2.9. Tedavi.....	17
2.9.1. Hasta eğitimi	17
2.9.2. Korunma	18
2.9.3. Kamuflaj	19
2.9.4. Topikal tedaviler.....	20
2.9.5. Kimyasal peeling	29
2.9.6. Sistemik tedaviler	36
2.9.7. Lazer ve ışık bazlı tedaviler	38
2.9.8. Melazma ve yaşam kalitesi	43
3.GEREÇLER VE YÖNTEM.....	46

3.1. Çalışma Tasarımı	46
3.2. Hasta tanımı	46
3.3. Prosedür	46
3.4. Veri Toplanması	48
3.5. Hastalık şiddetinin ve Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	48
3.6. İstatistik	49
4. BULGULAR	50
4.1. Demografik ve Klinik bulgular	50
4.2. Hastaların mMASI skor değişimi ve demografik, klinik özellikler ile arasındaki ilişki	56
4.3. Hastaların MELASQoL değerlerinin değişimi ve diğer parametrelerle ilişkisi	63
4.4 Peeling uygulamalarında karşılaşılan yan etkiler	69
4.5. Seanslar sonrası VAS değişimi	71
5.TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇLAR.....	88
7. ÖZET.....	91
8.ABSTRACT	92
9. KAYNAKLAR	93
10.EKLER.....	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA.....	Alfa hidroksi asit
AFL	Ablatif fraksiyonel resurfacing lazerler
BHA	Beta hidroksi asit
BM	Bazal membran
CuBr.....	Bakır bromür
DNA.....	Deoksiribonükleik asit
FGF-2.....	Fibroblast büyüme faktörü-2
GA	Glikolik asit
HQ.....	Hidrokinon
IL	İnterlökin
IPL.....	Intense pulsed light
LA	Laktik asit
L-DOPA.....	L-tirozini, L-3,4-dihidroksifenilalanine
LFQS.....	Düşük fluens Q-switched
MA.....	Mandelik asit
MASI.....	Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi
MC1-R	Melanokortin-1 reseptörleri
MelasQoL.....	Melazma yaşam kalitesi ölçeği
MITF	Mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü
mMASI.....	Modifiye Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi
MMP	Matris metalloproteinaz
MSH	Melanosit stimulan hormon
Nd: YAG	Neodimiyum katkılı itriyum alüminyum granat
NAFL	Ablatif olmayan fraksiyonel resurfacing lazerler
OKS	Oral Kontraseptif

PDL.....	Pulse dye lazer
PLE.....	Polypodium leucomotos özü
RF.....	Radyofrekans
RNA.....	Ribonükleik asit
SCF.....	Kök hücre faktörü
SPF.....	Sun protection faktör
TA.....	Traneksamik Asit
TCA	...Trikloroasteik asit
TCC	HQ %4, tretinoın %0.05, fluosinolon asetonid %0.01
TGF-B.....	Transforming büyüme faktörü-B
TRP-1 ve TRP-2.....	Tirozinazla ilişkili proteinler 1 ve 2
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
UV	Ultraviyole
VAS.....	Visual analog skoru
VEGF.....	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VL	Görünür ışık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Sayfa

Şekil 2.1. mMASI skarlama parametreleri

14



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Fotosensitif ilaçlar listesi	16
Çizelge 2.2. Güneş koruyucu kullanım önerileri.....	19
Çizelge 2.3. Topikal tedaviler etki mekanizması	20
Çizelge 2.4. Kimyasal peelinglerin etki derinliklerine göre sınıflandırılması	29
Çizelge 2.5. Kimyasal peeling etki mekanizması.....	30
Çizelge 2.7. TCA uygulama sırasında frosting bulguları	36
Çizelge 4.1.1 Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik özellikleri	50
Çizelge 4.1.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların klinik özellikleri	51
Çizelge 4.1.3. Araştırmada değerlendirilen hastalardaki melazma tetikleyici faktörleri	52
Çizelge 4.1.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların eşlik eden komorbiditeleri	53
Çizelge 4.1.5. Araştırmada değerlendirilen hastaların geçmiş tedavi öyküsü ve çeşitleri	54
Çizelge 4.1.6. Hastaların Fitzpatrick deri tipi özellikleri.....	55
Çizelge 4.1.7. Araştırmada değerlendirilen melazma hastalarının muayene bulguları	56
Çizelge 4.2.1. Araştırmada değerlendirilen hastalarda mMASI skorlarının değişimi	56
Çizelge 4.2.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç mMASI skorları ile demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki	57
Çizelge 4.2.3. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç mMASI skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması	58
Çizelge 4.2.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu mMASI skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki	59
Çizelge 4.2.5. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu mMASI skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması	60

Çizelge 4.2.6. Araştırmada değerlendirilen hastaların mMASI skorlarındaki değişim (%) ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki.....	61
Çizelge 4.2.7. Araştırmada değerlendirilen hastaların mMASI skorlarındaki değişim (%) değerlerinin klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması	62
Çizelge 4.3.1 Araştırmada değerlendirilen hastaların Melazma yaşam kalitesi ölçeği (MELASQoL) değerlerinin değişimi	63
Çizelge 4.3.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç MELASQoL skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki	64
Çizelge 4.3.3. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç MELASQoL skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması	65
Çizelge 4.3.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu MELASQoL skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki.....	66
Çizelge 4.3.5. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu MELASQoL skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.3.6. MELASQoL skorlarındaki değişimde etkili olan faktörlerin etkilerinin incelenmesi.....	68
Çizelge 4.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların peeling uygulamalarında karşılaşılan yan etkileri	69
Çizelge 4.5.1 Hastaların seans sonrasında visual analog skorları (VAS).....	71
Çizelge 4.5.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların seanslar arası yan etki profili ve VAS değişimi	72

1.GİRİŞ

Melazma, büyük psikososyal endişe oluşturan dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kazanılmış hiperpigmentasyonla karakterize bir hastalıktır (1). Fitzpatrick deri tipleri 4- 6 olan koyu tenli kadınlarda (tipik olarak Asyalı veya Hispanik kadınlarda) sıktır (2).

Derinin güneşe maruz kalan bölgelerinde, özellikle yüzde, ön kolda ve presternal alanda asimetrik, düzensiz, retiküler açık kahverengi, gri maküllerle karakterizedir (3). Ultraviyole (UV), gebelik, endokrin disfonksiyonlar, hormonal tedaviler ve genetik yatkınlık gibi diğer katkıda bulunan faktörlerle birlikte melazma gelişimi son derece multifaktöryeldir.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda melazma prevalansının %1 ve daha yüksek riskli popülasyonlarda %9-50 olduğunu göstermektedir (5). Bu geniş aralıklar, daha koyu cilt tipleri, farklı etnik kökenler ve çeşitli coğrafi konumlardaki farklı UV maruziyet seviyeleri arasındaki farklılıklara sekonderdir. Bu nedenle, tüm popülasyondaki gerçek prevalans bilinmemektedir (2).

Çalışmalar, melazmanın kadınlarda daha sık olduğunu göstermiştir (6). Genel olarak kabul edilen kadın-erkek oranı 9:1 dir. Melazmanın patogenezinde, başlangıçta sadece melanositlerin rol oynadığı düşünülmese de daha karmaşık yollar rol oynar. Son on yılda yayınlanan hem epidemiyolojik hem de patofizyolojik veriler, melazmanın bir fotoyaşlanma bozukluğu olduğu hipotezini destekleyen kanıtlar sağlamıştır. Bu yeni gelişen hipotezlerle hormonal etki daha az suçlanmaktadır (14).

Melazmanın kesin etiyolojik faktörleri bilinmemesine rağmen birçok tetikleyici etken saptanmıştır. Güneşe maruz kalma, gebelik, oral kontraseptiflerin ve diğer steroidlerin kullanımı, belirli gıda maddelerinin tüketimi, hormon replasman tedavisi, kozmetikler, fotosensitiviteyi arttıran ilaçlar en sık saptananlardır (4,13).

Klinik olarak yüzde simetrik retiküler desende kahverengi, gri renklerinde maküllerle karakterizedir. Alın, yanak, burun, üst dudak, çene gibi lokalizasyonlarda

görülür. Ekstrafasiyal alanlar olarak en sık ön kol, boyun, üst ekstremit ve presternal alan etkilenir. Yüz tutulumu üç tipe ayrılır.

1)Sentrofasiyal: Olguların %50-80'indeki ana klinik patern sentrofasiyaldır ve alın, burun, üst dudak, yanak ve çene tutulur.

2)Malar: 2. Sıklıkta tespit edilen tiptir ve malar bölgeye sınırlıdır.

3)Mandibuler: Yanakların mandibuler bölgesi etkilenir, en az görülen tiptir.

Genelde daha yaşlı şiddetli fotohasarı olan bireylerde daha sıktır

Wood ışığı muayenesi yapılarak melazma histolojik olarak üç tipe (epidermal, dermal ve mikst) ayrılabilir.

Melazma tedavisi multifaktöriyel etiyolojisi nedeniyle zordur. Tedavi prensipleri arasında; güneş ışığından korunma, melanosit aktivitesinin inhibisyonu, melanin sentezinin inhibisyonu, melanin granüllerinin bozulması ve melaninin uzaklaştırılmasıdır (2).

Melazmada tedavi modaliteleri üç kategoride incelenebilir. Birincil basamak tedaviler topikal tedavileri içerir. İkincil basamak tedaviler arasında kimyasal peelingler ve oral traneksamik asit yer almaktadır. Üçüncül basamak tedaviler, lazerler ve ışık tedavileri olup genelde topikal tedavilerin ve kimyasal peelinglerin yeterli iyileşme sağlayamadığı hastalar için uygundur.

Çalışmamızda Kasım 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimizde melazma endikasyonu için TCA (TMC-3TM action by aesthetical) peeling uygulanan hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri, tetikleyici faktörleri ve en temel olarak TCA (TMC-3TM action by aesthetical) peeling etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız literatüre melazma tedavisinde yeni kanıtlar sağlayacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Melazma, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen yaygın, kazanılmış bir hiperpigmentasyon bozukluğudur (1). Yoğun güneş ışığına maruz kalan coğrafyalarda Fitzpatrick deri tipi 4-6 arasındaki özellikle Hispanik ve Asya ırklarındaki bireylerde daha sık görülür (2).

Derinin güneşe maruz kalan bölgelerinde, özellikle yüzde, ön kolda ve presternal alanda asimetrik, düzensiz, retiküler açık kahverengi, gri maküllerle karakterizedir (3).

Melazma terimi Yunanca siyah anlamına gelen “melas” kelimesinden köken almıştır. Gebelikte ortaya çıkan melazma, kloazma (gebelik maskesi) olarak da tanımlanır. Chloazein kelimesinden türetilen “kloazma” terimi, Greek kökenli olup yeşilimsi rengi ifade ederken, melazma terimi yukarıda da belirtildiği gibi melas kelimesinden köken alıp siyah anlamına gelmektedir. Bundan dolayı bu hipermelanozis tablosu için kloazmadan çok melazma terimi daha doğru bir ifade olacaktır (4-6).

2.2. Epidemiyoloji

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda melazma prevalansının %1 ve daha yüksek riskli popülasyonlarda %9-50 olduğunu göstermektedir (7,8). Bu geniş aralıklar, daha koyu cilt tipleri, farklı etnik kökenler ve çeşitli coğrafi konumlardaki UV maruziyet seviyeleri arasındaki farklılıklara sekonderdir. Bu nedenle, tüm popülasyondaki gerçek prevalans bilinmemektedir (9).

Bununla birlikte, çalışmalar Doğu Asyalı (Japon, Koreli ve Çinli), Hintli, Pakistanlı, Orta Doğulu, Hispanik-Amerikalılar, Brezilyalılar ve Akdeniz-Afrikalı gibi daha pigmentli fenotiplere sahip ırklarda daha sık görüldüğünü vurgular (7,10).

Çalışmalar, melazmanın kadın baskınlığına sahip olduğunu göstermiştir. Genel olarak kabul edilen kadın-erkek oranı 9:1 dir. Bu oran farklı popülasyonlarda değişebilir. Brezilya'da 39:1'lik bir oran tespit edilirken, Hindistan'da bu oran 4:1

olarak saptanmıştır. Kadınlarda daha sık görüldüğünden erkeklerde yapılan melazma ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ancak klinik ve provoke edici etkenler açısından sonuçlar benzerdir (11,12,13)

Başlangıç yaşı ortalama 20 ile 30 arasındadır (12,16). Açık tenli bireylerde hastalığın başlangıcı daha erken bulunurken, koyu tenli bireylerde melazma genellikle geç başlar (17). Bir çalışma, mandibular melazmalı hastaların daha büyük bir başlangıç yaşına sahip olduğunu göstermiştir (18). Gebelikte melazma prevalansı % 15- 50 arasında değişkenlik göstermektedir. Tahran'da yapılan kesitsel bir çalışmada, hamile kadınlar arasında %15.8, Hindistan'da 2000 hamile kadından oluşan rastgele seçilmiş bir örnekleme %50.8 prevalans gözlenmiştir (8,19).

Melazmanın sıklığı güneşle temasın en fazla olduğu yaz aylarında artarken, güneş ışınlarının azaldığı kış aylarında ise azalır (20).

2.3. Patogenez

Melazmanın patogenezinde, başlangıçta sadece melanositlerin rol oynadığı düşünülmese de daha karmaşık yollar rol oynar. Son on yılda yayınlanan hem epidemiyolojik hem de patofizyolojik veriler, melazmanın bir fotoyaşlanma bozukluğu olduğu hipotezini destekleyen kanıtlar sağlamıştır. Bu yeni gelişen hipotezlerle hormonal etki daha az suçlanmaktadır (21). Ayrıca histolojik çalışmalar da melazmanın sadece melanositlerle sınırlı bir hastalık olmadığını göstermiştir. Melazmaya ilişkin bu histolojik çalışmalar taranınca, artan bir solar elastoz, dermal mast hücrelerinde ve vaskülarizasyonda artış, bazal membranda hasar varlığı tespit edilmiştir (5, 22-26). Sonuç olarak melazma kompleks heterojen bir hastalık olup etkin tedavi ve daha az nüks için patogenez iyi bilinmelidir.

2.3.1. Melanositler

Melazmanın en temel özelliği hiperaktif melanositler ve buna bağlı artan melanindir. Melanosit sayısında artış olup olmadığı hala tartışmalıdır (5,27).

UV radyasyona maruz kalan melanositler, melanozom adı verilen özel organeller aracılığıyla artan miktarlarda melanin üretir (21). Melanin sentezi, cilt

fototipini belirlemede, cilt homeostazını sağlamada ve zararlı UV radyasyondan korunmada önemli bir rol oynar. Melanin, tirozin aminoasidinden bir dizi enzimatik yolakla sentezlenir (28). Melanin, melanositlerde dağıldıktan sonra karmaşık bir süreçle komşu keratinositlere transfer edilir. Melanositler güneş ışığı ve çeşitli enflamatuvar koşullarda keratinositler, fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri tarafından salınan parakrin faktörlerden etkilenir, yani melanosit çevre hücreler ile kompleks bir ünite oluşturur. UV radyasyonunun, melanositler üzerinde melanosit stimulan hormon (MSH) reseptörlerinin (ayrıca melanokortin-1 reseptörleri (MC1-R) olarak da bilinir) up regülasyonuna yol açarak hormonların daha fazla bağlanmasına ve dolayısıyla daha fazla melanin üretimine izin verdiği de gösterilmiştir (29). Melanin sentezinin sağlandığı bu enzimatik yolakta rol oynayan regülatuar birçok sitokin ve molekül şu ana kadar tanımlanmış olup ileriki çalışmalarda da tanımlanmaya devam edecektir. Bunlardan bazıları mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü (MITF), p53 geni, hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü-1 alfa'dır.

Yüzün tamamı güneşe maruz kalsa da, melazma genellikle yanaklar, alın ve dudak üstü gibi sebase bezlerinden zengin belirli bölgelerde görülür (30). Sebase bezler, D vitamini sentezleme ve interlökin (IL)1 α , IL6, anjiyopoietin ve adipokin gibi farklı sitokinler ve büyüme faktörlerini salgılama yeteneğine sahiptir. Bir sebosit hücre dizisi ve insan melanositlerinin birlikte kültürlenmesinin melanogenezi indüklediği gözlenmiş, bu da sebosit tarafından üretilen faktörlerin bazılarının melanogenezde bir rolü olduğunu düşündürmüştür (31). Sebositler de α -MSH'nin kontrolü altındadır, bu da bu hücreler ve melanositler arasında başka bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir.

2.3.2. Solar elastoz ve Fotoyaşlanma

Solar elastoz, kronik güneşe maruz kalma veya foto yaşlanma sonucu dermiste anormal elastik doku birikimi anlamına gelir. Melazma hastalarının, etkilenen derisinde yüksek düzeyde solar elastoz olduğu bulunmuştur. Ek olarak,

histolojik analiz, melazma derisinin normal cilde kıyasla daha kalın ve daha kıvrımlı ve parçalanmış elastik liflere sahip olma eğiliminde olduğunu da göstermektedir (32).

UVB maruziyeti sonucu keratinositler, çeşitli büyüme faktörlerini, sitokinleri ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz dahil olmak üzere hormonları salgılatarak melanositi ve dolayısıyla melanin üretimini artırması için uyarabilir (29). UVB radyasyonu ayrıca keratinositler tarafından plazmin üretimini arttırır. Bu enzim, daha yüksek araşidonik asit ve alfa-MSH seviyelerine yol açar ve bu nedenle melanin sentez yolunu uyarır (33). Bu faktörlerin tümü, etkilenen cildin hiperpigmentasyonuna yol açar.

Ayrıca görünür ışığın bile özellikle koyu cilt tiplerinde (Fitzpatrick tip 4-6) opsin 3 sensörü ile etkileşerek melazma patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (21).

2.3.3. Mast Hücreleri ve Neovaskülarizasyon

Mast hücrelerinin sayısı, melazma derisinde, etkilenmemiş deriden daha yüksektir (34). UV maruziyeti, bu mast hücrelerinden histamin salınımını tetikleyerek melasma patogenezinde rol oynar (35). H2 reseptörüne histamin bağlanması, tirozinaz yolunu aktive eder ve melanogenezi indükler. Bu bulgu, UV radyasyonundaki inflamatuvar süreç ile bunu takip eden hiperpigmentasyon arasındaki bağlantıyı aydınlatmaya yardımcı olabilir (36). Genel olarak, mast hücreleri, kronik UV ışınlarının neden olduğu fotoyaşlanmada kilit bir role sahiptir (30).

Ayrıca UV radyasyonu, matris metalloproteinaz (MMP) öncüllerini aktive eden triptaz üretimini de arttırır. Bu MMP'lar daha sonra tip IV kollajeni parçalamaya ve bazal membrana zarar vermeye başlar. Bunlara ek olarak doğrudan mast hücreleri tarafından salınan granzim B, hücre dışı matrise zarar verir.

Son olarak mast hücreleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve transforming büyüme faktörü-B (TGF-B) gibi proteinleri salgılayarak melazmada öne çıkan diğer bir klinik bulgu olan hipervaskülarizasyonu indükler. Bu anjiyojenik faktörler, etkilenen derideki

damarların boyutunu, yoğunluğunu ve dilatasyonunu etkiler ve melazma tedavisinde başka bir terapötik hedef sunar (32).

2.3.4. Bazal Membran Hasarı

Bazal membran anormallikleri melazma patolojisinde anahtar rol oynar. Yukarıda açıklandığı gibi, UV hasarı, bazal membranda tip IV ve VI kollajeni parçalamak için MMP2 ve MMP9' u aktive eder (32). Sonuç olarak bazal membranda hasar meydana gelir. Böylelikle melanositlerin ve melanin granüllerinin dermise doğru hareket etmesine neden olur ve bu da melazmanın kalıcı ve tekrarlayan doğasına katkıda bulunur. Bu nedenle, lazerlerin neden olduğu travma veya bazal membrana daha da hasar veren herhangi bir tedavi hastalığı kötüleştirebilir. Tedavide bazal membran rejenerasyonunun hedef alınması melazma nüksünü engelleyebilir (32).

2.3.5. Dermal İnflamasyon

Uzun süreli UV radyasyonu dermal inflamasyona neden olur ve fibroblastları aktive eder. Bu hücreler daha sonra, melanogenezi indükleyebilen kök hücre faktörünü (SCF) salgılar (37). Benzer şekilde, c-kit olarak da bilinen kök hücre büyüme faktörü reseptörü seviyeleri de melazma lezyonlarında artar. c-kit SCF'ye bağlandığında, melanogenezden sorumlu tirozin kinaz yolunu aktive eder (38). Dermal inflamasyon ayrıca COX-2 ve prostaglandin seviyelerini de artırır, bunlar da melanositleri uyarır (39).

2.3.6. Hormonal Etki

Melazmanın post-pubertal, hamile ve oral kontraseptif (OKS) kullanan hastalarda daha sık görülmesi östrojen ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, melazma lezyonlarında dermiste progesteron reseptörlerinde, epidermiste östrojen reseptöründe artış olduğunu göstermiştir (40,41). Östrojenin melanositler ve keratinositler üzerindeki reseptörlerine bağlanması, melanin üretimini indüklemek için tirozinaz ve

MITF yollarını aktive edebilir (42). Östrojenin rolü melazma tedavisi için benzersiz bir hedef sunar.

2.4. Etiyoloji

Melazmanın kesin etiyolojik faktörleri bilinmemesine rağmen birçok tetikleyici etken saptanmıştır. Güneşe maruz kalma, gebelik, OKS ve diğer steroidlerin kullanımı, belirli gıda maddelerinin tüketimi, hepatopatiler, hormon replasman tedavisi, ilaç kullanımı, kozmetikler, fotosensiviteyi arttıran ilaçlar en sık saptananlardır (4,16,40). Bu da melazma gelişiminin birçok faktörden etkilendiğini, çevresel ve hormonal etkilerin duyarlı genetik substrat ile etkileşimine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

2.4.1. Ultraviyole (UV)

UV ışığı, muhtemelen melanositler ve sitokin üretimi üzerindeki etkileri nedeniyle melazma için yaygın olarak bildirilen bir başlatıcı veya alevlendirici faktördür. Melazma güneşe maruz kalan bölgelerde meydana gelir ve birçok hasta güneşe maruz kalma ile melazmanın şiddetinin arttığını bildirir (10).

UV radyasyonun melazmayı tetikleyen bir faktör olarak etkisi yıllardır bilinmesine rağmen, yaz mevsiminde güçlü UVB ve UVA koruması kullanıldığında bile çoğu hastada lezyonlarda kötüleşme olur. Görünür ışığın daha kısa dalga boylarının (mavi-mor ışık) yakın zamanda, melanositlerde opsin 3 adı verilen özel bir sensör aracılığıyla hiperpigmentasyona neden olduğu gösterilmiştir (43,44). Ayrıca, görünür ışık derinin derinliklerine dermise ve deri eklerine kadar girer ve bu nedenle UVA1 radyasyonu ile birlikte dermis bileşenini potansiyel olarak etkileyebilir ve melazma lezyonlarının kronikleşmesine katkı sağlar (21). Tedavide UVB'ye odaklanıp UVA ve görünür ışığın ihmal edilmesi nükse neden olacaktır. Bu görünür ışığın etkileri demir oksit içeren güneş kremlerinin kullanılması ile engellenebilir (45).

2.4.2. Genetik ve irksal faktörler

Melazmanın çeşitli ırklarda daha sık görülmesi genetik faktörleri akla getirmiştir, fakat spesifik bir Mendelyen paterni tanımlanmamıştır. Dünya genelinde dokuz merkezde 324 hastayı kapsayan bir çalışmada, melazmalı bireylerin %48'inin ailesinde en az bir akrabada melazma olduğu saptanmış (46). Brezilya'da (16), %56 iken tersine, Hindistan %33 ve Singapur'da %10 gibi daha düşük aile öyküsü saptandı, bu da hastalığın gelişimi için tek başına genetik altyapının yeterli olmadığını gösterdi (12).

2010'da Güney Kore çalışmasında melazmalı hastalarda H19 geninin ekspresyonunda azalma (melanogenezin artmasına neden olur) saptanmıştır. H19 harici de çok sayıda genetik değişiklikler tespit edilmiştir (47). WIF1, SFRP2 ve Wnt yolu gibi modülatör genler de bunlara örnektir (48).

2.4.3. Endokrinopatiler

Etiyopatogeneizde üzerinde durulan bir diğer önemli faktör hormonlardır. Pek çok hasta gebelik veya OKS kullanımı ile şikayetlerinin başladığını veya alevlendiğini belirtmektedir (10). Melazmanın, erkeklere oranla, kadınlarda daha sık görülmesi, gebelik dönemi gibi östrojen ve progesteronun arttığı zamanalarda daha belirgin olması, prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi alan erkeklerde ve hormon salgılayan over tümörü olan kadınlarda melazma gelişimi hormonal faktörlerin melazmada rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (49).

Kan hormon seviyeleri ve melazma gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılan bir çalışmada gebelik öyküsü olmayan melazmalı kadınlarda, kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek serum LH ve daha düşük östradiol seviyeleri bulunmuş ancak beta-MSH, ACTH, FSH, progesteron, prolaktin, TSH ve kortizol düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (10,50). Sonuç olarak hormonal değişiklikler ile melazma lezyonlarının ortaya çıktığı bilinse de patogeneizindeki rolü çelişkilidir.

2.4.4. Over kaynaklı hormonlar

Östrojenlerin deride çok sayıda etkisi vardır. Deri kalınlığını ve nemini etkileyerek deri yaşlanmasını engellemesi gibi koruyucu etkisinin aksine östrojen, melanosit aktivitesini artırarak pigmentasyonu indükler. Östrojenler etkilerini 2 reseptör üzerinden gösterir. (ER-alfa ve ER-beta). In vivo çalışmalar melazmalı deride ER'lerin farklı ekspresyona sahip olduğunu gösterdi. Sonuç olarak ER'lerin ifadesi, konumu ve doku tipine bağlı değişkenliği melazmanın gelişeceği vücut lokalizasyonunu belirleyebilir (41,51). Zira yüz derisinin, göğüs veya uyluktan çok daha yüksek konsantrasyonlarda ER ifade ettiği gösterilmiştir (52).

Pakistanlı 138 kadında yapılan bir başka çalışmada, kontrollere kıyasla melazmalı hastalarda hem foliküler hem de luteal fazlarda östradiol düzeylerinde önemli bir artış rapor edilmiştir (53).

Yüksek östrojen seviyelerinin melanositlerin aktivasyonuna yol açtığı varsayılırken, progesteronun epidermal melanositler üzerinde çelişkili etkileri vardır. Tamega Ade ve ark. (51), progesteronun melanogenezi uyardığını savunurken, Wiedemann ve ark. progesteronun melanosit proliferasyonunu azaltabileceğinden OKS içinde progesteron olmasının gerekliliğini savunmuştur.

2.4.5. Tiroid hormonları

Melazmanın otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkisi geçmiş çalışmalarda çoğu kez öne sürülmüştür. Ancak İran'da yapılan bir çalışmada, serum anti-tiroid peroksidaz antikörleri (anti-TPO), T3, T4 ve TSH (tiroid stimulan hormon) seviyeleri değerlendirildi ve melazma ile ilişkisi saptanmadı (54).

Özetle, melazmanın patogeneğinde hormonal bir bileşenin olduğuna dair bazı kanıtlar vardır, ancak muhtemelen farklı çalışma popülasyonlarının çeşitli genetik geçmişleri nedeniyle mevcut veriler çelişkilidir. Hormonların melazma üzerindeki etkilerine ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.4.6. Gebelik ve OKS

Gebelikte, özellikle üçüncü trimesterde, artan over, hipofiz ve plasenta kaynaklı çok sayıda hormon melanogenez için uyarandır. Melanosit uyarıcı hormon (MSH), östrojen ve progesterondaki yükselmeler de bu fazda pigmentasyon gelişiminde rol oynayabilecek faktörlerdir.

Dünya çapında dokuz farklı ülkede melazmalı 324 kadın üzerinde yapılan bir araştırma, melazma vakaların sadece %20'sinin gebelikte meydana geldiği ve yaklaşık %10'unun menopozdan sonra başladığını ortaya koydu (46). Melazma ve gebelik ilişkisi birçok farklı çalışmada farklı oranlarda tespit edilmiştir. Fakat ortak sonuç melazmanın gebelikte daha sık görüldüğüdür.

Birçok çalışma, OKS kullanımıyla melazmanın başladığını bildirmiştir. 1967'de Resnik tarafından 212 hasta üzerinde yapılan çalışmada %29 oranında melazma ile OKS arasında direk ilişki saptanmıştır (55). Ortonne ve arkadaşlarının daha yakın tarihli çalışmasında, çeşitli ülkelerde dermatoloji kliniklerinde melazma tedavisi gören 324 kadından %25'i melazmanın OKS kullanımıyla başladığını bildirdi (46).

Ailesinde melazma öyküsü olmayan hastalarda bu oranlar daha yüksekti. Hormonlar ve melazma arasındaki kesin bağlantı henüz net olarak tanımlanmamakla birlikte, OKS alırken melazma gelişen hastaların ilacı bırakmaları ve mümkünse bu tür ilaçları gelecekte kullanmaktan kaçınmaları önerilir.

2.4.7. İlaçlar ve Kozmetikler

Kozmetik ürün veya ilaç kullanımı da melazma için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Aynı şekilde arsenik, demir, bakır, bizmut, gümüş, altın gibi çok çeşitli kimyasallar; ve antimalaryaller, tetrasiklinler, antikonvülsanlar, amiodaron, sülfonilüre gibi ilaçlar, deride birikerek veya melanogenezi uyarak derinin hiperpigmentasyonuna neden olabilir.

2.5. Klinik

Klinik olarak yüzde simetrik retiküler desende kahvrenge -gri renklerde maküllerle karakterizedir. Alın, yanak, burun, üst dudak, çene gibi lokalizasyonlarda görülür. Ekstrafasiyal alanlar olarak en sık ön kol, boyun, üst ekstremité ve presternal alan etkilenir. Yüz tutulumu üç tipe ayrılır:

1) Sentrofasiyal: Olguların %50-80'indeki ana klinik patern sentrofasiyaldır ve alın, burun, üst dudak, yanak ve çene tutulur.

2) Malar: 2. sıklıkta tespit edilen tiptir ve malar bölgeye sınırlıdır.

3) Mandibuler: Yanakların mandibuler bölgesi etkilenir, en az görülen tiptir. Genelde daha yaşlı, şiddetli fotohasarı olan bireylere daha sıktır. Bazı yazarlar tarafından Civatte'nin bir poikiloderma şekli olduğunu kabul edilmektedir.

Wood lambası kullanarak (340 ila 400 nm) derideki pigmentasyonun seviyesini tahmin etmek mümkündür. Wood bakısına göre de 4'e ayrılmaktadır:

1) Epidermal tip: Normal ışıktá açık kahvrenge'dir, wood bakısında ise renk kontrastının arttığı yani karşıtlığın belirginleştığı saptanır. Histolojide melanin epidermisin bazal ve suprabazal tabakasında'dır.

2) Dermal tip: Genelde kül rengi gri-mavi tonlarındadır, wood bakısında renk kontrastında artış olmaz. Histolojide yüzeysel ve orta dermis perivasküler alanda melanin yüklü makrofajlar saptanır.

3) Mikst tip: Normal ışıktá koyu kahverengidir, wood ile bazı alanlarda renk kontrastının arttığı bazılarında değişmediğı saptanır. Melanin birikimi epidermis ve dermiste bulunur.

4) İndetermine (belirsiz) tip: Fitzpatrick 5-6 olan koyu tenli bireylerde olur, normal ışıktá kül grisi rengine görünürken wood ışığında yanıt belirsizdir. Histolojide dermiste melanin birikimi vardır (2).

Son yapılan çalışmalar wood ışığı ile yapılan bu ayrımın mümkün olmadığını göstermiştir. Zeng ve ark. 2020'de yaptıkları çalışmada pigmenté dermatozlar için invivo reflektan konfokal mikroskop ile değerlendirilmiş ve melazmada melanofajların heterojen dağılımının olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle tüm melazmaların karışık tipte kabul edilmesi daha uygun olacaktır (2).

Yüzdeki melazmanın şiddeti kolorimetri, meksametri ve MASI skoru (Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi) kullanılarak tahmin edilebilir. Kolorimetri, bir cilt bölgesinde standartlaştırılmış bir monokromatik ışık kaynağının refleksini nesnel ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçer ve nitelendirir. Meksametri, yüzey yansıma yoğunluklarını ölçmek için tek bir monokromatik kaynak kullanır. Kolorimetrik değerler sağlamaz, ancak yüzeyin eritem ve melanin indekslerini verir. Sonuçlar tekrarlanabilir (56).

2.6. Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi

Melazmanın ciddiyetinin ve tedavi sırasındaki değişikliklerin daha doğru bir şekilde ölçülmesini sağlamak için tasarlanan bir sonuç ölçüsü olan Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi (MASI) puanlama sistemi Kimbrough-Green ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (10). Melazma şiddetini değerlendirmek için en çok kullanılan araçtır.

MASI skoru 3 faktörün subjektif değerlendirmesiyle hesaplanır: tutulum alanı (A), karanlık (D) ve homojenlik (H). Tutulum alanı (A) 4'e ayrılır. Alın (f), sağ malar bölge (rm), sol malar bölge (lm) ve çene (c) toplam yüzün sırasıyla %30, %30, %30 ve %10'una karşılık gelir. Bu 4 alanın her birinde ilgili alana 0 ila 6 arasında sayısal bir değer verilir. (0 = tutulum yok; 1 = <%10; 2 = %10-%29; 3 = %30-%49; 4 = %50-%69; 5 = %70-89; ve 6 = %90-100) Karanlık ve homojenlik 0 ile 4 arasında derecelendirilir. (0 = yok; 1 = hafif; 2 = orta; 3 = belirgin; ve 4 = maksimum) MASI skoru, 4 yüz bölgesinin her biri için, karanlık ve homojenlik şiddet derecelendirmelerinin toplamının, tutulum alanı ile çarpılmasıyla hesaplanır. Skor aralığı 0 ila 48'dir. MASI skoru, melazma çalışmaları için en sık kullanılan ölçüm tekniğidir; bu indeksin doğrulama ve güvenilirliğini Pandya ve ark. araştırmıştır. MASI'nın mexameter ve bilgisayar destekli alan ölçümleri ile karşılaştırıldığında, puanlayıcılar içinde ve arasında iyi güvenilirlik ve geçerlilik gösterdiği saptanmıştır. Fakat özellikle homojenite ve çene bölgesi skorlarının hesaplanması değerlendiriciler tarafından en zor bileşenlerdi. Bu yüzden homojenitenin çıkarıldığı Modifiye MASI (mMASI) skoru kullanımı önerildi (41).

Modifiye MASI: 0,3A(f)D(f)

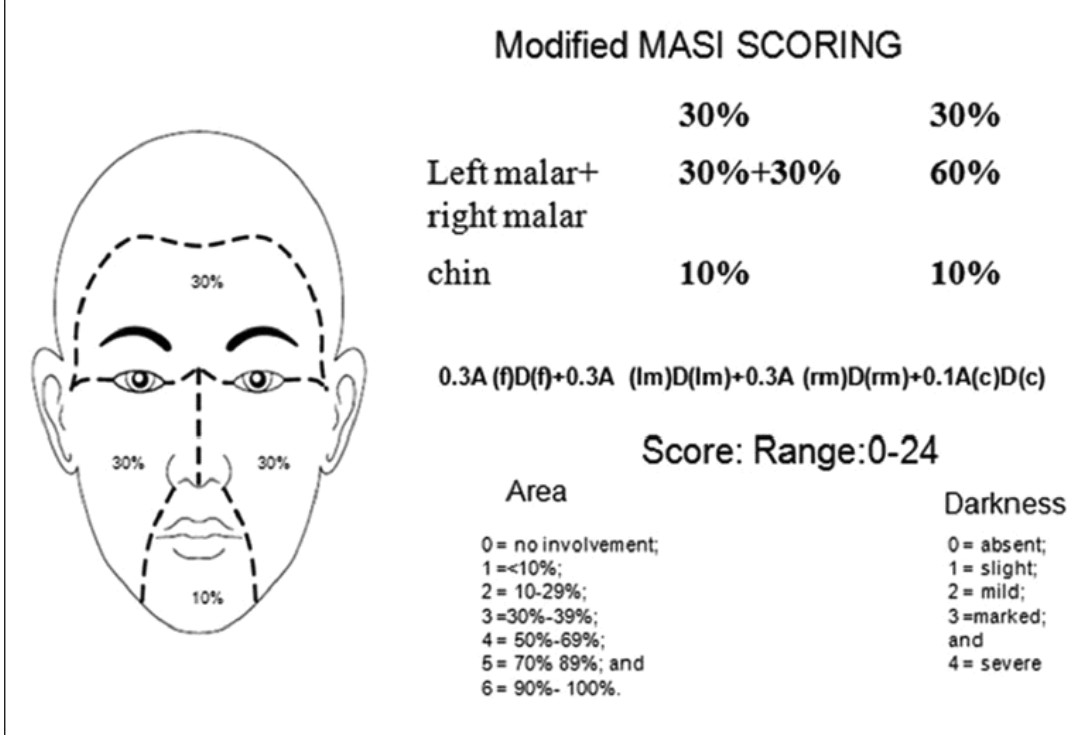
+ 0,3A(lm)D(lm)

+ 0,3A(rm)D(rm)

+ 0,1A(c)D(c)

Bu skora göre toplam puan aralığı 0-24'tür ve alan ve karanlık şu şekilde puanlanır: tutulum alanı: 0 = yok, 1 = < %10, 2 = %10-29, 3 = %30-49, 4 = %50-69, 5 = %70-89 ve 6 = %90-100; karanlık: 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=belirgin ve 4=şiddetli.

Pandya ve arkadaşlarının önerdiği mMASI skorlaması 2016'da yapılan bir çalışmada güvenilirlik ve geçerlilik açısından test edildi. Sonuç olarak MASI skoru ile karşılaştırıldığında mMASI skoru mükemmel güvenilirlik ve iyi geçerlilik gösterdi. MASI puanına göre öğrenmesi ve gerçekleştirmesi daha kolaydır ve hesaplama da daha basittir. Tutulum alanı ve pigmentasyonun koyuluğu melazma şiddetinin doğru ölçümü için yeterlidir (58).



Şekil 2.1. mMASI skarlama parametreleri

2.7. Histopatoloji

Melazma tanısı klinik ile rahatlıkla konabilmekte iken çalışmalarda histopatolojik değerlendirme sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca klinisyenler de nadiren biyopsi almaya ihtiyaç duymaktadır. Histopatolojik olarak melazmada; belirgin solar elastoz, tüm epidermal katmanlarda ve dermiste melanin miktarında önemli bir artış, melazmalı derideki keratinositler arasında artmış melanozomlar, dermal mast hücre sayısında artış, artmış vaskülarizasyon, bazal membranda (BM) vakuoler dejenerasyon, D-PAS boyama ile bozulmuş bazal membran ve bozulmuş BM nedeniyle dermise göç etmiş melanositler saptanır. Elektron mikroskopik incelemelerde lezyonlu derideki melanositlerde dendrit, mitokondri, kaba endoplazmik retikulum ve golgi aparatlarında belirgin artış gözlenmiştir; bu durum melanositlerin aktivitesinin fazla olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (10).

2.8. Tanı ve Ayırıcı tanı

Melazma tanısı için çoğunlukla klinisyenin muayenesi yeterli olmaktadır. Öykü, deri muayenesi, wood ışığı bakışı ve gerektiğinde dermoskopik muayene ile rutin klinikte tanı konur. Öyküde etiolojide rol oynayabilecek faktörler mutlaka sorgulanmalıdır. Örneğin başlangıç süresi, zamanı, gebelik, hormonal bozukluk, aile öyküsü, ilaç veya kozmetik kullanımı, vb.

Ayırıcı tanısında birçok hastalık yer almaktadır.

Postinflamatuvar hiperpigmentasyon: Enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, papüloskuamöz bozukluklar, ilaçlar, fototoksik erüpsiyonlar ve fiziksel ajanlara verilen reaksiyonlar, postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olabilir.

Fix ilaç erüpsiyonu: Lezyonlar keskin sınırlı ve özellikle pigmentli bireylerde daha koyu kahvrengi olur, ilaç alımı devam ederse eritemli inflamatuvar hadise devamlılık gösterebilir.

İlaç ilişkili fotosensivite: İlaçlar, hiperpigmentasyonun yaygın bir nedenidir. Potansiyel ilaçlar çizelge 2.1.' de listelenmiştir. İlaç kesildikten sonra yavaş yavaş düzelse de hiperpigmentasyon yıllarca devam edebilir (59).

Çizelge 2.1. Fotosensitif ilaçlar listesi

Minosiklin	Siklofosamid
Zidovudin	Amiodaron
Bleomisin	Klofazimin
Busulfan	Antimalaryaller
Klorpromazin	Prokarbazin
OKS	Fenasetin
Hidantoinler(fenitoin)	Doksorubisin

Addison hastalığı: Adrenal hormon yetersizliğine sekonder kutanöz bulguların olduğu sistemik bir hastalıktır. Işığa ve sürtünmeye maruz kalan, fleksural alanlarda, palmar ve plantar çizgilerde, mukozalarda daha sık olan yaygın hiperpigmentasyon vardır, bu bulgulara genel konstitüsyonel semptomlar eşlik eder.

Riehl melanozu: Yüz ve boyunda güneşe açık olan bölgelerde dermal makrofajlarda melanin pigmentinin izlendiği dermatozdur, kozmetik bileşenler veya çeşitli mesleklerde karşılaşılan yağlar gibi materyallere bağlı fotodermatitten kaynaklandığı düşünülür.

Naevus fusco-ceruleus zygomaticus (Hori nevus): Edinsel mavi-kahverengi benekli bir makül ile karakterize özel bir antitedir. Genellikle malar, periorbital, temporal ve frontal bölge etkilenir. Sklera, kornea, oküler kaslar, periosteum, oral, bukkal mukoza ve retrobulber yağ dokusu da etkilenebilir. Tek taraflıdır ve kadınlarda daha sıktır (60).

Periorbital hiperpigmentasyon: Periorbital ve göz kapaklarında hiperpigmentasyon koyu ten rengine sahip bireylerde sıktır (1).

Ekzojen okronozis: Hidrokinon uygulama bölgelerinde mavi-siyah konfluen hiperpigmentasyon ile karakterizedir (1).

Efelid ve solar lentigo: Genelde güneş gören alanlarda, herhangi bir yaşta olur. 1-20 mm, iyi sınırlı hiperpigmente makül ile prezentedir (1).

Akantozis nigrikans: Malar bölgede simetrik hiperpigmente plak şeklinde olur; aile öyküsü, diyabetes mellitus ve obezite eşlik edebilir (1).

2.9. Tedavi

Melazma için çeşitli tedavi yöntemleri mevcut olsa da standart bir tedavi protokolü yoktur ve hastalığın kronik ve tekrarlayıcı olması nedeniyle tedavisi güçtür. Koyu cilt tiplerinin (Fitzpatrick tip 4-6), artan postinflatuar hiperpigmentasyon riskinden dolayı tedavi edilmesi özellikle zordur. Tek başına etkili bir tedavi yoktur. Bu nedenle zorlu vakalarda kombinasyon tedavisi en iyi yaklaşımdır.

Yeni çalışmaların melazmanın kompleks bir hastalık olduğunu ortaya koyması ile tedavinin tek hedef noktası melanosit olmaktan çıkmış, bunun yerine fotohasarı tedavi etmeye yönelik birçok güncel modalite gündeme gelmiştir. Melazmanın epidermal, dermal veya mikst şeklinde klinik ayrımının mümkün olmadığını gösteren birçok çalışma sayesinde tüm melazmalarda dermal komponent olacağını kabul edip bu şekilde tedavi edilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Tedavi prensipleri arasında; güneş ışığından korunma, melanosit aktivitesinin inhibisyonu, melanin sentezinin inhibisyonu, melanin granüllerinin bozulması ve melaninin uzaklaştırılması yer alır.

Tedavinin amacı: hastalıktan etkilenen alanı azaltmak, kozmetik görünümü düzeltmek, iyileşme zamanını kısaltmak, rekürrensi önlemek ya da şiddetini azaltmakken, yan etkisi oldukça az güvenli bir tedavinin seçilmesi gereklidir. Genellikle uzun süreli bir tedavi periyodu gerektiği hastalara tedaviye başlamadan önce bildirilmelidir (10).

Tüm tedavilerde ortak nokta tetikleyici faktörlerden kaçınmak ve güneşten fiziksel veya kimyasal yolla korunmaktır.

2.9.1. Hasta eğitimi

Melazma tedavisinde hasta eğitimi anahtar role sahiptir. Klinisyenler hastaları melazma için risk faktörleri ve tetikleyiciler hakkında eğitmeli; UV, görünür ve hatta kızılötesi ışığa karşı koruma sağlayan geniş spektrumlu bir güneş koruyucunun günlük kullanımının ve nüks riskini en aza indirmek için idame tedavisinin düzenli kullanımının önemini ısrarla vurgulamalıdır.

2.9.2. Korunma

Hem UV hem de görünür spektrumdan gelen ışığın melazma patogeneğinde rol oynadığını kanıtlayan çok sayıda veri vardır.

Boukari ve arkadaşları melazmalı 40 hastada yürütülen prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, melazma nükslerini önlemede UV ve kısa dalga boylarındaki görünür ışığa (VL) karşı kombine koruma sağlayan güneş kreminin etkinliğini ortaya koydu. Bu çalışmada demir oksit içeren grupta MASI skoru daha düşük saptandı (45). Bu sonuç, Castanedo-Cazares ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada daha doğrulandı. Topikal hidrokinon (HQ) tedavisi verilen 68 melazmalı hasta, randomize kontrollü bir çalışmada 2 gruba ayrıldı. Bir gruba demir oksit içeren geniş spektrumlu UV korumalı güneş kremi, diğer gruba sadece UV korumalı güneş kremi verildi. Sonuçlarda demir oksit içerebilen güneş kremi kullanan grup daha fazla iyileşme gösterdi. Bu çalışma ayrıca güneş koruyucu kremlerin HQ'nun depigmentasyon etkinliğini arttırdığını da gösterdi (61).

Görünür ışığa en etkili güneş kremleri, %3'ün üzerindeki konsantrasyonlarda demir oksit içerir. Dikkat çekici bir şekilde, demir oksit, renkli güneş kremlerinde ve renkli topikal ürünlerde ve kozmetiklerde kullanılan başlıca pigmenttir (62,63).

Vázquez ve Sánchez tarafından yapılan bir başka çalışmada yine güneş koruyucu kremlerin sadece nüksü engellemekle kalmayıp mevcut tedavilerin etkinliğini de arttırdıkları saptandı (64).

Bütün literatür verilerine dayanarak belli bir güneş koruyucu kullanım protokolu önerilmesi mümkündür. Bu öneriler Çizelge 2.2.'de özetlenmiştir (64). Tüm melazma hastalarında tedavinin temel yapıtaşı güneş koruyucu kullanımıdır.

Çizelge 2.2. Güneş koruyucu kullanım önerileri

Öneri 1: Melazma hastası, UVA, UVB ve görünür ışığı (VL) kapsayan geniş spektrumlu güneş kremleri (en az 30 SPF ile) kullanmalı
Öneri 2: İnorganik güneş kremleri özellikle demir oksit içerenler olmak üzere tüm spektrumdan koruma sağladıkları için tercih edilmektedir. Ek olarak, bir kamuflaj etkisi de sağlarlar. Yüksek konsantrasyonlarda tek başına inorganik güneş kremi kozmetik olarak kabul edilebilir olmadığından, inorganik ve organik karışımı en iyisidir. Daha az görünür bir güneş kremi isteyen hastalara sadece organik güneş kremi reçete edilebilir.
Öneri 3: Güneş kremleri bol miktarda (çay kaşığı kuralı) ve gün boyunca tekrarlanarak (2-3 saatte bir) uygulanmalıdır. Hastalara evdeyken de güneş kremi kullanmaya devam etmeleri gerektiği vurgulanmalıdır, çünkü kızılötesi ışık da melazmayı ağırlaştırabilir.
Öneri 4: Güneş kremi seçiminde akne, rozasea veya derinin ek ihtiyaçları varsa göz önünde bulundurularak tercih edilebilir.

Güneş kremleri dışında fiziksel bariyer olarak geniş kenarlı şapka kullanımı, uzun kollu kıyafet tercih edilmesi, 10.00-15.00 saatlerinde gölgede kalınması, bilgisayarlara ekran koruyucu takılması ve renkli araba camlarıyla seyahat edilmesi önerilir.

2.9.3. Kamuflaj

Kozmetik kamuflaj ajanları hasta için önemli bir yardımcı tedavi olabilir. Bu amaçla birçok ürün bulunmaktadır. İrrite etmeyen ve pürüzsüz kapaticılık sağlayan, karıştırılması kolay formüller seçmek önemlidir. Bu ürünler kamuflaj harici fiziksel bariyer sağlayarak melazmanın nüks etmesini de azaltır.

2.9.4. Topikal tedaviler

Melazmada topikal tedaviler büyük ölçüde melanositlerdeki melanin pigmentinin üretiminde yer alan enzimatik süreçleri hedefler. Tirozinaz, melanin üretimi sürecinde L-tirozini, L-3,4-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüştüren hız sınırlayıcı enzimdir ve melazma için geliştirilmiş birçok ajan için ana hedeftir. Bakır, L-DOPA için gerekli bir kofaktördür. Tirozinaz enziminin aktif bölgesiyle etkileşime girer. Topikal tedaviler etki mekanizmalarına göre aşağıdaki çizelgede sıralanmıştır (1).

Çizelge 2.3. Topikal tedaviler etki mekanizması

Etki mekanizması	İlaçlar
1. Tirozinaz inhibisyonu	Hidrokinon Azeleik asit Arbutin ve deoksiarbutin Meyankökü ekstresi (licorice) Rusinol Resveratrol 4-hidroksi-anizol (Mequinol) 2,5dimetil-4-hidroksi3 (2H)-furanon N-asetil glukozamin Sisteamin
2. Keratinosit turnoverinin artırılması	Retinoidler Linoleik asit Liquiritin
3. Bakır ile etkileşim	Kojik asit Askorbik asit Sisteamin

4. Melanozom matürasyon inhibisyonu	Arbutin ve deoksiarbutin
5. Melanozom transferini azaltma	Retinoidler Soya tripsin inhibitörü Niasinamid
6. Plazmin inhibisyonu	Traneksamik asit
7. Proteaz aktive reseptör 2 (PAR-2)'nin baskılanması	Soya tripsin inhibitörü
8. Alfa MSH üretiminin baskılanması	Beta- Karoten
9. Melanositlerin membran yapısında nekroz	Hidrokinon
10. Melanosit ve peroksidaz inhibisyonu	Metimazol Sisteamin
11. Antiinflamatuvar	Niasinamid Kortikosteroid
12. Antioksidan	Askorbik asit

Hidrokinon (HQ)

Tirozinaz enzimini inhibe ederek DOPA'nın melanine dönüşümünü engelleyen bir hidroksifenoldir. Ayrıca melanositlerde deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe ederek melanozomların bozulmasına ve melanositlerin yıkımına da neden olur. Hidrokinon yapısal olarak fenol bileşeninden oluşması nedeniyle uzun süreli yüksek konsantrasyonlarda kullanımında kalıcı depigmentasyon meydana getirebilir. Yaygın olarak %2 ile %5 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılır (65,66).

HQ tarafından pigmentin azalması tedaviden 5-7 hafta sonra belirginleşir ve en az 3 ay ile 1 yıla kadar devam edilmesi önerilir (67). Moleküler yapısı gereği hidrokinon hızlı oksitlenir, tretinoin ile kombinasyonu oksidasyonunu azaltabilir.

MA SI (Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi) skorunun sonuç ölçüsü olarak kullanıldığı melazma tedavisinde hidrokinon etkinliğini araştıran en eski çalışmalardan biri olan Ennes ve arkadaşlarının 12 haftalık bir çalışmasında %4 hidrokinon plaseboyla karşılaştırıldı. Plasebo ile tedavi edilen grupta sadece %8 tam klinik yanıt olurken, hidrokinon grubunda hastaların %38'inde tam klinik yanıt ulaşıldı (68).

Vázquez ve Sánchez tarafından yürütölen çalışmada, hidrokinona güneş kremi eklenmesinin, tek başına hidrokinon kullanımına kıyasla melazmada daha fazla iyileşmeyle sonuçlandığı bulundu (69).

Alerjik kontakt dermatit, milyum oluşumu, tırnakta renk değışikliğı, postinflamatuar hiperpigmentasyon (PIH) ve çevre deride depigmentasyon, HQ'nun yan etkilerinden birkaçıdır. Uzun süreli kullanımın ardından eksojen okronozis bir başka yan etkisidir (2).

Hidrokinon ile ilgili endişelerden biri, hepatik metabolizmadan sonra benzen türevlerinin oluşmasıdır. Bu türevlerin kemik iliğı toksisitesine neden olduğu ve antiapoptotik bir etki gösterdiği öne sürölmektedir. Bununla birlikte, topikal olarak uygulanan hidrokinon, başlangıçta karaciğeri atlar ve böbrekler tarafından atılarak metabolize olur. Bu sayede topikal kullanımı ile benzen oluşmaz. Diğer bir endişe, potansiyel olarak toksik metabolitler nedeniyle renal adenom geliştirme riskidir, ancak topikal hidrokinonun renal toksisiteye sahip olduğu gösterilmemiştir. Ayrıca, 20. yüzyılın ortalarından beri kullanımda olmasına rağmen, topikal hidrokinon uygulaması sonucu insanlarda meydana gelen deri veya iç organ malignitelerine dair bugüne kadar herhangi bir rapor bulunmamaktadır (70,71).

Hidrokinonun gebe ve emziren hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Azeleik asit

Azeleik asit, DNA sentezini ve mitokondriyal enzimleri inhibe ederek melanositler üzerinde doğrudan sitotoksik etkileri indükleyen bir pigment giderici ajandır. Aynı zamanda zayıf tirozinaz inhibitörüdür. Azeleik asit etkisini hiperaktif ve anormal melanositler üzerinde seçici olarak gösterdiği için hidrokinonda görölen

lökoderma ve eksojen okronoz riski yer almaz (72). Normal pigmentli deri üzerinde minimum etkisi olur. Azeleik asit, krem olarak %15 ile %20 konsantrasyonda mevcuttur. 39 hastayı tedavi etmek için %20 azeleik asit bazlı bir krem 6 ay boyunca günde 2 defa kullanılmıştır. Pigmentasyonda ortalama %51.3 oranında azalma rapor edilmiştir (73). 155 hastada yapılan randomize, çift kör karşılaştırmalı bir çalışma, %20 azeleik asidin %2 HQ'dan daha üstün olduğunu bulmuştur (74).

329 melazma hastasında yapılan çift kör bir başka çalışmada %4 hidrokinon, %20 azeleik asit ile karşılaştırıldı. İki grup arasında doktor değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (75). Son olarak azeleik asitin, tretinoin ile kombinasyonu tek başına kullanımına göre daha etkili bulunmuştur (66).

Azeleik asit kullanımı sırasında hastalar tarafından deride yanma, karıncalanma, iğnelenme hissi, hafif kaşıntı, eritem ve pitriyaziform skuamlanma bildirilmiştir (2).

Azeleik asit gerektiğinde gebelerde kullanılabilecek birkaç topikal ajandan biridir.

Retinoidler

Melazma tedavisinde bir miktar başarı ile birkaç topikal retinoid kullanılmıştır. Etkisini, keratinosit döngüsünü uyararak, melanozom transferini azaltarak ve diğer aktif bileşenlerin daha fazla nüfuz etmesini sağlayarak gösterir.

Tretinoin, hiperpigmentasyon bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tirozinaz transkripsiyonunu inhibe ettiği, melanin sentezini engellediği, tirozinazla ilişkili proteinler 1 ve 2'yi (TRP-1 ve TRP-2) inhibe ettiği düşünülür ve UVB'ye maruz kaldıktan sonra tirozinaz ve TRP-1'in posttranskripsiyonel seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (76,77).

40 hafta boyunca melazmalı beyaz kadınlarda %0.1 tretinoinin, taşıyıcı krem ile karşılaştırıldı, tretinoin ile tedavi edilen hastaların %68'inde iyi ve çok iyi yanıt alındı (78).

Klinik olarak bir fayda görmek için gereken daha uzun tedavi süresi ve sık sık iritasyon oluşumu göz önüne alındığında, tretinoin melazmada monoterapi olarak çok yararlı olmayabilir.

Daha az iritasyon riskine sahip sentetik bir retinoid olan adapalen, melazma tedavisi için test edilmiştir. Hindistan’da yapılan bir çalışmada melazma tedavisinde %0.1 Adapalen, %0.05 tretinoin ile karşılaştırıldı ve 14 hafta sonra araştırmacılar, tretinoin ile tedavi edilen grupta Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi (MASI) skorlarında %37’lik bir azalma izlerken adapalen ile tedavi edilen grupta %41 azalma saptadı (79). Ayrıca, adapalen grubundaki hastalarda daha az yan etki gelişti ve ilacı daha iyi tolere ettiler. İyileşme derecesi orta düzeyde olmasına rağmen, adapalen, melazmanın uzun süreli tedavisinde kullanım için daha tolere edilebilir bir ajandır (10).

Retinoidlerde en sık görülen yan etkiler arasında eritem, kaşıntı, iritasyon ve deskuamasyon yer almaktadır.

Topikal steroidler

Kortikosteroidler, epidermal turnover ve melanositler üzerinde anti-metabolik etki göstererek pigmentasyonu azaltır. Ancak az sayıda çalışma, monoterapi olarak kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendirmiştir. İstenen etki oluşması için monoterapi olarak uzun süreli kullanım gerekliliği ve akneiform döküntü, telenjektazi, atrofi, hipertrikoz gibi yan etkileri nedeniyle melazmada monoterapi olarak kullanımı önerilmez (80).

Kombinasyon tedavisi

Hidrokinon, bir retinoid ve bir topikal steroid kombinasyonu, melazma tedavisinde oldukça etkili görünmektedir. Hiperpigmentasyon tedavisi için geliştirilen ilk kombinasyon tedavilerden biri, %5 hidrokinon, %0.1 tretinoin ve %0.1 deksametazondan oluşan Kligman-Willis formülüydü (81). Bu ilaç kombinasyonu sayesinde daha yüksek doz kullanım gerekliliği olmadan ve daha az iritasyonla etkin tedavi sağlanabilir. Günde iki kez kullanımla fayda görme süresi yaklaşık 3 haftaydı.

Bu kombinasyonunun etkinliğinin ardındaki teori, tretinoinin hidrokinonun oksidasyonunu önlemesi ve epidermal penetrasyonu iyileştirmesi, topikal steroid bileşeninin ise diğer iki bileşenden kaynaklanan irritasyonu azaltması ve hücrel metabolizmayı azaltarak melanin sentezini engellemesidir (82). Bu kombinasyon yıllar içerisinde moleküler yapıları ve konsantrasyonları değiştirilerek gün geçtikçe modifiye edilmiştir. Bu formülasyonda hem florlu hem de florlu olmayan steroidler kullanılmıştır. Araştırmalar florlu steroidlerin florlu olmayan steroidlerden daha etkili olduğunu gösterdi (10).

Arellano ve meslektaşları, TCC kullanarak idame tedavisinin etkinliğini test eden büyük, çok merkezli, randomize, araştırmacı-kör bir çalışma gerçekteştirdi. İlk 8 haftalık günlük kullanım periyodundan sonra denekler, 6 ay boyunca haftada iki kez TCC veya 1 ay boyunca haftada üç kez, ardından 1 ay boyunca haftada iki kez ve son ayda haftada 1 kez alacak şekilde (azaltma rejimi olan grup) randomize edildi. Haftada iki kez tedavi edilen grup, azaltma rejimi grubuna göre daha düşük bir nüks oranına sahipti (83).

Melazma, kalıcı bir pigmentasyon bozukluğudur ve ilk iyileşmeden sonra nüks yaygındır. Bu yüzden idame tedavi kullanımı nüks önlenmesinde yardımcı olacaktır.

Askorbik asit (C vitamini)

Askorbik asit bakır iyonlarını şelatlama yeteneği nedeniyle melazma için bildirilen başka bir tedavidir. Split-face, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada %5 L-askorbik asit ile %4 hidrokinon karşılaştırılmıştır. Hidrokinon ile tedavi edilen grupta daha fazla subjektif iyileşme kaydedilmesine rağmen, kolorimetrik analizde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (84).

Ne yazık ki askorbik asit oldukça kararsızdır, hızla oksitlenir ve monoterapi olarak iyi çalışmaz. Yüksek etkinlik, soya veya meyan özü ile birleştirerek elde edilebilir. Daha az cilt tahrişine neden olduğu için hidrokinonu tolere edemeyenlerde iyi bir seğıenektir (1).

Kojik asit

Kojik asit, bakır şelatlayarak tirozinazı inhibe eder. Bu ajanın kullanılmasında çelişkili sonuçlar kaydedilmiştir. Bir çalışma, %60 kojik asit + glikolik asit + hidrokinon ile yapılan tedavinin, sadece glikolik asit +hidrokinon içeren bir jel ile tedaviye kıyasla üstün bir fayda sağladığını tespit edilmiştir (85). Kojik asidin mutajenik etkisi, topikal bir duyarlandırıcı olduğu ve kontakt dermatit ile ilişkisi de unutulmamalıdır.

Licorice (meyan kökü ekstresi)

Licorice (etkin maddeler; liquiritin ve isoliquiritin ile) tirozinazı inhibe eder ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. 4 hafta boyunca günde iki kez liquiritin kremini taşıyıcı krem ile karşılaştıran split-face bir çalışmada tedavi edilen toplam 20 kadın, liquiritin kreminin daha üstün olduğuna karar vermiştir (86).

Arbutin/deoksiarbutin

Hidrokinon türevidir ve hem yaban mersini hem de kızcık yapraklarında bulunabilir. Deoksiarbutin, daha yüksek etkinlik ve stabiliteye sahip arbutinin sentetik türevidir. %3 arbutin ile tedavi cildi aydınlatabilir, ancak daha yüksek konsantrasyonlar hiperpigmentasyona neden olabilir. Prospektif, açık etiketli bir çalışmada, %4 nikotinamid, %3 arbutin, %1 bisabolol ve %0.05 retinaldehit içeren bir formülasyonun, MASI skorlarında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu bulundu (87).

Niasinamid

Nikotinamid olarak da bilinen niasinamid, anti-inflamatuar, antioksidan ve immünomodülatör özellikleri olan B3 vitamininin biyolojik aktif amididir. Niasinamidin pigment giderici etkisi klinik deneylerle doğrulanmıştır (88). Lentijinler ve melazma gibi yüzdeki hiperpigmentasyonlarda, 8 hafta boyunca günde iki kez %5 niasinamid formülasyonu ile tedavi edilen 18 kadın üzerinde yapılan çalışmada önemli ölçüde iyileşme elde edildi (89).

Topikal Traneksamik Asit (TXA)

Bir antifibrinolitik ajan olan topikal TXA ile tedavi, yakın zamanda melazma tedavisinde araştırılmıştır ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Topikal formülasyonlar, %2-5 kremler veya solüsyonlar ve intradermal enjeksiyonları (4-100 mg/mL) içerir.

Ebrahimi ve ark.'ı 12 hafta boyunca günde iki kez %3 topikal TXA'ya karşı %3 HQ + %0.01 deksametazon ile randomize, split-face bir çalışma gerçekleştirdi (90). MASI'deki iyileşme topikal TXA grubunda daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Banihashemi ve ark.'ı %5 lipozomal TXA ile %4 HQ kremine karşılaştıran bir çalışma yaptı, yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteremedi (91).

TXA ayrıca farklı konsantrasyonlar (4-100 mg/mL) ve tedavi protokolleri kullanılarak intradermal enjeksiyon olarak da test edilmiştir ve topikal HQ veya topikal TXA ile karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (92,93).

Soya

Proteaz aktive reseptör (PAR-2) inhibisyonu ile melanin birikimini azaltır. 68 hastada geniş spektrumlu güneş koruyucu ve soya içeren bir nemlendirici üzerinde yapılan çift kör bir çalışmada, 3 aylık kullanımdan sonra ince kırışıklıklarda ve pigment değişikliklerinde önemli iyileşmeler gösterildi (94).

Rusinol

Rusinol, rezorsinolden elde edilen, tirozinaz ve TRP-1'in doz bağımlı etki gösteren bir inhibitörüdür. Melazma tedavisinde etkinliğine yönelik yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör, split face çalışmada, deri tipi Fitzpatrick 3-5 arasında değişen 32 kadın hastada, yüzün bir yarısına % 0.3' lük rusinol losyon, diğer yarısına da sadece güneş koruyucu uygulanmıştır. Epidermal ve miks tipte melazma lezyonları olan hastalarda orta derecede bir etki elde edilmiştir (10,95).

Dioik asit

Dikarbosilik asit yapısında olan, deride beyazlatıcı etki gösteren bir maddedir. Tirozinaz transkripsiyonunu regüle eden nükleer peroksizom proliferatör-aktive edici reseptöre agonist gibi bağlanarak hücrel melanosentezi ve melanozom transferini inhibe ederek etki gösterir. Melazmada klinik etkinliğini göstermek için yapılan bir çalışmada, günde 2 kez kullanılan % 2'lik hidrokinon krem ile günde 2 kez sürülen % 1'lik dioik asit içeren kremin etkinlikleri

karşılaştırılmıştır. 96 melazmalı hastayı içeren bu çalışmada dioik asit hidrokinon kadar etkili bulunmuştur (96).

Metimazol

Metimazol oral bir antitiroid ajandır ancak topikal olarak kullanıldığında tiroid bezini etkilemeden cildi depigmente eder. Epidermal melazması olan iki hastada iyileşme saptanmıştır (97).

Melazma için alternatif tedaviler; pigment giderici bileşikleri içerebilen naturel ekstraktlar da melazmada test edilmiştir. 8 haftalık bir çalışmada Alvin ve ark. (98) bir antioksidan olan %75 dut özü (*morus alba*) yağının etkinliğini plasebo ile karşılaştırdı ve 8. haftada hem MASI skorunda hem de meksametre değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş oldu.

Altaei tarafından yapılan 4 haftalık bir çalışmada, güçlü antioksidan özelliklere sahip doğal bir polifenolik flavonoid olan silimarin'in Iraklı hastalarda melazma tedavisinde etkili olduğunu gösterdi. Silimarin ile tedavi edilen gruplardaki MASI skor düşüşleri, tedavinin ilk haftasından başlayarak, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ve silimarin ile tedavi edilen gruplarda %100 hasta memnuniyet oranı kaydedildi (99).

Orkide özü (topikal) güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Orkide özü, melazmalı 48 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %3 C vitamini kadar etkili bulunmuştur (100).

Kahve üzümü özü (topikal) antioksidan özelliklere sahiptir ve melazmalı 40 hasta üzerinde 6 haftalık bir çalışmada hiperpigmentasyonu ve fotohasarı önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (101,102).

2.9.5. Kimyasal peeling

Kimyasal peeling, derinin remodelingini ve stratum korneumun deskuamasyonu sağlamak için kimyasal bir maddenin cilde uygulanmasından oluşur. Bu uygulanan kimyasal madde bir dizi reaksiyonla deride iyileşme sağlar. Kısa ve çok hafif bir iyileşme döneminden sonra deri kalitesinde önemli bir iyileşme sağladıkları için en yaygın kullanılan kozmetik prosedürlerden biridir.

Kimyasal peelingler geleneksel olarak etki derinliklerine göre süperfisyal, orta ve derin olarak sınıflandırılır (Çizelge 2.4.). Ayrıca etki mekanizmaları etken maddelere göre de değişmektedir (Çizelge 2.5.) (103).

Çizelge 2.4. Kimyasal peelinglerin etki derinliklerine göre sınıflandırılması

Derinlik türü	Aktif madde
Süperfisyal	•α-hidroksi asitler: glikolik asit (şeker kamışından elde edilir), •laktik asit (sütten elde edilir), •malik asit (elmadan elde edilir), •sitrik asit (meyvelerden elde edilir), •tartarik asit (üzümden elde edilir). •mandelik asit ve benzilik asit (glikolik asitten türetilmiş) gibi daha yüksek moleküler ağırlığa sahip asitlerdir •β-hidroksi asitler: salisilik asit •Trikloroasetik asit %10-35 •Jessner solüsyonu •Tretinoin
Orta	• Trikloroasetik asit %35-50 • Piruvik asit %40-70
Derin	•Trikloroasetik asit >%50 • Fenol, %88

Çizelge 2.5. Kimyasal peeling etki mekanizması

Ajanlar	Etki mekanizması
Alfa hidroksi asitler	Düşük konsantrasyonlar (%5-10) korneoliz oluşturur Yüksek konsantrasyonlar (%50-%70) epidermolizise neden olur
Jessner solusyon	Korneoliz, diğer keratolitik ajanların etkisini artırır.
Trikloroasetik asit	Dermal ve epidermal proteinlerin koagülasyon nekrozu, keratolitik etki (deskuamasyon)
Fenol	Dermal ve epidermal proteinlerin koagülasyonu

Süperfisyal peeling bazal membranı etkilemeden epidermise reaksiyon gösterir. Epidermin bazal katmanlarından keratinosit yenilenmesini uyarır ve üst dermiste, yeni kollajen (tip I ve IV) ve elastik lifleri sentezleyen fibroblastları aktive ederek neokollajenezi uyaran reaktif bir inflamasyon oluştururlar. Çok süperfisyal terimi ise sadece stratum korneum etki eden ev tipi peelingler için kullanılır.

Orta peeling epidermisi ve papiller derminin tamamını etkiler ve üst retiküler dermise nüfuz edebilir. Bu durumda, cilt yenilenmesi (yeni epidermis katmanları, kollajen ve elastik liflerin sentezi) foliküler epitel hücrelerinden meydana gelir.

Son olarak, derin peeling epidermisi ortadan kaldırır ve orta retiküler dermise nüfuz eder. Bu peelinglerin çoğu, klinik olarak frosting olarak gözlemlenen protein koagülasyonuna neden olur. Bu durumlarda, foliküler epitel hücrelerinden; epidermal rejenerasyon, kollajen ve elastin sentezi peeling yapıldıktan sonra yıllarca devam eder.

Kimyasal peeling tedavisi melazma haricinde efelidler, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, fotoyaşlanma, periorbital pigmentasyon, akne vulgaris, rozasea ve skarlar gibi birçok endikasyonda da kullanılmaktadır (103).

Kimyasal peeling ürünleri birçok benzer yan etkiye sahip olabilirken bazı şiddetli adverse olaylar derin peelinglerde daha sıktır. Genel olarak yan etkiler Çizelge 2.6.' da gösterilmiştir.

Çizelge 2.6. Kimyasal peeling uygulamalarında yan etkiler

Anında oluşan:	Persistan eritem, ödem Pruritus, irritasyon, yanma hissi, ağrı
Geç:	Hiper/hipo/depigmentasyon Demarkasyon hattı Vezikül, bül, krut Milyum Akneiform erüpsiyon Herpetik/ bakteriyel enfeksiyonlar
Orta ve derin derinlikte olanlarda:	Atrofik skar Kardiyak aritmi (fenol) Larinks ödemi Toksik şok sendromu

Uygun hasta seçimi yan etkileri azaltmayı sağlayabilmektedir. Tıbbi öykü ve dermatolojik muayene, doğru hasta seçimini sağlamaya yardımcı olacaktır. Cilt hazırlığı, daha homojen bir etki ve dolayısıyla daha öngörülebilir bir sonuç elde edilmesine katkıda bulunan önemli bir adımdır. Cilt hazırlığında prepeel ürünler belli süre ve konstrasyonlarda kullanılırken çok sayıda prepeel ürün vardır. Ör: %4 hidrokinon, retinoidler, glikolik asit, kojik asit gibi.

Kullanılan asidin türü, taşıyıcısı, konsantrasyonu, katman sayısı ve temas süresi, peelingin etki derinliğini ve olası komplikasyonları belirleyen faktörlerden bazılarıdır.

Çoğu yayın peeling öncesi kullanılan ajanların bileşenlerine karşı herhangi bir aşırı duyarlılık varlığını tespit etmek için bir postauriküler yama testi yapılmasını önermektedir.

2.9.5.1. Alfa hidroksi asitler (AHA)

AHA'lar meyvelerden türetilmiş bir grup organik asitlerdir ve faydaları uzun yıllardır bilinmektedir (104). AHA'lar korneosit kohezyonunu azaltarak ölü hücrelerin dökülmesine ve bazal hücre katmanında yeni hücre büyümesinin uyarılmasına yol açar. Daha yüksek konsantrasyonlarda epidermolize neden olurlar. Bunlara ek olarak antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye de sahiptirler.

Hacim başına moleküler boyutu küçük olan ürünler daha aktiftir ve deriye daha derinlemesine nüfuz eder. GA en küçük moleküler yapıya sahiptir, bunu laktik, pirüvik, malik, tartarik ve sitrik asit takip eder. AHA'lar nötralizasyonu gereken bir peeling grubudur ve koyu deri tipine sahip bireylerde bile düşük komplikasyon riskine sahiptir.

AHA'lar ile elde edilen sonuçlar esasen uygulama süresine bağlıdır.

Glikolik asit (GA)

GA, süperfisyal olmasına rağmen düşük moleküler ağırlığı, yüksek biyoyararlanımı, kolayca nötralize edilmesi, iyi penetrasyon özelliği ve post-peel komplikasyonları çok az olması sebebiyle en çok tercih edilen alfa hidroksiasittir. Genellikle %30-70 GA solüsyonu olarak kullanılır. Hassas ciltler için jel bazlı peelingler tercih edilse de, solüsyonlar daha yüksek serbest asit biyoyararlanımına sahiptir ve kozmetik sonuçlar için jel bazlı peelinglere göre daha sık tercih edilir (105).

Epidermal ve mikst tipteki melazmada etkiliyken, dermal tip genelde peelinglere dirençlidir. Sık kullanılan ajan olması nedeniyle çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Javaheri ve arkadaşları tarafından gebe olmayan 15 melazmalı hastada yapılan çalışmada aylık %50 GA peeling 3 seans yapılarak MASI skorları kullanılarak iyileşme oranları test edildi. Hastaların % 91'inde MASI skorlarında azalma saptandı (104).

GA uygulama: Peeling öncesi test uygulaması önerilir. Yüz, peelingin homojen dağılmasını sağlamak için sebumdan arındırılmalıdır. Bu yüzden alkol veya aseton ile temizlenmelidir. Hastada yoğun bir batma hissi, yoğun eritem ve frosting oluşuncaya kadar gazlı bez veya fırça ile art arda katmanlar uygulanır; Peeling bir seansta en fazla 3 kat uygulanır. Hastanın toleransına bağlı olarak ilk seansta 3-5 dk gibi kısa tutulup diğer seanslarda süre uzatılabilir. GA peelingleri bikarbonat solüsyonu ile nötralize edilir, bu solüsyon hasta kaşıntısının tüm bölgelerde rahatladığını tarif edene kadar uygulanır. GA peeling genelde 2-3 haftada bir tekrarlanır.

Laktik asit

Kolay temin edilebilen ve ucuz küçük moleküllü bir alfa hidroksi asittir. Epidermal melazmada 3 haftada bir %92 konsantrasyonlarda 10 dk sürecek şekilde 3 kat uygulandığında faydalı olduğu kanıtlanmıştır (106). Ayrıca, laktik asit, iyi bilinen bir peeling ajanı olan Jessner solüsyonu ile split-face bir çalışmada karşılaştırıldı ve altı ay sonraki bir takipte nüks olmaksızın her iki tarafta da benzer iyileşme görüldü (107).

Mandelik asit

Haftalık veya iki haftada bir %10-50 oranında uygulanan mandelik asit, melazmada kullanılan bir diğer peeling ajanıdır. Diğer ajanlara göre avantajı, anti-inflamatuvar etkisi, dolayısıyla daha az eritem ve diğer peelingler veya lazerler ile sinerjistik etki göstermesidir (104).

Piruvik asit

Piruvik asit, bir a-keto asittir, dermise hızlı nüfuz ederek bir dakikadan daha kısa sürede epidermoliz oluşturabildiğinden orta derinlikte etkiye sahiptir. Antimikrobiyal ve sebum düzenleyici özellikleri olup, kollajen ve elastik lif sentezini indükler. Yayılan buharları irritasyona neden olabilir (103).

2.9.5.2. Beta hidroksi asitler (BHA)

Salisilik asit (SA)

SA, melazma dışında birçok endikasyonda da kullanılan beta hidroksiasittir. Melazmada etkisi GA'dan biraz farklıdır. Lipid çözünürlüğü sayesinde daha iyi bir keratolitik etkiye ve daha pürüzsüz bir post-peel dokusuna sahiptir. Keratolitik etki, pigmentasyon değişikliklerinde görülen iyileşmeyi açıklar. Ek olarak, lipofilik yapısı ona pilosebace ünite için yüksek bir afinite göstermesini sağlar (103).

SA, anti-inflamatuardır ve bu nedenle, genellikle deride peeling ajanlarının kullanımını takip eden postinflamatuvar hiperpigmentasyonun engellenmesinde de faydası vardır. Ek olarak, Ahn ve Kim tarafından yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi deri üzerinde yaygın bir beyazlatma etkisi vardır (108).

Grimes, prepeel için %4 HQ ile tedavi edilen hastalarda %20 ve %30 oranında beş seans SA peeling uyguladı ve melazmalı 6 koyu tenli hastanın 4'ünde orta derece ile kayda değer iyileşme elde etti (109).

2.9.5.3. Fenol

Fenol, derin etkili bir kimyasal peelingtir. Dermise hızlı perkütan absorpsiyon ve yüksek penetrasyon gösterir. Bu ajan genellikle 3 ml %88 fenol ile 2 ml distile su, 8 damla septisol ve 3 damla kroton yağını birleştiren Baker-Gordon formülü kullanılarak uygulanır. Kroton yağı derin penetrasyondan sorumludur. Bu soyma çok ağrılıdır ve kardiyak aritmiler, böbrek ve karaciğer toksisitesi riski ile ilişkilidir; bu nedenle ameliyathanede sedasyon altında ve yaşamsal belirtilerin sürekli izlenmesi ile gerçekleştirilmelidir (103).

2.9.5.4. Trikloroasetik Asit (TCA)

TCA, üç hidrojen iyonunun klorlanmasıyla asetik asitten elde edilir. TCA, % 10-35 süperfisyal, % 35-50 orta derinlikte, % 50 ve üzeri derin kimyasal soyma işlemi için kullanılmaktadır. Bu ajanın özelliği, proteinlerin ve hücrelerin koagülasyon nekrozunu indükleyebilmesidir. Etki derinliği çeşitli faktörlere bağlıdır,

en önemlisi uygulanan katmanların sayısı iken ek olarak, deri tipi, prepeel deri hazırlığı, TCA konsantrasyonu, etkisini güçlendiren maddelerin varlığı (kroton yağı, Jessner solüsyonu), temas süresi ve uygulama esnasında uygulanan basınç yer almaktadır (110).

TCA farklı konstrasyonlarda, farklı derinliğe etki eder. Ne kadar derin penetrasyon olursa komplikasyon o kadar fazla olur. Koyu deri rengine sahip bireylerde daha fazla postinflamatuvar hiperpigmentasyon saptanır.

TCA, dermal ve epidermal proteinlerin koagülasyonu yoluyla reepitelizasyonu, dermal remodeling ve kozmetik iyileşmeyi indükler (111,112). Bu ajanın nötralize edilmesi gerekmez, çünkü kimyasal maddenin neden olduğu geri dönüşü olmayan protein koagülasyonu penetrasyonunu sınırlar ve ayrıca sistemik absorpsiyonunu engeller. Bu nötralizasyon kendini frosting olarak gösterir. TCA, fenolden farklı olarak homojen penetrasyon göstermez. TCA'nın görünürde bir sebep olmaksızın daha derine indiği homojen olmayan frosting odakları olur (113).

Yukarda da anlatıldığı gibi TCA ile elde edilen sonuçlar alfa-hidroksi asitlerin aksine uygulanan katmanların sayısına bağlıdır. Katlar ne kadar fazla olursa, soyulma o kadar derin olur; bu nedenle, %15'lik bir TCA'nın birden fazla katı, %35'lik TCA'nın bir katının sonuçlarını taklit edebilir (114).

Bu dilüe peeling konsantrasyonları; zamanla daha fazla kat uygulama avantajı sağlar, bu nedenle frosting gelişimi daha erken fark edilir ve istenen düzeyde iken peeling sonlandırılabilir (115).

TCA uygulama: TCA uygulamasından önce, ajanın homojen bir şekilde nüfuz etmesini sağlamak için cilt alkol veya aseton ile temizlenir ve yağdan arındırılır. Vazokonstriksiyon yapıp ajanın konsantrasyonunu etkileyecek topikal anestezik ürün kullanımından kaçınılması gereklidir. TCA, pamuklu çubuk veya gazlı bez kullanılarak istenen frosting elde edilene kadar kat kat uygulanır. Eritem ve frosting dağılımına göre peeling derinin hangi katmanında olduğunu tahmin etmek mümkündür (Çizelge 2.7). İstenilen frosting elde edildikten sonra yanma hissini gidermek için buharlaştırılmış su veya nemlendirici krem uygulanabilir.

Çizelge 2.7. TCA uygulama sırasında frosting bulguları

Eritem+benekli frosting	Epidermis
Daha yaygın frosting+benekli eritem	Papiller dermise ulaşıldı
Homojen frosting, eritem yok	Retiküler dermis etkilenmeye başlamıştır

Jessner solüsyonu, Bir AHA (LA) ile bir BHA (SA) ve bir fenol türevi olan resorsinolün kombinasyonudur. Resorsinole karşı alerjik kontakt dermatit olasılığı bu ürünün kullanımını sınırlayabilir. Safoury ve ark. tarafından melazma üzerinde yapılan bir çalışmada, %15 TCA ile modifiye Jessner's kombinasyonu sadece %15 TCA uygulaması ile karşılaştırılmış ve sonuçların kombinasyon peeling ile daha iyi olduğu bulunmuştur (116).

2.9.6. Sistemik tedaviler

Oral Traneksamik asit

Traneksamik Asit (TA), 30 yılı aşkın bir süredir antifibrinolitik ajan olarak kullanılan bir lizin analogu olan karboksilik asittir. Plazminojenin keratinositlere bağlanmasını önleyerek keratinositlerde UV kaynaklı plazmin aktivitesini inhibe eder. Plazmin inhibisyonuyla serbest araşidonik asit ve prostaglandin üretme yeteneği azalır ve sonuç olarak melanositlerde tirozinaz aktivitesi azalır. Hemostatik olarak TA günde 3 defa 1000 mg dozda reçete edilir, melazma tedavisinde günlük 500 mg ve 750 mg gibi dozlarda kullanılırken, (117) son güncel çalışmada TA dozu açısından günlük 500, 750, 1000 veya 1500 mg kullanımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (118).

Wu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, melazmalı 74 Çinli hasta, 6 ay boyunca günde iki kez 250 mg TA ile tedavi edildi. Sonuçlar %10.8'de mükemmel, %54'ünde iyi şeklindeydi (119).

Sık görülen yan etkiler gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, miyalji ve adet düzensizliğidir. Nadir görülen yan etkiler arasında miyokard enfarktüsü, anafilaksi, görme bozuklukları, derin ven trombozu ve pulmoner emboli yer alır (120). Bu

nedenle tedaviye başlamadan önce tromboembolizmin kişisel ve ailesel risk faktörleri için dikkatli bir tarama yapılmalıdır (121).

Polypodium leucomotos özü (PLE)

Tropikal Güney Amerika Polypodium leucotomos eğreltiotundan elde edilen PLE, psoriasis, atopik dermatit ve polimorf ışık erüpsiyonu gibi çeşitli dermatozlarda besin takviyesi olarak kullanılmıştır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, UV hasarından etkilenen hücre dışı matrisin yapısal bütünlüğünü korumaya çalıştığı öne sürülmüştür (122).

Martin ve ark. 18-50 yaşları arasındaki epidermal melazmalı 21 kadın hastayı 12 hafta boyunca günde iki kez oral PLE (480 mg) alan grubu plasebo ile karşılaştırdı. Çalışmanın sonunda, PLE ile tedavi edilen hastalarda ortalama MASI skorları önemli ölçüde azalırken plasebo grubunda azalma izlenmedi (123).

PLE'nin güvenliği ve tolere edilebilirliği, günlük 480 mg ile 1200 mg arasındaki dozajlarda incelenmiştir ve önemli bir yan etki bildirilmemiştir (122,124,125).

Karotenoid

Karotenoidler, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri nedeniyle son zamanlarda çok sayıda çalışmada incelenmiştir (126). Domates ve salça gibi meyve ve sebzeler, insan beslenmesindeki karotenoidlerin çoğunu sağlar. Yüksek konsantrasyonda yutulduğunda, karotenoidler deride birikir ve UV radyasyonu emebilir, böylelikle UV radyasyon hasarının neden olduğu reaktif oksijen türevleri temizlenir. Karotenoidler ayrıca hem UVB hem de UVA aralığında absorpsiyon spektrumlarına sahiptir ve melanositlerden melanin sentezinin bloklanmasını sağlar (127,128).

Randomize kontrollü bir çalışmada 800 mg karotenoid, plaseboyla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda MASI skorundaki düşüş tedavi grubunda daha fazla saptandı (129).

Glutasyon

Glutamat, sistein ve glisinden meydana gelen cilt beyazlatma amacıyla kullanılan tripeptittir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğine ek olarak tirozinaz inhibisyon etkisi de vardır. Sekiz hafta boyunca günde bir kez ağızdan alınan 500 mg glutasyon pastilinin etkileri otuz Filipinli kadında yapılan bir çalışmada değerlendirildi. Güneşe maruz kalan deride melanin indeksi, tüm değerlendirme zamanlarında başlangıca kıyasla önemli ölçüde ve istikrarlı bir şekilde azalma gösterdi (130).

2.9.7. Lazer ve ışık bazlı tedaviler

Topikal tedavi ve kimyasal peelinglere dirençli melazma hastaları hızlı bir iyileşme talebiyle gelirse alternatif bir üçüncü basamak tedavi olan lazer ve ışık bazlı tedaviler düşünülmelidir. Lazer tedavileri kimyasal peeling gibi melaninin uzaklaştırılmasında rol oynarken melanin sentez yollarına etkili değildir. Lazer ve ışık temelli tedavilerden önce hastaya postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve rebound melazma açısından bilgi verilmelidir. Bugüne kadar çok sayıda klinik deneyde farklı lazer tedavileri incelenmiş ve çok çeşitli etkinlik ve yan etkiler kanıtlanmıştır.

Bu modalitede 5 çeşit lazer ve ışık tedavisi yer alır. İntense pulse light (IPL), Q-switched lazerler, pikosaniye lazerler, ablatif olmayan fraksiyone resurfacing lazerler ve ablatif fraksiyone resurfacing lazerler yer alır (131).

Tüm modalitelerin ortak bir çalışma prensibi vardır. Hedef dokuda seçici fototermoliz yapar.

Lazer kaynağından yayılan belli bir ışık spektrumunun bir hücre veya doku tipi tarafından absorbe edilmesiyle başlar. Melazmada, hedef molekül (kromofor) melanindir. Absorbe edilen ışık sayesinde dokuda termal hasar meydana gelir. Sonuç olarak tüm lazerlerde ortak çalışma prensibi fototermolizdir. Bu lazerler melazma dışında dövme silme, solar lentijinler, café au lait lekeleri, kongenital dermal melanositoz gibi birçok dermatolojik ve kozmetik endikasyonlarda efektif olarak kullanılmaktadır.

Intense pulsed light (IPL)

IPL, 515 nm ile 1200 nm dalga boyu aralığında nonkoherent ışık yayan cihazdır. Işık kaynağı olarak bir flaş lambası kullanılır. Geniş bir dalga spektrumuna sahip olması sayesinde melanin ve hemoglobin gibi farklı kromoforları hedefleyebilir. Klinisyen, dalga boyu ve darbelerin sayısı, süresi ve gecikmesi gibi çeşitli parametreleri düzenleyerek kromoforun daha doğru bir şekilde hedeflenmesini sağlayabilir. Yine geniş dalga boyu aralığı sayesinde, derinin çeşitli seviyelerine nüfuz etmesine izin veren ve aynı anda hem epidermal hem de dermal melazmayı hedefleyen bir cihazdır. IPL'nin darbe süresi milisaniye aralığındadır ve gereğinden daha fazla termal difüzyon ve termal ilişkili postinflamatuvar pigmentasyon olasılığının azalmasını sağlar. IPL başlığının boyutu, çoğu lazer spot boyutundan daha büyüktür ve bu da geniş alanların hızlı tedavisine olanak tanır (131).

Wang ve arkadaşları, melazmalı 17 hastada IPL etkinliğini ölçmek için 16 hafta süren 4 seans IPL uygulanan randomize kontrollü bir çalışma yürüttüler. Melazma indeksi spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü ve 16 haftanın sonunda, IPL ve %4 hidrokinon ile tedavi edilen hasta grubunda melanin indeksindeki azalma sadece %4 hidrokinon tedavisi alan gruptan daha fazlaydı. Ne yazık ki IPL ile tedavi edilen hastaların %24.2'sinde tedaviden sonraki 24 hafta içinde melazmaları tekrarladı (132).

Goldman ve ark. IPL sonrası nükslerin azaltılmasının topikal tedavilerle kombinasyon ile mümkün olacağını gösterdi. Çalışmada TCC+IPL tek başına IPL'den daha etkili sonuç verdi (133). Benzer bulgular Figueriedo ve Transoso tarafından da rapor edilmiştir (134).

Li ve arkadaşları da IPL'in epidermal melazmada, mikst tipe göre daha etkili olduğunu vurgulamıştır. Sonuç olarak IPL topikal tedaviyle yanıt alınamayan melazmalı hastalarda orta düzeyde iyileşme sağlamaktadır. Fakat derideki tüm pigmentleri hedef aldığı için normal deriye hasar verebilmesinden dolayı IPL yapılacak hasta tercihi Fitzpatrick 1-3 aralığında olmalıdır (131).

Q-switched lazer

Q-switched lazerler, çok kısa darbe süreli yüksek yoğunluklu lazer ışınları üretir. Bir lazer darbesinin hızı, bir IPL darbesinin yaklaşık bir milyon katıdır. Melanini hedefleyen Q- switched lazerler, ruby (yakut) (694 nm), alexandrite (755 nm) ve neodimiyum katkılı itriyum alüminyum granat (Nd: YAG; 532 nm veya 1064 nm) dâhil olmak üzere birçok dalga boyunda mevcuttur.

Doğum lekeleri, solar lentijiler ve dövme silme endikasyonlarında kullanılan bu lazerlerin melazmada da etkili olacağı düşünülmüştür. Ne yazık ki bu beklentiyi karşılayamamış ve rebound hiperpigmentasyon bu tedavi açısından en büyük sıkıntı olmuştur. Taylor ve Anderson, Q-switched ruby lazeri dirençli melazma ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon hastalarında kullanmış ve fluens ne olursa olsun herhangi bir iyileşme görmediklerini bildirmiştir (135).

Düşük fluens Q-switched (LFQS) tedavi olarak adlandırılan yeni bir Q-switched lazer kullanım çeşidi giderek daha popüler hale gelmektedir. Lazerler aynı olmasına rağmen fluensi, pigmentli lezyonları tedavi etmek için geleneksel olarak kullanılanlardan daha düşüktür. Düşük akımlı tedaviler büyük ölçüde dermise daha derine nüfuz eden ve epidermisi nispeten korunmuş bırakan 1064 nm dalga boyunu kullanır. Bu yüzden geleneksel Q-switched lazere göre fototermolitik hasar daha azdır (131).

Wattanakrai ve arkadaşları tarafından 2010 yılında split face randomize bir çalışmada, Fitzpatrick deri tipleri 3 ile 5 olan 22 melazma hastasının yüzünün bir tarafa düşük fluens Q-switched Nd: YAG lazer + topikal %2 hidrokinon, diğer tarafına ise tek başına %2 hidrokinon uygulandı. Sonuçta lazer ile tedavi edilen tarafta mMASI skorunda belirgin iyileşme saptandı. Bununla birlikte, 22 hastadan üçünde lazerden sonra benekli hipopigmentasyon, sekiz hastada konfeti tipi hipopigmentasyon gelişti. Tedaviden üç ay sonra, dört hastada rebound hiperpigmentasyonu gelişti (136). Benzer nüks oranları Xi ve diğerleri tarafından da rapor edilmiştir (137).

Özetle, benign pigmentle lezyonları tedavi etmek için kullanılan Q-switched lazerler melazma tedavisinde etkili olmamıştır. Düşük fluens Q- switched lazer

tedavisi ve özellikle Nd: YAG, başlangıçta bazı vaatler göstermiştir, ancak kısa tedavi aralığı, birden fazla seans gerektirmesi ve son derece yüksek nüks oranlarına sahip olması nedeniyle efektif bulunmamıştır (131).

Ablatif olmayan fraksiyonel resurfacing lazerler (NAFL)

2004 yılında tanıtılan fraksiyonel resurfacing işlemi deride atlayarak seçici mikrotermal hasarlı sütunlar oluşturur. Oluşan bu hasar inflamasyon ve ardından rejenerasyonla tamir edilir. Fraksiyonel resurfacing, genel olarak ablatif ve ablatif olmayan fraksiyonel lazer şeklinde 2'ye ayrılır (138).

NAFL cihazları su içeren dokuları hedefler ve dermis içinde koagülatif hasarlı sütunlar oluşturur. Tedavi boyunca stratum korneum sağlamdır ve görünür bir yara oluşmaz. Tedaviden hemen sonra en sık görülen etki eritem ve ödemdir. 1440 nm, 1540 nm, 1550 nm ve 1927 nm dâhil olmak üzere dört NAFL dalga boyu kullanılır. 1550 nm dalga boyundaki NAFL, 2005 yılından beri melazma tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. 1550 nm lazerle yapılan ilk çalışmalarda, dirençli melazmalı 10 kadın hastadan altısının, 4-6 seans tedaviden sonra hekim değerlendirme skoruna göre %75 ile %100 klirensa sahip olduğu bildirildi (139). 1440 nm, 1540 nm ve 1550 nm'de NAFL ile eritem, ödem ve ağrı yaygındır, ancak bunlar tipik olarak 3 ila 10 gün süren kısa vadeli yan etkilerdir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon (PIH), klinik çalışmaların çoğunda bildirilen bir yan etkidir.

1927-nm NAFL lazeri ilk olarak 2009'da tanıtıldı ve öncelikle hiperpigmentasyon için süperfisyal resurfacing sağlamak için kullanıldı. Thulium fiber 1927-nm lazer, 1440-, 1540- ve 1550-nm lazerlere kıyasla su için yaklaşık 10 kat daha fazla emme katsayısına sahiptir.

Polder ve Bruce, 1927-nm NAFL'yi melazmalı 14 hastada 1 aylık aralıklarla 3-4 seans olacak şekilde kullandı. Hasta MASI skorlarında iyileşme, tedavi serisinin tamamlanmasından 1. 3. ve 6. aylarda devamlılık gösterdiği saptandı. Bu da 1927-NAFL lazerinin melazma hastalarının tedavisi için güvenli ve etkili olabileceğini düşündürmektedir (140). Genel olarak NAFL tedavisi, özellikle hastalar tedaviden önce ve sonra topikal bir anti-tirozinaz kremle tedaviye devam ettiklerinde, IPL ve Q-

switched lazer tedavilerine kıyasla daha kalıcı bir yanıt sunuyor gibi görünmektedir. Tüm NAFL tedavilerinde nüks olmasına rağmen, veriler nüksün 3 ay ile 6 ay arasında gerçekleştiğini, oysa IPL ve Q-switched lazer nüksünün 3 aydan önce ortaya çıktığını göstermektedir. 1927-nm NAFL'nin en uygun olduğu melazma tipi (epidermal veya dermal) henüz belirlenmemiş olsa da 1927-nm cihazlı NAFL, diğer tüm cihazlara kıyasla daha etkili tek tedavi yanıtı sunabilir. NAFL'nin yararı, yalnızca 1 ile 3 cilt tiplerinde kullanılması gereken IPL ve Q-switched lazerlere kıyasla Fitzpatrick cilt tipleri 3 ile 4 dâhil olmak üzere daha geniş bir cilt tiplerini tedavi etme yeteneğidir (131).

Ablatif fraksiyonel resurfacing lazer (AFL)

CO2 lazerleri ve Erbium: YAG lazerleri gibi ablatif fraksiyone resurfacing lazerleri (AFL), melazmalı hastaların tedavisinde kullanılmıştır (141). CO2 lazer, derideki su tarafından güçlü bir şekilde emilen 10.600 nm dalga boyu yayar. Penetrasyon derinliği melanin ve hemoglobinden bağımsız olarak su içeriğine bağlıdır. Fraksiyonel bir yaklaşım olması epidermal hasar miktarını azaltır ve bu nedenle daha az yan etki ve daha az dispigmentasyon olanağı sağlar. Fraksiyonel olmayan bir CO2 lazeri ile PIH riski daha yüksektir.

Fraksiyonel CO2 lazerlerle bugüne kadar birkaç deneme tamamlandı. Trelles ve ark. melazmalı 30 kadın hastayı üç tedavi grubuna ayırdı; topikal tedavi (Kligman formülü), CO2 ablatif fraksiyonel lazer ve her iki tedavinin bir kombinasyonu şeklinde. CO2 lazer ve uzun süreli topikal tedavi ile kombine tedavi uygulanan hastaların sonuçları, en büyük gelişmeyi gösterdi ve tedaviden sonraki 12 aya kadar tedavi faydalarını koruyabildi (142).

Er: YAG lazer enerjisinin (2940 nm) su tarafından kutanöz absorpsiyonu, karbondioksit lazerinkinden 10 kat daha verimlidir ve minimum termal hasarla daha fazla süperfisyal doku ablasyonuna izin verir. Melazmalı hastaları tedavi etmek için erbium: YAG kullanımına ilişkin çok az çalışma vardır. Manaloto ve Alster, erbium: YAG lazer kullanarak refrakter melazmalı 10 kadın hastayı tedavi etti. Tedaviden hemen sonra melazmada belirgin bir iyileşme oldu. Bununla birlikte, işlem

sonrasında 5 gün boyunca oral kortikosteroid tedavisi alınmasına rağmen 3 ile 6 hafta arasında, tüm hastalarda PIH gelişti (143).

Pikosaniye lazerler

Lazer teknolojilerinin ilerlemesiyle fototermal hasardan daha ziyade fotoakustik hasar oluşturup PIH gelişimini minime indirmeyi hedefleyen pikosaniye lazerler tanıtıldı. Pikosaniye lazerler şu anda 532 nm, 755 nm ve 1064 nm lazer çıkışlarıyla mevcuttur. Ancak şimdiye kadar, melazmalı hastalarda etkinlikleri hakkında pek fazla veri yayınlanmamıştır (131).

Diğer lazer tedavileri

Diğer lazer tedavisi türleri arasında, melazmanın vasküler bileşenini hedef olarak çalıştığı düşünülen pulse dye lazer (PDL; 585 nm) ve bakır bromür (CuBr; 511-578 nm) lazerleri bulunur. Passeron ve meslektaşları günde bir kez TCC (HQ %4, tretinoin %0.05, fluosinolon asetonid %0.01) + PDL (üç seans, 3 haftalık aralıklarla) kullanımını, tek başına TCC kullanımıyla karşılaştırdı ve 13. ve 21. haftalarda kombine tarafta MASI'da bir düşüş rapor edildi (25).

Radyofrekans (RF) cihazları, sıkılaştırma ve gençleştirmedeki etkinlikleri, yüksek güvenlik profili ve tedavi sonrası minimum iyileşme süresi nedeniyle son birkaç yılda çok daha popüler hale geldi. RF cihazları, doku ile temas ettiğinde kolajen üretimini uyaran ısı enerjisi oluşturan bir elektrik akımı yaratır. Ayrıca, RF teknolojisi pigmentten bağımsızdır; bu nedenle, tüm deri tiplerindeki hastalarda kullanımı güvenli ve hiperpigmentasyon riski düşüktür. Bir çalışmada, 50 hasta monopolar RF+ %1 kojik asit ile 6 hafta boyunca haftalık tedavi edildi. Hastalar tedavi öncesi, 1. ay ve 6. aylarda değerlendirildi. MASI skorundaki iyileşmenin 6. ayda devam ettiği gözlemlendi (144).

2.9.8. Melazma ve yaşam kalitesi

Melazma lokalizasyonu, görünümü nedeniyle hastaların sosyal yaşamlarını, duygularını ve boş zamanlarını etkileyen yıkıcı bir hastalıktır. Klinik değerlendirme

tek başına hastanın yaşadığı duyguları tanımlamak için yeterli değildir. Anketler, hastanın duygularını ve hastalığın yaşamın farklı yönleri üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için faydalıdır.

Melazma yaşam kalitesi ölçeği (MelasQoL), Balkrishnan tarafından 2003 yılında geliştirilmiş ve doğrulanmış yeni bir QoL anketidir (145). Birden 7'ye kadar puanlanan 10 sorudan oluşur ve daha yüksek indeksler daha kötü QoL'yi gösterir. İlk olarak ingilizce olan bu ölçek zamanla farklı dillere çevirilmiştir. En son olarak Doğramacı ve ark. tarafından türkçeye çevrilmiştir (146).

MELASQoL -Türkçe

Aşağıdaki sorulara 1-7 arasında puan verilmesi istenir; 1 (hiçbir zaman), 7 (her zaman) anlamına gelmektedir.

1. Cildinizin görünümünden dolayı rahatsız mısınız?
2. Cildinizin durumundan dolayı endişelendiniz mi?
3. Cildinizin durumundan dolayı utandınız mı?
4. Cilt durumunuzdan dolayı kendinizi hüznü ve kederli hissettiniz mi?
5. Cilt durumunuz ailenizle, arkadaşlarınızla ve komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi etkiledi mi?
6. Cilt durumunuz insanlarla birlikte olma isteğinizi etkiledi mi?
7. Cilt durumunuz insanlara ilgi göstermenizi engelledi mi?
8. Cildinizdeki renk değişikliğinden dolayı kendinizi daha az çekici hissettiniz mi?
9. Cildinizdeki renk değişikliğinden dolayı kendinizi daha az hayat dolu ve üretken hissettiniz mi?
10. Cildinizdeki renk değişikliği özgürlük duygunuzu etkiledi mi?

Melazma yaşam kalitesi ölçeği 10 ile 70 arasında puanlanır; daha yüksek bir puan, daha büyük bir hastalık yükünü gösterir (146). Son zamanlarda melazmanın yaşam üzerine etkisini ve MASI ile MELASQoL arasındaki ilişkiyi analiz eden bir güncel bir meta-analiz yayınlandı. Bu meta-analiz sonucunda MASI ve MELASQoL

arasında her zaman korelasyon olmayabileceği saptandı. Ayrıca hastaların en rahatsız olduğu 2 parametrenin “Cildinizin durumuyla ilgili hayal kırıklığı” ve “Cildinizin durumu hakkında utanç” olduğu gösterilirken, en az rahatsız oldukları durum ise "Cildiniz sevgi göstermeyi zorlaştırıyor" idi (147).

Yine aynı meta-analizde, yaşam kalitesi ile yaş, eğitim geçmişı veya melazma süresi gibi hasta özellikleri arasında net bir ilişki gösterilemedi. Tutarlı bir sonuç veren tek faktör, daha önce melazma tedavisi gören hastaların, hiç tedavi edilmeyenlere kıyasla daha düşük yaşam kalitesi bildirmeleriydi. Bunun nedeni melazmanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyerek hastaları tıbbi tedavi aramaya yöneltmesi olabilir (147).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı'nda melazma tedavisi olarak TCA peeling uygulanan hastaların retrospektif değerlendirilmesi planlandı. Araştırma protokolü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik ve Araştırma Kurulunun 21.06.2022 tarih ve 70904504/405 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Hasta tanımı

Kasım 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında 2 hafta arayla toplamda 4 seans TCA peeling (TMC-3TM action by aesthetical) uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, aile hikayesi, klinik değerlendirmesi, wood bakısı sonuçları, ek hastalık, sigara, alkol kullanımı, melazma alanı ve şiddet indeksi skoru (mMASI), melazma yaşam kalite indeksi (MelasQoL), TCA peeling sonrası etkinlik, yan etki ve her seans sonrası kayıtlara alınmış hasta fotoğrafları gibi verilere retrospektif olarak kayıt programından ulaşıldı.

3.3. Prosedür

Çalışmaya TMC-3TM action by aesthetical kimyasal peeling seti uygulanan hastalar dahil edildi. Bu tedavi seti, dört adımda uygulanacak özel bir prosedüre sahipti.

Adım 1: PH balance solusyonu, mandelik asit, kojik asit, piruvik asit ve laktik asitten oluşmakta olup derinin TMC-3 tedavisine hazırlanmasında ve derinin pH dengesini sağlamak için kullanılır. İçerdiği kojik asit sayesinde, deride aydınlanma/ beyazlatma işlemi de sağlar. Hazırlayıcı bir solusyon olması sebebiyle diğer peeling ajanlarında sık yapılan prepeel tedavisinin gerekliliğini yok etmektedir.

Adım 2: TMC-3, TCA %13, kojik asit, mandelik asit, laktobionik asit, vitamin C, resveratrol, lipoik Asit, DMAE ve Organik Silika'dan oluşan bir

biorevitalizasyon ürünüdür. Fibroblastları uyarır ve yüzeysel iritasyon olmaksızın deride yaşlanma etkilerinin yavaşlamasını da destekler.

Adım 3: Neutro-Active, DMAE, Panthenol ve Lipoic Acid'den oluşan bir serumdur. TMC-3+ Action programında, Neutro-Active (pH 8), TCA eylemini modüle etmede önemli bir işleve sahiptir. Amonyak ya da benzer bir madde içermediği için, hala epidermiste bulunan TCA kalıntılarının eylemini bloke eder. Ayrıca, deri pH'sını standart değerlerine geri getirir.

Adım 4: Leniprotex, TMC-3 uygulamasından sonra kullanılır ve deride antienflamatuar etki, rejenerasyon, nemlendirme ve SPF koruma sağlar.

Kayıt programından elde edilen verilere göre izlenen prosedür aşağıda özetlenmektedir:

Peeling ajanı uygulanmadan önce homojen penetrasyonun sağlanması ve yüzün sebumdan arındırılması için yüz %70 alkolle temizlendi. Perioral ve burun çevresi peelingde daha şiddetli reaksiyon gösterebilmesi nedeniyle vazelin ile korundu. Birinci adım ürünü olan pH balance solusyon deriye peeling fan fırçası ile ince tabaka halinde uygulandı. Deriye penetrasyonun artırılması amacıyla masaj yapılarak iyice yedirildikten sonra ikinci adım olan TCA içeren TMC-3 peeling ürünü toplamda 1 cc olacak şekilde ikiye bölünerek iki kat halinde masaj yapılarak uygulandı. Yan etki gelişmemesi halinde ilk seansta 3 dakika, ikinci seansta 5 dakika ve son iki seansta 10 dakika süreyle ile peeling yüzde bekletildi. Kayıtlarda bu sürenin bazı hastalarda değişkenlik gösterdiği bazı yüz lokalizasyonlarında frostingın hızla gelişmesinden daha erken sonlandırıldığı tespit edildi. Üçüncü adımda Neutro Active ürünü tüm yüze iritasyon, yanma ve karıncalanma hissi yok olana kadar masaj yapılarak yedirildi. Son aşamada hastalara SPF korumalı nemlendirici krem Leniprotex uygulanmıştı. Hastalara herhangi bir yan etki olmadığı sürece iki haftada bir peeling uygulanmaya devam edilmişti.

Hastalara sıkı güneşten koruma önlemleri, en az SPF 30 güneş koruyucunun her iki saatte bir, kapalı ortamda bulunulması halinde bile kullanım gerekliliği anlatılmış ve hastalar tarafından bu önlemlere uyulmuştu. Seanslar arasında kullanılacak herhangi bir topikal tedavi önerilmemişti.

3.4. Veri Toplanması

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, aile hikayesi, klinik değerlendirmesi, wood bakısı sonuçları, ek hastalık, sigara, alkol kullanımı, melazma alanı ve şiddet indeksi skoru (mMASI), melazma yaşam kalite indeksi (MelasQoL), TCA peeling sonrası etkinlik, yan etki ve her seans sonrası kayıtlara alınmış hasta fotoğrafları gibi verilere retrospektif olarak kayıt programından ulaşıldı.

Hastalara toplamda 4 seans olacak şekilde 2 hafta arayla peeling uygulanmıştı. Tedavi öncesinde ve uygulanan her seanstan 2 hafta sonrasında hastalara MelasQoL anketi, hastalıkta iyileşme ölçeği olarak hastaya visual analog skoru (VAS), uygulama sonrasında yaşanan yan etkiler ve şiddetleri sorgulanmış ve kayıt programına tüm veriler eklenmişti.

Tedavi başlangıcında ve son seanstan 2 hafta sonrasında hastaların, Nikon D3100 AF-S DX NIKKOR 18-55 mm-f/3.5-5.6G VR dijital fotoğraf makinesi tarafından aynı ayarlar ve gün ışığı kullanılarak yüzün sağ, sol ve ön görünümünün fotoğraflı dokümantasyonu gerçekleştirilmiş ve kayıt programına eklenmişti. Tüm bu tedavi ve takip verilerine rutin elektronik hasta kayıt verilerinden ulaşıldı.

3.5. Hastalık şiddetinin ve Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Çalışmamızda klinik yanıtın değerlendirilmesi için birçok parametre ele alındı. Bunlardan en önemlisi mMASI skor değişimidir. Hastaların kayıt programlarından elde edilen fotoğraflardan mMASI skorları tanı ve tedavi aşamasında aktif yer almayan 2 uzman dermatolog tarafından hesaplandı ve nihai skor iki uzman dermatolog skorlarının aritmetik ortalaması alınarak tespit edildi.

Tedavi başlangıcı ve her seanstan 14 gün sonra hastaya uygulanan MelasQoL anket verileri ve VAS değerleri, çalışmada klinik yanıtın değerlendirilmesinde kullanıldı.

VAS ölçeği bu çalışmada hastalıkta iyileşme ölçeği olarak kullanılmıştır. Hastalara her seanstan 2 hafta sonra iyileşmeyi 0-10 arasında puanlandırmaları istenmiş ve kayıt programına veriler işlenmişti (0: iyileşme yok, 10 tam iyileşme).

3.6. İstatistik

Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Araştırmada değerlendirilen hastaların iyileşme seviyelerinin değişimi ve MELASQoL skorlarındaki değişimde etkili olan faktörlerin etkileri tekrarlayan ölçümler için ANOVA Analizi ile incelenmiştir. Araştırmada değerlendirilen hastaların mMASI, başlangıç mMASI, tedavi sonu mMASI, tedavi sonu MELASQoL skorlarındaki değişim (%), başlangıç MELASQoL skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılmasında: ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi, üç ve üzeri gruplarda ise Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Araştırma öncesi ve sonrası mMASI skorları arasındaki değişim Bağımlı Gruplar T testi ile incelenmiştir. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç MELASQoL, son mMASI, son MELASQoL, başlangıç mMASI, mMASI skorlarındaki değişim (%) skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki: normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan verilerde Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak incelenmiştir. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (± 1.5) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik bulgular

Kasım 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı'nda melazma tedavisi olarak TCA peeling uygulanan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı kadındı. Yaş ortalamaları 39.47 ± 4.98 (Min.=28.00-Maks.=49.00) olduğu bulundu. Hastaların 1'inin (%3.3) emekli, 5'inin (%16.7) ev hanımı, 7'sinin (%23.3) memur, 17'sinin (%56.7) özel sektör çalışanı olduğu bulundu.

Çizelge 4.1.1 Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik özellikleri

		Ort.±SS./n	Min.-Maks./%
Yaş		39.47±4.98	28.00-49.00
Cinsiyet	Erkek	0	0.0
	Kadın	30	100.0
Meslek	Emekli	1	3.3
	Ev hanımı	5	16.7
	Memur	7	23.3
	Özel sektör	17	56.7

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Araştırmada değerlendirilen hastaların 8'inin (%26.7) güneş teması gerektiren hobi varlığı, 27'sinin (%90) gebelik, 1'inin (%3.3) nulligravida, 11'inin (%3.7) primigravida, 15'inin (%50) multigravida, 20'sinin (%66.7) emzirme öyküsü olduğu, 12'sinin (%40) sigara içtiği, 6'sının (%20) 1-10 paket/yıl arası, 6'sının (%20) 10 paket/yıl ve üzeri sigara kullanımı olduğu, 6'sının (%20) alkol kullandığı bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hastaların Melasma başlangıç yaşı ortalaması 31.77 ± 7.74 (Min.=15.00-Maks.=48.00), melasma süresi ortalama 7.72 ± 6.52 (Min.=1.00-Maks.=30.00) yıl olduğu bulundu.

Çizelge 4.1.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların klinik özellikleri

		n	%
Güneş teması gerektiren hobi varlığı*	Yok	22	73.3
	Var	8	26.7
Gebelik	Yok	3	10.0
	Var	27	90.0
Nulligravida	Yok	29	96.7
	Var	1	3.3
Primigravida	Yok	19	63.3
	Var	11	36.7
Multigravida	Yok	15	50.0
	Var	15	50.0
Emzirme öyküsü	Yok	10	33.3
	Var	20	66.7
Sigara	Yok	18	60.0
	Var	12	40.0
Paket yıl	.00	18	60.0
	1.00-10.00	6	20.0
	10.00 üzeri	6	20.0
Alkol	0	24	80.0
	1	6	20.0
		Ort.±SS.	Min.-Maks.
Melasma başlangıç yaşı		31.77±7.74	15.00-48.00
Süresi (yıl)		7.72±6.52	1.00-30.00

Ort.=Ortalama, SS.= Standart Sapma

*Yüzme, doğa yürüyüşü, açık hava etkinlikleri, bahçe işi

Çizelge 4.1.3. Araştırmada değerlendirilen hastalardaki melazma tetikleyici faktörleri

		n	%
Tetikleyici faktör	Yok	3	10.0
	Var	27	90.0
Gebelik	Yok	11	36.7
	Var	19	63.3
OKS	Yok	30	100.0
Ertesi gün hapları	Yok	29	96.7
	Var	1	3.3
Kozmetik ürün	Yok	26	86.7
	Var	4	13.3
Güneş	Yok	25	83.3
	Var	5	16.7

Araştırmada değerlendirilen hastaların 27'si (%90) tetikleyici faktör tanımlamıştı. 19'u (%63.3) gebelik sonrası, 1'i (%3.3) ertesi gün haplarından sonra, 4'ü (%13.3) kozmetik ürün kullanımı sonrasında ve son olarak 5'i (%16.7) güneş maruziyeti sonrasında melazmanın başladığını tarifledi. Hastaların günlük güneş maruziyeti ortalaması 101,5 dakika olarak tespit edildi.

Araştırmada değerlendirilen hastaların 21'inin (%70) ailesinde melasma öyküsü olduğu, 2'sinin (%6.7) atopi, 2'sinin (%6.7) keloid, 3'ünün (%10) hipotiroidi, 2'sinin (%6.7) seboreik dermatit, 5'inin (%16.7) tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonu, 1'inin (%3.3) son 6 ay içinde izotretinoin kullanım öyküsü, 5'inin (%16.7) ek hastalıklar, 2'sinde (%6.7) kullanılan ilaçların var olduğu bulundu.

Çizelge 4.1.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların eşlik eden komorbiditeleri

		n	%
Ailede melasma varlığı	Yok	9	30.0
	Var	21	70.0
Atopi	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7
Keloid	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7
Hipotiroidi	Yok	27	90.0
	Var	3	10.0
Atopik dermatit	Yok	30	100.0
Seboreik dermatit	Var	2	6.7
	Yok	28	93.3
Tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonu	Var	5	16.7
	Yok	25	83.3
Psoriasis	Yok	30	100.0
Son 6 ay içinde izt kullanım öyküsü	Yok	29	96.7
	Var	1	3.3
Ek rahatsızlıklar*	Yok	25	83.3
	Var	5	16.7
Kullanılan ilaçlar**	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7

*Ek hastalıklar: seronegatif spondiloartropati, pitriazis rubra pilaris, depresyon, alerjik rinit, diskoid lupus eritematozus

**Kullanılan ilaçlar: siklosporin, essitalopram

Çizelge 4.1.5. Araştırmada değerlendirilen hastaların geçmiş tedavi öyküsü ve çeşitleri

		n	%
Geçmişte melasma tedavisinde kullanılanlar	Yok	10	33.3
	Var	20	66.7
Hidrokinon	Yok	27	90.0
	Var	3	10.0
Tretinoin	Yok	27	90.0
	Var	3	10.0
Adapalen	Yok	29	96.7
	Var	1	3.3
Kligman	Yok	23	76.7
	Var	7	23.3
Azeleik asit	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7
Alfa hidroksiasit	Yok	30	100.0
Beta hidroksiasit	Yok	30	100.0
Kojik asit	Yok	30	100.0
Arbutrin	Yok	30	100.0
Kimyasal peeling ve türü*	Yok	24	80.0
	Var	6	20.0
Altın iğne radyofrekans	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7
Lazer**	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7
Güneş kremi***	Yok	6	20.0
	Var	24	80.0
Ek işlem	Yok	27	90.0
	Var	3	10.0

*Kullanılan peeling türleri: cosmelan, glikolik asit

**Thilium, Q-switched, karbon peeling ve 532 nm Nd: YAG lazer

***Dermapen, mandelik asit, mezoterapi

***En az günde bir defa güneş koruyucu kullanımı tarifleyen

Araştırmada değerlendirilen hastaların 20'sinin (%66.7) geçmişte melasma tedavisi aldığı saptandı. Bunların 3'ünün (%10) hidrokinon, 3'ünün (%10) tretinoin, 1'inin (%3.3) adapalen, 7'sinin (%23.3) kligman, 2'sinin (%6.7) azeleik asit, 6'sının (%20) kimyasal peeling ve türevleri, 2'sinin (%6.7) altın iğne radyofrekans, 2'sinin (%6.7) lazer, 24'ünün (%80) güneş kremi, 3'ünün (%10) ek işlem yaptırdığı tespit edildi.

Çizelge 4.1.6. Hastaların Fitzpatrick deri tipi özellikleri

Fitzpatrick deri tipi	n	%
1	0	0
2	4	13.3
3	20	66.7
4	6	20.0
5	0	0
6	0	0

Hastaların 4'ünün (%13.3) Fitzpatrick deri tipi 2'ye, 20'sinin (%66.7) Fitzpatrick deri tipi 3'e, 6'sının (%20) fitzpatrick deri tipi 4'e sahip olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hastaların 1'inin (%3.3) malar, 1'inin (%3.3) mandibuler, 28'inin (%93.3) sentrofasiyal tip melazmaya sahip olduğu izlendi. Hastaların yapılan Wood bakısında 16'sının (%53.3) epidermal, 2'sinin (%6.7) dermal, 12'sinin (%40) miks tipte olduğu bulundu.

Çizelge 4.1.7. Araştırmada değerlendirilen melazma hastalarının muayene bulguları

		n	%
Malar	Yok	29	96.7
	Var	1	3.3
Mandibuler	Yok	29	96.7
	Var	1	3.3
Sentrofasiyal	Yok	2	6.7
	Var	28	93.3
Epidermal	Yok	14	46.7
	Var	16	53.3
Dermal	Yok	28	93.3
	Var	2	6.7
Miks	Yok	18	60.0
	Var	12	40.0

4.2. Hastaların mMASI skor değişimi ve demografik, klinik özellikler ile arasındaki ilişki

Çizelge 4.2.1. Araştırmada değerlendirilen hastalarda mMASI skorlarının değişimi

		Ort.	SS.	p
mMASI	Öncesi	5.55	3.42	<0.001
	Sonrası	2.86	1.78	

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Bağımlı Gruplar t testi.

Bağımlı Gruplar T testine göre tedavi sonrası mMASI ortalamalarının tedavi öncesi mMASI ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalmış olduğu bulundu ($p<0.001$). Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi ile mMASI değişim yüzdeliği 53.5 ± 18.6 olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.2.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç mMASI skorları ile demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

		mMASI
Yaş	r	0.043
	p	0.823
Hastalık süresi (yıl)	rho	-0.265
	p	0.165
Melasma başlangıç yaşı	r	0.198
	p	0.293
Gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi (dk)	rho	-0.009
	p	0.964
MELASQoL	r	0.314
	p	0.091

r=Pearson Korelasyon Analizi, rho=Spearman Korelasyon Analizi

Pearson ve Spearman Korelasyon analizlerine göre araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç mMASI skorları ile demografik ve klinik özellikler arasında anlamlı seviyede bir ilişki olmadığı bulundu.

Kruskal Wallis H testine göre hastaların başlangıç mMASI medyan değerlerinin Fitzpatrick deri tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu ($p=0.002$).

Çizelge 4.2.3. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç mMASI skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		mMASI			p
		Medyan	%25	% 75	
Sigara	Yok	4.50	3.05	6.95	0.439 ^a
	Var	6.08	2.95	8.55	
Nulligravida	Yok	4.55	3.00	7.25	0.999 ^a
	Var	4.90	4.90	4.90	
Primigravida	Yok	4.90	2.90	7.40	0.767 ^a
	Var	3.70	3.00	7.10	
Aile Öyküsü	Yok	4.45	3.30	6.95	0.756 ^a
	Var	5.10	2.90	7.40	
Fitzpatrick deri tipi	2	3.98	1.92	5.35	0.002^b
	3	3.53	2.88	7.03	
	4	8.83	7.25	14.30	
Geçmiş tedavi öyküsü	Yok	4.07	2.60	7.10	0.169 ^a
	Var	4.73	3.30	7.80	

a=Mann Whitney U testi, b=Kruskal Wallis H testi

Çizelge 4.2.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu mMASI skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki

		mMASI
Yaş	r	-0.088
	p	0,645
Hastalık süresi (yıl)	rho	-0.132
	p	0.488
Melasma başlangıç yaşı	r	0.079
	p	0.679
Gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi (dk)	rho	0.042
	p	0.824
MELASQoL	r	0.406
	p	0.026

r=Pearson Korelasyon Analizi, rho=Spearman Korelasyon Analizi

Pearson Korelasyon analizine göre araştırmada değerlendirilen hastaların MELASQoL değerleri ile tedavi sonu mMASI değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu ($r=0.406$, $p=0.026$).

Çizelge 4.2.5. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu mMASI skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		mMASI			p
		Medyan	%25	% 75	
Sigara	Yok	2.40	1.60	4.00	0.755 ^a
	Var	2.68	1.75	3.43	
Nulligravida	Yok	2.55	1.65	3.45	0.867 ^a
	Var	2.80	2.80	2.80	
Primigravida	Yok	2.70	1.80	4.10	0.471 ^a
	Var	2.15	1.45	3.45	
Aile Öyküsü	Yok	2.45	1.60	2.65	0.372 ^a
	Var	2,80	1.80	4.00	
Fitzpatrick deri tipi	2	2.15	1.13	2.75	0.005^b
	3	2.00	1.55	3.15	
	4	5.68	3.40	6.95	
Geçmiş tedavi öyküsü	Yok	1.53	.65	3.10	0.031^a
	Var	2.72	1.83	4.05	

a=Mann Whitney U testi, b=Kruskal Wallis H testi

Kruskal Wallis H testine göre hastaların tedavi sonu mMASI medyan değerlerinin Fitzpatrick deri tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu (p=0.005).

Mann Whitney U testine göre daha önce tedavi alan hastaların mMASI medyan değerlerinin, daha önce tedavi almayan mMASI medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (p=0.031).

Çizelge 4.2.6. Araştırmada değerlendirilen hastaların mMASI skorlarındaki değişim (%) ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki

		mMASI değişim (%)
Yaş	r	-0.298
	p	0.110
Hastalık süresi (yıl)	rho	-0.043
	p	0.820
Melasma başlangıç yaşı	r	-0.231
	p	0.220
Gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi (dk)	rho	0.021
	p	0.913
MELASQoL	r	0.037
	p	0.847

r=Pearson Korelasyon Analizi, rho=Spearman Korelasyon Analizi

Pearson ve Spearman Korelasyon analizlerine göre araştırmada değerlendirilen hastaların mMASI değişim (%) skorları ile demografik ve klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir ilişki olmadığı bulundu.

Çizelge 4.2.7. Araştırmada değerlendirilen hastaların mMASI skorlarındaki değişim (%) değerlerinin klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		mMASI değişim (%)			p
		Medyan	%25	% 75	
Sigara	Yok	51.23	40.45	64.18	0.755 ^a
	Var	50.95	42.11	62.78	
Nulligravida	Yok	50.00	41.89	63.79	0.867 ^a
	Var	57.14	57.14	57.14	
Primigravida	Yok	50.00	41.89	63.79	0.966 ^a
	Var	55.00	38.13	64.18	
Aile Öyküsü	Yok	50.00	38.13	74.24	0.859 ^a
	Var	55.00	46.55	63.16	
Fitzpatrick deri tipi	2	54.80	49.51	69.20	0.716 ^b
	3	49.32	36.46	63.99	
	4	54.69	46.90	61.76	
Geçmiş tedavi öyküsü	Yok	48.28	34.48	60.78	0.267 ^a
	Var	56.07	44.50	63.99	
Tetikleyici Faktör (Gebelik)	Yok	50.00	42.33	63.79	0.933 ^a
	Var	52.46	38.13	64.18	
Tetikleyici Faktör (Güneş maruziyet)	Yok	57.14	50.00	61.76	0.516 ^a
	Var	48.65	40.45	63.79	

a=Mann Whitney U testi, b=Kruskal Wallis H testi

Mann Whitney U testine ve Kruskal Wallis H testine göre hastaların mMASI değişim (%) medyan değerlerinin klinik ve demografik özelliklere göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu.

4.3. Hastaların MELASQoL değerlerinin değişimi ve diğer parametrelerle ilişkisi

Çizelge 4.3.1 Araştırmada değerlendirilen hastaların Melazma yaşam kalitesi ölçeği (MELASQoL) değerlerinin değişimi

	Ort.	SS.	p	V1- 2	V 1- 3	V 1- 4	V 1- 5	V2 -3	V2- 4	V2- 5	V3- 4	V 3- 5	V 4- 5
Tedavi öncesi(V1)	39.4 3	17.6 8	0.0 01	0.002	<0.0 01	<0.0 01	<0.0 01	-	-	-	-	-	-
1.seans sonrası(V2)	32.4 0	17.6 2											
2.seans sonrası(V3)	31.0 0	17.3 7											
3.seans sonrası(V4)	29.1 0	18.9 6											
4.seans sonrası(V5)	27.9 7	19.3 7											

V: Vizit

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi, Küresellik Varsayı sağlanamadığı için Greenhouse and Geisser değerleri kullanılmıştır.

Araştırmada değerlendirilen hastalarda tedavi öncesi MELASQoL ortalamalarının 39.47 ± 17.68 olduğu, 1. seans ortalamalarının 32.40 ± 17.62 , 2. seans 31.00 ± 17.37 , 3. seans 29.10 ± 18.96 ve 4. seans ortalamalarının 27.97 ± 19.37 olduğu bulundu. Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA analizine göre tedavi öncesi ve sonrası MELASQoL skorlarının anlamlı seviyede değiştiği bulundu ($p=0.001$). İkili karşılaştırma sonuçlarına göre tedavi öncesi MELASQoL skorlarının diğer ölçüm skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu bulundu ($p<0.005$).

Çizelge 4.3.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç MELASQoL skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki

		MELASQoL
Yaş	r	-0.240
	p	0.201
Hastalık süresi (yıl)	rho	-0.387
	p	0.034
Melasma başlangıç yaşı	r	0.214
	p	0.255
Gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi (dk)	rho	0.067
	p	0.726

r=Pearson Korelasyon Analizi, rho=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon analizine göre araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç MELASQoL değerleri ile hastalık süresi (yıl) arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu ($r=-0.387$, $p=0.034$).

Çizelge 4.3.3. Araştırmada değerlendirilen hastaların başlangıç MELASQoL skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		MELASQoL			p
		Medyan	%25	% 75	
Sigara	Yok	35.00	24.00	49.00	0.950 ^a
	Var	33.50	27.00	52.00	
Nulligravida	Yok	34.00	26.00	49.00	0.133 ^a
	Var	16.00	16.00	16.00	
Primigravida	Yok	32.00	24.00	49.00	0.112 ^a
	Var	44.00	33.00	69.00	
Aile Öyküsü	Yok	36.00	28.00	53.00	0.734 ^a
	Var	34.00	25.00	46.00	
Fitzpatrick deri tipi	2	45.00	30.00	47.50	0.089 ^b
	3	31.00	24.00	45.50	
	4	55.50	34.00	70.00	
Geçmiş tedavi öyküsü	Yok	32.00	22.00	44.00	0.143 ^a
	Var	35.00	27.00	64.00	

a=Mann Whitney U testi, b=Kruskal Wallis H testi

Mann Whitney U testine ve Kruskal Wallis H testine göre hastaların başlangıç MELASQoL medyan değerlerinin klinik ve demografik özelliklere göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu.

Çizelge 4.3.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu MELASQoL skorları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki

		MELASQoL
Yaş	r	-0.162
	p	0.393
Hastalık süresi (yıl)	rho	-0.305
	p	0.101
Melasma başlangıç yaşı	r	0.153
	p	0.418
Gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi (dk)	rho	0.069
	p	0.719

r=Pearson Korelasyon Analizi, rho=Spearman Korelasyon Analizi

Pearson ve Spearman Korelasyon analizlerine göre araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonundaki MELASQoL skorları ile demografik ve klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir ilişki olmadığı bulundu.

Çizelge 4.3.5. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi sonu MELASQoL skorlarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		MELASQoL			p
		Medyan	%25	% 75	
Sigara	Yok	19.50	14.00	34.00	0.917 ^a
	Var	18.00	11.50	48.50	
Nulligravida	Yok	21.00	14.00	37.00	0.333 ^a
	Var	11.00	11.00	11.00	
Primigravida	Yok	18.00	13.00	37.00	0.899 ^a
	Var	21.00	10.00	44.00	
Aile Öyküsü	Yok	18.00	16.00	22.00	0.790 ^a
	Var	21.00	12.00	37.00	
Fitzpatrick deri tipi	2	24.00	12.00	39.50	0.035^b
	3	16.50	12.00	26.50	
	4	46.00	29.00	70.00	
Geçmiş tedavi öyküsü	Yok	15.00	12.00	18.00	0.091 ^a
	Var	25.50	14.50	50.50	

a=Mann Whitney U testi, b=Kruskal Wallis H testi

Kruskal Wallis H testine göre hastaların tedavi sonu MELASQoL medyan değerlerinin Fitzpatrick deri tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu (p=0.035).

Çizelge 4.3.6. MELASQoL skorlarındaki değişimde etkili olan faktörlerin etkilerinin incelenmesi

	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p
Yaş	133.632	4	33.408	0.489	0.744
Melasma başlangıç yaşı	147.346	4	36.836	0.539	0.709
Hastalık süresi	148.829	4	37.207	0.544	0.705
Gün içerisinde ortalama güneş maruziyeti(dk)	131.629	4	32.907	0.481	0.749
Sigara kullanımı	213.368	4	53.342	0.780	0.549
Primigravida	121.638	4	30.410	0.445	0.775
Ailede melasma varlığı	324.269	4	81.067	1.186	0.342
Fitzpatrick deri tipi	257.567	8	32.196	0.471	0.864
Geçmiş tedavi öyküsü	240.825	4	60.206	0.881	0.490

Tekrarlayan Ölçümler İçin ANOVA Analizi

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA Analizine göre MELASQoL skorlarındaki değişimde yaş ($p=0.744$), melasma başlangıç yaşı ($p=0.709$), hastalık süresi ($p=0.705$), ortalama güneşlenme süresi ($p=0.749$), sigara kullanımı ($p=0.549$), primigravida ($p=0.775$), ailede melasma varlığı ($p=0.342$), fitzpatrick deri tipi ($p=0.864$), geçmiş tedavi öyküsü ($p=0.490$) faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisi olmadığı bulundu.

4.4 Peeling uygulamalarında karşılaşılan yan etkiler

Çizelge 4.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların peeling uygulamalarında karşılaşılan yan etkileri

		1. Seans		2. Seans		3. Seans		4. Seans	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Kızarıklık	Toplam	19	63.3	19	63.3	20	66.7	19	63.3
	0	11	36.7	11	36.7	10	33.3	11	36.7
	1	11	36.7	9	30.0	6	20.0	7	23.3
	2	6	20.0	6	20.0	6	20.0	8	26.7
	3	1	3.3	4	13.3	8	26.7	3	10.0
	4	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.3
Kabuklanma	Toplam	27	90.0	24	80.0	28	93.3	23	76.7
	0	3	10.0	6	20.0	2	6.7	7	23.3
	1	2	6.7	3	10.0	4	13.3	3	10.0
	2	8	26.7	2	6.7	9	30.0	7	23.3
	3	6	20.0	9	30.0	8	26.7	8	26.7
	4	4	13.3	3	10.0	4	13.3	4	13.3
	5	7	23.3	7	23.3	3	10.0	1	3.3
Yanma hissi	Toplam	15	50.0	18	60.0	17	56.7	17	56.7
	0	15	50.0	12	40.0	13	43.3	13	43.3
	1	7	23.3	3	10.0	3	10.0	9	30.0
	2	6	20.0	10	33.3	7	23.3	4	13.3
	3	2	6.7	4	13.3	6	20.0	4	13.3
	4	0	0.0	1	3.3	1	3.3	0	0.0
Kaşıntı	Toplam	18	60.0	20	66.7	17	56.7	14	46.7
	0	12	40.0	10	33.3	13	43.3	16	53.3
	1	10	33.3	7	23.3	7	23.3	8	26.7
	2	6	20.0	9	30.0	5	16.7	4	13.3
	3	1	3.3	3	10.0	5	16.7	2	6.7
	4	1	3.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0

Araştırmada değerlendirilen hastaların 11'inin (%36.7) kızarıklık 1. Seans skorunun 0, 11'inin (%36.7) 1, 6'sının (%20) 2, 1'inin (%3.3) 3, 1'inin (%3.3) 4 olduğu, 11'inin (%36.7) kızarıklık 2. seans skorunun 0, 9'unun (%30) 1, 6'sının (%20) 2, 4'ünün (%13.3) 3 olduğu, 10'unun (%33.3) kızarıklık 3. seans skorunun 0, 6'sının (%20) 1, 6'sının (%20) 2, 8'inin (%26.7) 3 olduğu, 11'inin (%36.7) kızarıklık 4. seans skorunun 0, 7'sinin (%23.3) 1, 8'inin (%26.7) 2, 3'ünün (%10) 3, 1'inin (%3.3) 5 olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hastaların 3'ünün (%10) kabuklanma 1. seans skorunun 0, 2'sinin (%6.7) 1, 8'inin (%26.7) 2, 6'sının (%20) 3, 4'ünün (%13.3) 4, 7'sinin (%23.3) 5 olduğu, 6'sının (%20) 2. seans kabuklanma skorunun 0, 3'ünün (%10) 1, 2'sinin (%6.7) 2, 9'unun (%30) 3, 3'ünün (%10) 4, 7'sinin (%23.3) 5 olduğu, 2'sinin (%6.7) 3. seans kabuklanma skorunun 0, 4'ünün (%13.3) 1, 9'unun (%30) 2, 8'inin (%26.7) 3, 4'ünün (%13.3) 4, 3'ünün (%10) 5 olduğu, 7'sinin (%23.3) kabuklanma 4. seans skorunun 0, 3'ünün (%10) 1, 7'sinin (%23.3) 2, 8'inin (%26.7) 3, 4'ünün (%13.3) 4, 1'inin (%3.3) 5 olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hastaların 15'inin (%50) 1. seans yanma hissi skorunun 0, 7'sinin (%23.3) 1, 6'sının (%20) 2, 2'sinin (%6.7) 3 olduğu, 12'sinin (%40) 2. seans yanma hissi skorunun 0, 3'ünün (%10) 1, 10'unun (%33.3) 2, 4'ünün (%13.3) 3, 1'inin (%3.3) 4 olduğu, 13'ünün (%43.3) 3. seans yanma hissi skorunun 0, 3'ünün (%10) 1, 7'sinin (%23.3) 2, 6'sının (%20) 3, 1'inin (%3.3) 4 olduğu, 13'ünün (%43.3) 4. seans yanma skorunun 0, 9'unun (%30) 1, 4'ünün (%13.3) 2, 4'ünün (%13.3) 3 olduğu bulundu.

Araştırmada değerlendirilen hastaların 12'sinin (%40) 1. seans kaşıntı skorunun 0, 10'unun (%33.3) 1, 6'sının (%20) 2, 1'inin (%3.3) 3, 1'inin (%3.3) 4 olduğu, 10'unun (%33.3) 2. seans kaşıntı skorunun 0, 7'sinin (%23.3) 1, 9'unun (%30) 2, 3'ünün (%10) 3, 1'inin (%3.3) 4 olduğu, 13'ünün 3. seans kaşıntı skorunun 0, 7'sinin (%23.3) 1, 5'inin (%16.7) 2, 5'inin (%16.7) 3 olduğu, 16'sının (%53.3) 4. seans kaşıntı skorunun 0, 8'inin (%26.7) 1, 4'ünün (%13.3) 2, 2'sinin (%6.7) 3 olduğu bulundu.

4.5.Seanslar sonrası VAS değişimi

Çizelge 4.5.1 Hastaların seans sonrasında visual analog skorları (VAS)

		1. Seans		2. Seans		3. Seans		4. Seans	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Visual analog skorları (VAS)	0-3	16	53.3	6	20.0	0	0.0	2	6.7
	4-7	13	43.3	24	80.0	23	76.7	19	63.3
	8-10	1	3.3	0	0.0	7	23.3	9	30.0

VAS: hastalıkta iyileşme ölçeği olarak kullanıldı (0: iyileşme yok, 10: tam iyileşme)

Araştırmada değerlendirilen hastaların 16'sının (%53.3) 1. seans VAS skorunun 0-3, 13'ünün (%43.3) 4-7, 1'inin (%3.3) 8-10 olduğu, 6'sının (%20) 2. seans VAS skorunun 0-3, 24'ünün (%80) 4-7 olduğu, 23'ünün (%76.7) 3. seans VAS skorunun 4-7, 7'sinin (%23.3) 8-10 olduğu, 2'sinin (%6.7) 4. seans VAS sorunun 0-3, 19'unun (%63.3) 4-7, 9'unun (%30) 8-10 olduğu bulundu.

Çizelge 4.5.2. Araştırmada değerlendirilen hastaların seanslar arası yan etki profili ve VAS değişimi

		Ort.	SS.	p	S 1-2	S 1-3	S1-4	S 2-3	S 2-4	S3-4
Kızarıklık	1.seans	1.00	1.02	0.315	-	-	-	-	-	-
	2.seans	1.10	1.06							
	3.seans	1.40	1.22							
	4.seans	1.3	1.25							
Kabuklanma	1.seans	2.90	1.60	0.100	-	-	-	-	-	-
	2.seans	2.0	1.82							
	3.seans	2.57	1.36							
	4.seans	2.07	1.48							
Yanma hissi	1.seans	.83	.99	0.013	0.037	0.017	-	-	-	0.010
	2.seans	1.30	1.24							
	3.seans	1.30	1.32							
	4.seans	.97	1.07							
Kaşıntı	1.seans	.97	1.03	0.071	-	-	-	-	0.002	0.010
	2.seans	1.27	1.14							
	3.seans	1.07	1.14							
	4.seans	.73	.94							
VAS	1.seans	3.57	1.72	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
	2.seans	5.07	1.64							
	3.seans	6.13	1.57							
	4.seans	6.40	1.90							

S: Seans

Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA Analizi, Tekrarlayan Ölçümler için ANOVA Analizi, Küresellik Varsayı Sağlanamadığı için Greenhouse and Geisser değerleri kullanılmıştır.

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizine göre tedavi öncesi ve sonrası kızarıklık skorlarının anlamlı seviyede değişmediği bulundu ($p=0.315$). Kızarıklık 1. seans ortalamalarının 1.00 ± 1.02 , 2. seans ortalamalarının 1.10 ± 1.06 , 3. seans ortalamalarının 1.40 ± 1.22 , 4. seans ortalamalarının 1.23 ± 1.25 olduğu bulundu.

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizine göre tedavi öncesi ve sonrası kabuklanma skorlarının anlamlı seviyede değişmediği bulundu ($p=0.100$). Kızarıklık 1. seans ortalamalarının 2.90 ± 1.60 , 2. seans ortalamalarının 2.70 ± 1.82 , 3. seans ortalamalarının 2.57 ± 1.36 , 4. seans ortalamalarının 2.07 ± 1.48 olduğu bulundu.

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizine göre tedavi öncesi ve sonrası yanma hissi skorlarının anlamlı seviyede değiştiği bulundu ($p=0.013$). Yanma hissi 1. seans ortalamalarının 0.83 ± 0.99 , 2. seans ortalamalarının 1.30 ± 1.24 , 3. seans ortalamalarının 1.30 ± 1.32 , 4. seans ortalamalarının 0.97 ± 1.07 olduğu bulundu. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre yanma hissi 1. seans skor ortalamalarının 2. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p=0.037$), 1. seans skor ortalamalarının 3. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p=0.017$), 3. seans skor ortalamalarının 4. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede yüksek olduğu bulundu ($p=0.010$).

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizine göre tedavi öncesi ve sonrası kaşıntı skorlarının anlamlı seviyede değişmediği bulundu ($p=0.071$). Kaşıntı 1. seans ortalamalarının 0.97 ± 1.03 , 2. seans ortalamalarının 1.27 ± 1.14 , 3. seans ortalamalarının 1.07 ± 1.14 , 4. seans ortalamalarının 0.73 ± 0.94 olduğu bulundu.

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizine göre tedavi öncesi ve sonrası VAS skorlarının anlamlı seviyede değiştiği bulundu ($p<0.001$). VAS 1. seans ortalamalarının 3.57 ± 1.72 , 2. seans ortalamalarının 5.07 ± 1.64 , 3. seans ortalamalarının 6.13 ± 1.57 , 4. seans ortalamalarının 6.40 ± 1.90 olduğu bulundu. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre VAS 1. seans skor ortalamalarının 2., 3. ve 4. skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p<0.001$), 2. seans skor ortalamalarının 3. seans skor

ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p<0.001$), 2. seans skor ortalamalarının 4. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu bulundu ($p<0.001$).



5.TARTIŞMA

Melazma, güneşe maruz kalan yüz, boyun ve önkollarda görülen hiperpigmentasyon ile karakterize yaygın bir durumdur. Yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ve tedavideki zorluğu nedeniyle, melazma dermatologlar için birçok çalışmada ele alınan bir hastalık olmuştur. Güneşe maruz kalma ve hormonal bozukluklar gibi ağırlaştırıcı faktörlerden kaçınmanın yanı sıra, melazmayı kontrol etmek için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Kimyasal peelingler; ince çizgiler ve fotoyaşlanma gibi kozmetik amaçlar dışında, akne, pigmentasyon bozuklukları ve skarlar için de sık tercih edilen hızlı, güvenli ve etkili bir tedavi şeklidir.

Kimyasal peeling ajanları olarak TCA uzun yıllardır kullanılan, iyi araştırılmış bir maddedir. Yüzeysel, orta derinlikte ve derin peeling oluşturma kabiliyetinin olması ile çok yönlüdür. Sistemik toksisiteye sebep olmayan stabil bir moleküldür. Peeling derinliğini ayarlamak TCA uygulaması ile deride frosting görülmesinden ve nötralizasyona ihtiyaç duyulmamasından dolayı gerçekleştirilmesi kolaydır (116).

Melazma tedavisinde literatürde, kimyasal peeling maddesi olarak TCA kullanılarak yürütülmüş çok sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalar, klasik tam yüz soyma tekniğinde TCA'yı tek başına (%30'a kadar) veya fokal olarak %50'ye kadar daha yüksek TCA konsantrasyonları kullanarak yürütülmüştür. Diğer çalışmalarda TCA, topikal vitamin C, gikolik asit, Jessner solusyonu ile kombinasyon halinde kullanılmıştır (148-150). Tüm bunlar dışında; TCA, Q switched alexandrite lazer veya pulse dye lazer (PDL) gibi diğer tedavi modaliteleriyle kombinasyon halinde de kullanılmıştır (151).

TCA ilk olarak kullanılmaya başlandığında, genelde %20 ile %25 konsantrasyonları tercih edildi. Zamanla TCA'nın penetrasyonun fenol kadar öngörülemediği saptandı. Fenol ile peelingte, belirli bir seviyeye kadar düzgün penetrasyon vardır, daha sonra eylem durur. TCA için durum böyle değildir, TCA'nın görünür bir sebep olmadan daha derine nüfuz edeceği "hot spots" ismi verilen alanlar izlendi. Bu alanlar TCA konsantrasyonu azaldıkça daha az sorun oluşturmaktadır.

TCA peelingte sonuçlar kata bağlıdır (yani uygulanan katman sayısına bağlıdır), oysa alfa-hidroksi asitlerle elde edilen sonuçlar zamana bağlıdır. Ne kadar çok kat kullanılırsa, peeling o kadar derin olur; bu nedenle, %15'lik bir TCA'nın birden fazla katı, %35 TCA'nın bir veya iki katının sonuçlarını taklit edebilir. Bu seyreltilmiş peelingler daha fazla zaman ve daha fazla kat sağlar; böylece frosting gelişimini izlemek için daha fazla zaman olur ve uygulamalar istenen seviyede durdurabilir (116). Çalışmamızda kullanılan TMC-3 peeling ürünü TCA dışında kojik asit, mandelik asit ve askorbik asit gibi yardımcı maddeleri içermesi nedeniyle kombine bir preparattır.

Melazmada TCA ve GA sık tercih edilen iki ajan olması nedeniyle birçok çalışmada karşılaştırılmalı olarak test edilmiş ve çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Kalla ve arkadaşları, inatçı melazmalı 100 hastada %10-15 TCA peelinglerine karşı %55-%75 GA'yı karşılaştıran bir çalışma yaptı. Peelingler her iki grupta da 15 gün ara ile yapıldı. TCA'ya yanıtın hızlı olduğu ve GA'dan daha iyi sonuçlar gösterdiği elde edildi. Ancak nüks TCA grubunda, GA grubuna göre daha yaygındı (152).

Melazma tedavisi için %10-20 TCA ile %20-35 GA peelinglerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, her iki uygulamada da benzer iyileşme görülmüştür. Ancak, GA peelinginin TCA peele göre daha az yan etki ile ilişkili olduğu görüldü (153).

Farklı bir çalışmada %15 TCA ile %35 GA karşılaştırıldı ve etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki peeling de MASI skorlarında önemli ölçüde azalma sağladı. Ancak yan etkiler TCA tarafında daha yaygındı (113).

TCA ve GA dışında melazmada LA sık tercih edilen ajan olarak yer almaktadır. Her iki peeling ürününün karşılaştırılmalı çalışmasına değinmek gerekirse Sahu ve arkadaşları tarafından 90 melazmalı hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış ve gruplara sırasıyla 12 hafta boyunca 6 seans %30 GA, %15 TCA ve %92 LA peeling uygulandı ve çalışmanın sonucunda MASI skor değişimlerine göre TCA ve GA arasında anlamlı fark yokken, ikisi de LA'dan daha üstün etkinlik gösterdi. Hastaların toleransı LA'da en yüksek iken TCA'da en düşüktü (154).

Genel olarak melazmada kimyasal peeling öncesinde derinin hazırlanması için belli bir süre retinoid, hidrokinon vb. topikal tedavilerin prepeel amacıyla kullanılması önerilir (155,156). Prepeel amacıyla 3-4 hafta öncesinden retinoidlerin kullanılması, komplikasyon riskini azaltarak ve epidermal rejenerasyonu hızlandırarak sonuçları iyileştirir (155,156). Prepeel ile deri hazırlığı TCA için de önerilmektedir. Fakat çalışmamızda bu protokol uygulanmadı. Çünkü TMC-3 peeling setinde prepeel görevi gören hazırlık ürünü yer almaktaydı.

Çalışmamızda kullanılan peeling setinde TCA'ya ek olarak yardımcı birçok molekül yer almaktadır. Bunlardan ilki olan MA, büyük moleküler ağırlığına sahip olan bir alfa hidroksiasittir. Büyük molekül ağırlığı sayesinde deri yüzeyinde daha uzun süre kalma eğilimindedir, stratum korneum'a yavaşça nüfuz eder ve böylece düzgün bir epidermal etki üretir. Diğer alfa hidroksi asitlere kıyasla daha az batma ve yanma ile ilişkilidir. Hassas ciltler için ideal bir peeling ajanıdır ve akne, akne skarları ve diskromilerde geleneksel GA peelinglerine kıyasla iyi tolere edilir ve daha etkilidir. Diğer bir yardımcı moleküllerden kojik asit, tirozinaz enzim inaktivasyonu dışında antioksidan özelliğe sahip olmasıyla melazma tedavisinde tercih edilebilmektedir. Son olarak askorbik asit, tirozinazın aktivitesini etkileme kabiliyeti nedeniyle hiperpigmentasyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, böylece melanin sentezini azaltmak, fotoprotektif etkisi ve antioksidan etkisi ile birlikte, melazmanın tedavisinde minimal yan etkilerle yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, askorbik asit, TCA peelingine verilen cevabın iyileştirilmesine ve sürdürülmesine yardımcı olabilir, ayrıca TCA'ya bağlı hiperpigmentasyonun gelişmesini önleyebilir (148).

Yukarıda içeriği özetlenen TMC-3 peeling, çalışmamızda 30 kadın hasta üzerinde iki hafta arayla 4 seans şeklinde uygulanmıştı. Sonuçlarımızda ise TCA peeling etkinliğinin ve güvenliğinin literatür ile uyumlu olduğunu saptadık. Çalışmamızda 30 hastanın tamamı kadındı. Hastaların yaş aralığı 28 ile 49 arasında değişmekte iken, yaş ortalaması 39.4 olarak saptandı. Brezilya (11) ve Hindistan'da (56) yapılan çalışmalarda ortalama yaşlar sırasıyla 40.2 ve 38 saptanmış olup bizim çalışmamızla benzerdi. Hastalarımızın 1'inin (%3.3) emekli, 5'inin (%16.7) ev

hanımı, 7'sinin (%23.3) memur, 17'sinin (%56.7) özel sektör çalışanı olduğu bulundu.

Melazmanın erken yaşta başlaması yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemektedir. Çalışmamızda melazma başlangıç yaşı 31.7 (15-48) olarak izlenmiş olup Kimbrough-Green ve arkadaşlarının (158) Afro-Amerikalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 44, Achar ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada 29.9, Freitag ve arkadaşlarının (159) çalışmasında 41.4, Tamega ve arkadaşlarının (16) çalışmasında ise 27.5 olarak saptanmıştır. Melazmanın açık tenlilerde daha erken yaşta koyu tenli bireylerde daha geç yaşta başlama özelliğine sahip olması hastalarda başlangıç yaşının değişmesinin nedeni gibi görünmektedir (16).

Bildirilen epidemiyolojik çalışmalarda melazmalı olgularda farklı hastalık süreleri saptanmış, Dominguez ve arkadaşlarının (160) çalışmasında 7.3 yıl iken; bizim çalışmamızda bu süre 7.7 yıl olarak tespit edilerek yakın benzerlik sergilemiştir.

Melazma deri tipi koyu bireylerde daha sık görülen bir hastalık olup, Brezilyalı 302 hastadan oluşan bir örnekte, %34.4'ünün deri tipi 3, %38.4'ünün deri tipi 4 ve %15.6'sının deri tipi 5'ti (16). Tunus'ta 188 kadınla yapılan bir araştırmada: %14'ü deri tipi 3, %45'i deri tipi 4 ve %40'ında deri tipi 5 vardı (161). Benzer şekilde, Brezilya'nın üç farklı bölgesinden 953 hastayı içeren çok merkezli bir çalışma, hastaların %13'ünün deri tipi 2, %36'sının deri tipi 3, %40'ının deri tipi 4 ve %10'unun deri tipi 5'ti (11). Bizim çalışmamızda hastaların 4'ünün (%13.3) Fitzpatrick deri tipi 2'ye, 20'sinin (%66.7) Fitzpatrick deri tipi 3'e, 6'sının (%20) Fitzpatrick deri tipi 4'e sahip olduğu bulundu. Çalışmamız, en sık Fitzpatrick deri tipi 3'e sahip hastalardan oluşması ile literatürden ayrılmaktaydı. Bu durum diğer çalışmalara göre farklı ırktan hastaya sahip olmakla açıklanabilmektedir.

Melazmanın kesin etiyolojik faktörleri bilinmemesine rağmen birçok tetikleyici etken saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların 27'si (%90) tetikleyici faktör tanımladı. Hastalardan 19'u (%63.3) gebelik sonrası melazmanın geliştiğini tarifledi. Brezilyalı 302 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %90.7'sinde tetikleyici faktör bildirilirken, bu hastaların %36.4'ünde gebelik tetikleyiciydi (16). Tunuslu 197 hastada melazma %51 oranında gebelikten sonra gelişirken (161),

Hindistan’da 957 hastanın değ erlendirildiğ i bir çalışmada bu oran %12.4 olarak saptanmıştır (162). Hindistan’da yapılan bir başka çok merkezli çalışmada ise hastaların %34.6’sı hamilelikten sonra ve %15.2’si hamilelik sırasında melazmanın başladığ ını bildirmiştir (163). Sonuç olarak gebelik birçok çalışmada değ işken oranlarda olsa da melazmada tetikleyici faktör olarak sık sık karşımıza çıkmaktadır.

Literatürde OKS sonrasında melazma gelişimi değ işken oranlarda (%16-38) (11,16,161) saptanırken, alışmamızda OKS ile melazma gelişimini bildiren hasta yoktu.

Tunuslu 197 hastanın değ erlendirildiğ i bir prospektif çalışmada güneşin tetikleyici faktör zelliğ i gösterme oranı %51.1 iken (161), Brezilyalı melazma hastalarında bu oran %27.2 saptanmıştır (16). Tetikleyici faktör olarak güneş maruziyeti çalışmamızda %16.7 saptandı, bu oran literatüre göre daha düşüktü.

Çalışmamızda tetikleyici faktör olarak kozmetik ürün kullanımı %13.3 oranında sulanmaktaydı, 302 hasta üzerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada bu oran %3.3 olarak bildirilmiştir (16). Bazı çalışmalarda aslında melazmanın kozmetik ürünlerle tetiklenmediğ i sadece kozmetik kullanan bireylerde yüz odak noktası haline geldiğ inden deride meydana gelen herhangi bir pigmentasyonu daha erken fark ettikleri savunulmuştur (164).

Melazma genellikle OKS alınmasından 1 ila 3 yıl sonra ortaya çıkar ve hamilelikle ilişkili melazmadan daha yavaş geriler ve asla tamamen kaybolmayabilir (165,166). Ayrıca Guinot ve ark. OKS kullanımı ile melazma şiddetinin arttığ ını göstermiştir (161). Çalışmamızda OKS kullandıktan sonra melazma gelişimini tarifleyen hasta yoktu.

UV melazma etiyopatogenezinde en sık suçlanan faktörlerdendir. Bazı bireylerin çeşitli aktiviteler esnasında melazma gelişim risklerini daha fazla arttırdıkları bilinmektedir. Çalışmamızda değ erlendirilen 30 hastanın 8’inde güneş teması gerektiren hobi varlığ ını (yüzme, doğa yürüyüşü, açık hava etkinlikleri, bahçe işi) saptandık. 30 hastanın %90’ında gebelik öyküsü, %66.7’sinde emzirme öyküsü mevcuttu. Hastaların 12’sinin (%40) sigara itiğ i, 6’sının (%20) 1-10 paket/yıl arası,

6'sının (%20) 10 paket/yıl ve üzeri olduğu, 6'sının da (%20) alkol kullandığı bulundu.

Melazmanın çeşitli ırklarda daha sık görülmesi genetik faktörleri akla getirmiştir, fakat spesifik bir Mendelyen paterni olmamasına rağmen çok sayıda gen lokusu tespit edilmiştir. Çalışmamızı bu açıdan değerlendirirsek hastaların %70'i pozitif aile öyküsü bildirmiştir. Hindistan'da yapılan çok merkezli bir çalışmada (163) aile öyküsü %20, Achar ve arkadaşlarının çalışmasında (12) %33, Sundara ve arkadaşlarında (167) %31, Moin ve arkadaşlarında (8) ise %54 pozitif aile öyküsü saptanırken bu oranlar bizim çalışmamızdan farklı olarak daha düşüktü. Bu muhtemelen çalışmamızda hasta sayısının yukarıda bahsedilen çok merkezli çalışmalara göre daha kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Kumaran ve arkadaşları (162) yaptıkları çalışmada eşlik eden komorbiditeler arasında hipotiroidiyi %15 hastada, Aboobacker ve arkadaşları (168) ise %25 hastada tespit etti. Bizim çalışmamızda hastaların 3'ünde (%10) hipotiroidi tespit edildi. Kheradmand ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analizde TSH, anti-TPO ve antitiroglobulin antikorlarının serum düzeylerinin özellikle kadınlarda melazma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (169). Ancak tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (54).

Melazma klinik olarak sentrofasiyal, malar ve mandibuler olmak üzere 3 tipe ayrılmaktadır. Guinot ve arkadaşlarının çalışmasında (161) hastaların % 76'sı sentrofasiyal tip, Hexsel ve arkadaşlarının çalışmasında (11) ise % 90 malar tip melazma hakimdi. Araştırmamızda değerlendirilen hastaların 1'inin malar, 1'inin mandibuler, 28'inin (%93.3) sentrofasiyal tip melazmaya sahip olduğu izlendi.

Melazmalı hastaların muayenesinin ayrılmaz bir parçası olan Wood bakısı, güncel çalışmaların tüm melazmaların mikst tip olduğunu göstermesiyle popülerliğini yitirmiştir. Fakat kliniğimizde melazmalı hastalar halen Wood ışığı ile muayene edilmektedir ve hastalarımızın kayıtlardan elde edilen wood bakısı sonuçlarına göre 16'sının (%53.3) epidermal, 2'sinin (%6.7) dermal, 12'sinin (%40) mikst tipte olduğu bulundu.

Melazmanın kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip olması hastaları çoklu hastane başvurusuna ve çoklu tedavi deneyimine sevk etmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın 20'sinin (%66.7) geçmişte melasma tedavisi aldığı saptandı. Bunların 3'ünün (%10) hidrokinon, 3'ünün (%10) tretinoin, 1'inin (%3.3) adapalen, 7'sinin (%23.3) kligman, 2'sinin (%6.7) azeleik asit, 6'sının (%20) kimyasal peeling ve türü (glikolik asit, cosmelan), 2'sinin (%6.7) altınığne radyofrekans, 2'sinin (%6.7) lazer (Thilium, Q-switched, karbon peeling ve 532 nm Nd: YAG lazer), 24'ünün (%80) güneş kremi (en az günde 1 defa kullanım), 3'ünün (%10) ek işlem (dermapen, mandelik asit, mezoterapi) yaptırdığı tespit edildi.

Melazma klinik şiddeti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için en sık kullanılan MASI ilk olarak Kimbrough-Green ve arkadaşları (10) tarafından oluşturulmuş ve 2017 yılında Pandya ve ark. (58) tarafından modifiye edilmiştir. Çalışmamızda tedavi etkinliğinin en büyük göstergesi olan mMASI, tedavi öncesi ve 4. seanstan iki hafta sonrasının kayıtlı fotoğrafları iki uzman dermatolog tarafından değerlendirilmiş ve hesaplanmıştır. Hastalarımızda tedavi öncesi mMASI ortalaması 5.55 ± 3.42 (min:0.8, max:15) saptandı. Bu skoru etkileyen sosyodemografik ve klinik özellikler istatistiksel olarak araştırıldı ve sonuç olarak çalışmamızda yaş, hastalık süresi, melasma başlangıç yaşı, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, gebelik, aile öyküsü ve geçmiş tedavi öyküsü varlığı ile başlangıç mMASI skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken Fitzpatrick deri tipi ile mMASI arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$). Daha koyu deri tipine sahip hastalarda mMASI daha yüksekti. Guinot ve ark. tarafından yapılan çalışmada da melazma şiddetinin koyu Fitzpatrick deri tipi ile arttığı tespit edilmiştir (161).

Kothari ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi, aile öyküsü, melazma tipi, geçmiş tedavi öyküsü ve güneşe maruz kalma süresi ile MASI arasında çalışmamıza benzer şekilde ilişki saptanmazken; farklı olarak yaş ve sigara ile MASI arasında anlamlı ilişki izlendi. Çalışmamızda tespit edilen Fitzpatrick deri tipi ile MASI arasında anlamlı ilişki Kothari ve arkadaşlarında tespit edilmemiştir (173).

MELASQoL ve MASI arasındaki ilişki bir süredir çalışmalarda tartışma konusu olmuştur ve veriler ne yazık ki belli bir sonuçta uzlaşamamıştır. Bu ilişkiyi

analiz eden yaklaşık 12 çalışmanın sonucunda yedi çalışma (159,173-178), MELASQoL ve MASI arasında ilişki olmadığını gösterirken, beş çalışmada (146,160,179-181) aralarında korelasyon olduğu saptandı. Çalışmamızda başlangıç mMASI ile MELASQoL arasında anlamlı korelasyon saptanmaması literatür ile uyumluydu. Bu durum hastalık şiddetini ölçmek için hekim değerlendirmesinin tek başına yeterli olmadığını, aynı zamanda psikolojik etkilenim için yaşam kalitesi ölçeklerinin de kullanılmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızda tedavi sonunda mMASI skorunun 2.86 ± 1.78 'e gerilediğini saptadık. Hastalarımızın tedavi sonu mMASI'sını etkileyecek sosyodemografik ve klinik özellikleri (yaş, hastalık süresi, melasma başlangıç yaşı, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, gebelik, aile öyküsü ve geçmiş tedavi öyküsü) istatistiksel olarak araştırınca mMASI ile MELASQoL ve Fitzpatrick deri tipi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık ($r=0.406$, $p=0.026$). Ayrıca geçmiş tedavi öyküsü olan hastalarda tedavi sonu mMASI anlamlı olarak daha yüksekti. Başlangıç mMASI ile MELASQoL arasında anlamlı ilişki saptanmazken tedavi sonunda pozitif korelasyon izlenmesi ile Sarkar ve ark.'nın sonuçları ile uyumluydu (182). Bu durum mMASI'deki düşüşle yaşam kalitesinin bir miktar iyileştiği ve tedavi sürecinin sonunda hastalıkları ile ilgili daha gerçekçi yorum yapabildikleri anlamına gelmektedir. Geçmişte tedavi öyküsü olan hastaların tedaviye daha dirençli olması nedeniyle mMASI ile pozitif korelasyon göstermesi şaşırtıcı olmamaktadır.

Sonuç olarak tedavi öncesi mMASI ortalaması 5.55 ± 3.42 (min:0.8, max:15) saptanırken, tedavi sonrası 53.5 ± 18.6 oranında azalarak (son seanstan iki hafta sonra) mMASI 2.86 ± 1.78 'e düşmüştür. Skordaki bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$). Saptadığımız bu iyileşmeyi güncel literatür ile karşılaştırdığımız bazı çalışmalarla benzerlik gözlenmiştir. Atwa ve ark. tarafından yürütülen split face karşılaştırılmalı bir çalışmada %15 TCA uygulanacak yüzün sağ tarafında mMASI başlangıçta 7.4 iken 6 seans TCA peeling sonunda % 66.4 iyileşme göstererek mMASI 2.04'e geriledi (170). Bizim çalışmamızdan daha iyi iyileşme gösteren bu çalışmada seans sayısı ve TCA konsantrasyonu daha fazlaydı.

Dayal ve ark. yaptığı bir çalışmada %20 TCA peeling'in topikal %5 askorbik asit ile kombinasyonu karşılaştırıldı ve başlangıç MASI tek başına TCA uygulanacak hastalarda 23.6 iken 6 seans sonunda MASI %37.2 azalarak 15.1'e düşmüştür. Bizim çalışmamızın Dayal ve arkadaşlarının çalışmasından en büyük farklılıkları TMC-3 peeling içerisinde daha düşük konsantrasyonda TCA bulunması, günlük askorbik asit kremin kullanılmaması ve seans sayısının daha az olmasıydı. Tüm bu farklılıklara rağmen çalışmamızda mMASI değişim %53.5 ile Dayal ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha üstün bulunmuştur. Seans sayısının azlığı ve düşük konsantrasyon TCA'ya rağmen daha iyi sonuç alınmasının bir nedeni TMC –3 peelingte mandelik asit, kojik asit ve vitamin C gibi yardımcı maddelerin yer alması olabilir (171).

Abdel-Meguid ve arkadaşları tarafından Jessner +TCA kombinasyonun, TCA'ya etkinliğini değerlendiren çalışmada TCA %20-25 konsantrasyonlarında 6 seans uygulanmıştır. TCA uygulanan yüz tarafında MASI başlangıçta 10.1 iken tedavi sonunda %48.6 iyileşme göstererek 5.5'e gerilemiştir. Çalışmamızda seans sayısı dörttü ve TCA konsantrasyonu daha düşüktü. Bu dezavantajlara rağmen mMASI değişimi çalışmamızda daha yüksekti. Bu durumun nedeni çalışmamızda TCA peeling'in, Abdel-Meguid ve arkadaşlarının aksine iki kat olacak şekilde uygulanması olabilir (172).

Safoury ve ark.'nın modifiye Jessner +%15 TCA ile tek başına %15 TCA'nın etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada tek başına TCA yapılan yüz tarafında MASI değişimi sekiz seansın sonunda %54.2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, seans sayısı Safoury ve arkadaşlarının çalışmasına göre ciddi anlamda daha azdı ve prepeel protokolu uygulanmamıştı. Tüm aleyhte durumlara rağmen mMASI değişimi yüzdeler olarak benzerlik gösterdi (116).

Sahu ve ark. tarafından 90 hasta üzerinde %30 GA, %92 LA ve %15 TCA peeling'in etkinliğini değerlendirilen çalışmada 6 seans TCA yapılan hastalarda MASI 22.9'den 13.1'e geriledi (154).

Birçok klinisyen için melazmada tedavi etkinliğini değiştiren faktörler merak konusu olmuştur. Biz de çalışmamızda tedaviyi kolaylaştıran veya direnç oluşturan faktörleri merak ettik. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda mMASI skorlarındaki

(%) değişimi etkileyen klinik ve sosyodemografik (yaş, başlangıç yaşı, hastalık sũresi, gũn içerisinde gũneře maruz kalma sũresi, MELASQoL, sigara, nulligravida, multigravida, aile yķũsũ, Fitzpatrick deri tipi, geçmiş tedavi yķũsũ, tetikleyici faktörlerden gebelik ve gũneř maruziyeti) zellik saptamadık.

Dokuz ūlkenin katılımı ile yũrũtũlen bir anket çalışmasında iki gebeliği olan deneklerde gebelik sırasında melazma başlangıç olasılığı, sadece bir gebeliği olan birine göre iki kat daha fazlayken, ū veya daha fazla gebeliği olan deneklerde ise bu olasılık yaklaşık ū kat daha yũksek bulunmuştur (183). Gebelik sırasında melazma gelişimi, koyu fototip kadınlarda UV ışığına maruz kalma, MSH seviyelerinin artması ve post-inflamatuar fenomen dahil olmak ūzere birçok faktrũn kombinasyonu ile açıklanabilir. Doęumdan sonra melazma geriler, ancak asla kaybolmaz ve sonraki gebeliklerde melazmanın nũksetmesi ve şiddetlenmesi de yaygındır (8). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda gebeliğin melazmayı hangi sıklıkta etkilediğini tespit etmek mũmkũn değildi. Fakat gebeliğin melazma şiddeti ūzerindeki etkisini anlamak için yaptığımız istatistiksel değerlendirme sonuçlarında gebeliğin tedavi başlangıcı, tedavi sonu mMASI ve ikisinin yũzdelik değişimini etkilemediğini saptadık.

Melazma klinik şiddeti için mMASI skorun tek başına değerlendirilmemesi birçok uzman tarafından önerilmektedir. Biz de daha etkin değerlendirme için hastalarımızın kayıt programından edindiğimiz MELASQoL değerlerini dkũmente ettik. Tedavi ncesi MELASQoL ortalamalarının 39.47 ± 17.68 olduğu, 1. seans ortalamalarının 32.40 ± 17.62 , 2. seans 31.00 ± 17.37 , 3. seans 29.10 ± 18.96 ve 4. seans ortalamalarının 27.97 ± 19.37 olduğu bulundu. Tedavi ncesi ve sonrası MELASQoL skorlarının anlamlı seviyede değiştiği bulundu ($p=0.001$). İkili karşılaştırma sonuçlarına göre tedavi ncesi MELASQoL skorlarının diğer lũm skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derece yũksek olduğu bulundu ($p<0.005$). Sahu ve arkadaşlarının çalışmasında % 15 TCA uygulanan hasta grubunda başlangıç MELASQoL çalışmamıza benzer şekilde 39.5 iken 6 seans sonunda çalışmamızdan daha dũřũk olarak 23.7'e dũřmũřtũr (154).

Başlangıç MELASQoL ile klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması (yaş, başlangıç yaşı, hastalık sũresi, gũn içerisinde gũneře maruz kalma sũresi,

MELASQoL, sigara, nulligravida, multigravida, aile öyküsü, Fitzpatrick deri tipi ve geçmiş tedavi öyküsü) sonucunda hastalık süresi (yıl) ile MELASQoL değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu ($r=-0.387$, $p=0.034$).

Meksika (178) ve Fransız (176) çalışmalarında hastalık süresi ile MELASQoL skoru arasındaki anlamlı pozitif korelasyonun aksine çalışmamızda bu parametreler arasında, Kothari ve arkadaşlarının (173) çalışmasına benzer şekilde anlamlı derecede negatif korelasyon vardı. Bunun nedeni halkımızın zaman geçtikçe durumlarıyla uzlaşma eğiliminde olmalarından kaynaklanabilir. Fransız çalışmasında ek olarak 45 yaş üzeri kadın hastalarda MELASQoL skoru anlamlı olarak daha yüksek saptanırken bizim çalışmamızda yaş ile korelasyon izlenmedi (176). Geçmişte tedavi alan hastalarda paradoksal olarak yaşam kalitesinin indeksinin daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (145,173,176,178). Fakat bu ilişki çalışmamızda izlenmedi.

Tedavi sonu MELASQoL ile klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması (yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, nulligravida, multigravida, aile öyküsü, Fitzpatrick deri tipi ve geçmiş tedavi öyküsü) sonucunda tedavi sonu MELASQoL medyan değerlerinin Fitzpatrick deri tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu ($p=0.035$).

Birçok çalışmada ağrı skalası olarak kullanılan VAS çalışmamızda iyileşmenin subjektif değerlendirilmesi için kullanıldı. Bu ölçekte hastalara 0: hiç iyileşme yok, 10: tam iyileşmeyi gösterecek şekilde puanlar vermeleri istenmiştir. Araştırmada değerlendirilen hastaların VAS 1. seans ortalamalarının 3.5, 2. seans ortalamalarının 5.07, 3. seans ortalamalarının 6.13, 4. seans ortalamalarının 6.40 olduğu bulundu. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre VAS 1. seans skor ortalamalarının 2.,3. ve 4. skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p<0.001$), 2. seans skor ortalamalarının 3. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p<0.001$), 2. seans skor ortalamalarının 4. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu ($p<0.001$) bulundu. Fakat 3. seans ile 4. seans skor ortalamasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Sonuç olarak çalışmamızda değerlendirici iki uzman dermatolog tarafından hesaplanan mMASI değerindeki

anlamalı değişikliğin hastaların VAS skoruyla da korelasyon gösterdiği yorumunu yapmak mümkündür.

Peeling uygulamaları melazmada sık tercih edilmesine rağmen bazen kullanımlarını kısıtlayacak kadar sık yan etki bildirilmektedir. Çalışmamızda 120 seans TMC-3 peeling sonunda eritem (kızarıklık), yanma, pruritus (kaşıntı) ve son olarak deskuamasyon (kabuklanma) en sık görülen yan etkilerdi. Üç hastada peeling sonrasında herpes simpleks aktivasyonu izlendi ve oral antiviral ile tedavi edilerek peeling 1 hafta ertelendi. Üç hastada topikal kortikosteroid kullanımını gerektirecek kadar şiddetli deskuamasyon izlendi. Keloid gelişimi hiçbir hastada görülmedi.

Hastalarımızda eritem, pruritus, deskuamasyon ve yanma hissi Sahu ve ark. (154) ile Safoury ve ark.'nın (153) çalışmalarına göre daha sık tespit edildi. Fakat bu yan etkiler genellikle şiddetli değildi ve tedavi seansının ertelenmesini gerektirmedi.

Postinflamatuvar hiperpigmentasyon (PIH) TCA yüz peelinglerinde en sık görülen yan etkilerdendir. Ancak çalışmamızda PIH bir hastada izlenerek benzer çalışmalara göre daha az saptanmıştır (116,154,171). Bu durum, TMC-3'ün düşük konsantrasyon TCA içermesi ve iki kat uygulanması, TCA'ya eşlik eden yardımcı moleküller olarak kojik asit, mandelik asit ve askorbik asit içermesi ve hastaların güneşten korunma kurallarına sıkı sıkıya bağlı kalmasından kaynaklanmış olabilir.

Dayal ve ark. tarafından yapılan çalışmada %20 TCA+ topikal %5 askorbik asit kreminin kombinasyonu tek başına %20 TCA'ya göre klinik etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Yapılan çalışmada tek başına TCA uygulanan hastaların üçünde PIH gelişirken kombinasyon alan hastalarda PIH gelişimi izlenmemiştir. Burada oluşan farklılık topikal askorbik asidin TCA peeling ile birleştirilmesinin yan etkileri azalttığını ve ayrıca koyu tenli hastalarda TCA peelingin potansiyel bir yan etkisi olan PIH'den kaçınmaya yardımcı olduğu fikrini tekrar desteklemektedir (171). Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki kullanılan ürün içinde askorbik asitin de yer alması PIH yan etkisiyle daha az karşılaşmamızı sağlamış gibi görünmektedir.

Çalışmamızda hasta sayısının az ve sadece kadın olması, tek merkezli, ve retrospektif bir çalışma olması ve tedavi sonrası takibin yapılmaması böylece

etkinliğin kalıcılığını belirleyememek çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları olarak görülmektedir.



6. SONUÇLAR

- Hastaların tamamı kadındı ve 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalamaları 39.47 ± 4.98 olarak tespit edildi.
- Hastaların melasma başlangıç yaşı ortalaması 31.77 ± 7.74 , melasma süresi ortalama 7.72 ± 6.52 yıl olduğu bulundu.
- Hastaların 27'si (%90) tetikleyici faktör tanımlamıştı. 19'u (%63.3) gebelik sonrası, 1'i (%3.3) ertesi gün haplarından sonra, 4'ü (%13.3) kozmetik ürün kullanımı sonrasında ve son olarak 5'i (%16.7) güneş maruziyeti sonrasında melazmanın başladığını tarifledi.
- Hastaların günlük güneş maruziyeti ortalaması 101.5 dakika olarak tespit edildi.
- Hastaların 4'ünün (%13.3) Fitzpatrick deri tipi 2'ye, 20'sinin (%66.7) Fitzpatrick deri tipi 3'e, 6'sının (%20) fitzpatrick deri tipi 4'e sahip olduğu bulundu.
- Araştırmada değerlendirilen hastaların 1'inin (%3.3) malar, 1'inin (%3.3) mandibuler, 28'inin (%93.3) sentrofasiyal tip melazmaya sahip olduğu izlendi. Hastaların yapılan Wood bakısında 16'sının (%53.3) epidermal, 2'sinin (%6.7) dermal, 12'sinin (%40) miks tipte olduğu bulundu.
- Hastalarımızda tedavi öncesi mMASI ortalaması 5.55 ± 3.42 (min:0.8, max:15) saptandı.
- Çalışmamızda yaş, hastalık süresi, melasma başlangıç yaşı, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, gebelik, aile öyküsü ve geçmiş tedavi öyküsü varlığı ile başlangıç mMASI skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken Fitzpatrick deri tipi ile mMASI arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Daha koyu deri tipine sahip hastalarda mMASI daha yüksekti.
- Hastalarımızın tedavi sonu mMASI 2.86 olup ile yaş, hastalık süresi, melasma başlangıç yaşı, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, gebelik, aile öyküsü ve geçmiş tedavi öyküsü varlığı arasında ilişki değerlendirilmesi sonucunda mMASI ile MELASQoL ve Fitzpatrick deri tipi

arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca geçmiş tedavi öyküsü olan hastalarda tedavi sonu mMASI anlamlı olarak daha yüksekti.

- Sonuç olarak tedavi öncesi mMASI ortalaması 5.55 ± 3.42 (min:0.8, max:15) saptanırken, tedavi sonrası 53.5 ± 18.6 oranında azalarak (son seanstan iki hafta sonra) mMASI 2.86 ± 1.78 'e düşmüştür. Skordaki bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.
- Araştırmada değerlendirilen hastalarımızın mMASI skorlarındaki değişim (%) değerlerinin klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması (yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, nulligravida, multigravida, aile öyküsü, Fitzpatrick deri tipi, geçmiş tedavi öyküsü, tetikleyici faktörlerden gebelik ve güneş maruziyeti) sonucunda anlamlı bir seviyede ilişki olmadığı saptandı.
- Araştırmada değerlendirilen hastalarımızda tedavi öncesi MELASQoL ortalamalarının 39.47 ± 17.68 olduğu, 1. seans ortalamalarının 32.40 ± 17.62 , 2. seans 31.00 ± 17.37 , 3. seans 29.10 ± 18.96 ve 4. seans ortalamalarının 27.97 ± 19.37 olduğu bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası MELASQoL skorlarının anlamlı seviyede değiştiği bulundu. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre tedavi öncesi MELASQoL skorlarının diğer ölçüm skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu bulundu.
- Tedavi sonu MELASQoL ile klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması (yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi, gün içerisinde güneşe maruz kalma süresi, MELASQoL, sigara, nulligravida, multigravida, aile öyküsü, Fitzpatrick deri tipi ve geçmiş tedavi öyküsü) sonucunda tedavi sonu MELASQoL medyan değerlerinin Fitzpatrick deri tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu.
- Çalışmamızda VAS 1. seans ortalamalarının 3.5, 2. seans ortalamalarının 5.07, 3. seans ortalamalarının 6.13, 4. seans ortalamalarının 6.40 olduğu bulundu. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre VAS 1. seans skor ortalamalarının 2.,3. ve 4. skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu, 2. seans skor ortalamalarının 3. seans skor ortalamalarından anlamlı

seviyede düşük olduğu, 2. seans skor ortalamalarının 4. seans skor ortalamalarından anlamlı seviyede düşük olduğu bulundu. Fakat 3. seans ile 4. seans skor ortalamasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

- Çalışmamızda 120 seans TMC-3 peeling sonunda eritem (kızarıklık) ilk seanstan son seansa kadar sırasıyla %63.3, %63.3, %66.7 ve %63.3 hastada, yanma sırasıyla %50, %60, %56.7 ve %56.7 hastada, pruritus (kaşıntı) %60, %66.7, %56.7 ve %46.7 hastada ve son olarak deskuamasyon (kabuklanma) sırasıyla %90, %80, %93.3 ve %76.7 hastada saptanarak en sık görülen yan etkiydi.
- 3 hastada peeling sonrasında herpes simpleks aktivasyonu izlendi ve oral antiviral ile tedavi edilerek peeling 1 hafta ertelendi. 3 hastada topikal kortikosteroid kullanımını gerektirecek kadar şiddetli deskuamasyon izlendi. 1 hastada PIH gelişti. Keloid gelişimi hiçbir hastada görülmedi.

7. ÖZET

Melazma, koyu deri tiplerine sahip insanları etkileyen yaygın dirençli, tekrarlayıcı bir pigmentasyon bozukluğudur. Kesin etiopatogenezi net olmamakla beraber genetik, güneş ışığı, gebelik, OKS, tiroid disfonksiyonu ve ilaçlar sıklıkla suçlanmaktadır. Melazmanın terapötik yönetimi zordur ve yüksek nüks oranları yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Tedavide sıklıkla topikal ve sistemik tedaviler, kimyasal peeling ve lazer uygulamaları tercih edilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde melazma endikasyonu için TCA (TMC-3 TM action by aesthetical) peeling uygulanan hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri, tetikleyici faktörleri ve en temel olarak TCA (TMC-3 TM action by aesthetical) peeling etkinliğini ve güvenilirliğini tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmaya 30 kadın hasta dahil edildi. Yaş ortalamaları 39.4 yıl, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 31.7 yıl bulundu. Araştırmada değerlendirilen hastaların 27'si (%90) tetikleyici faktör tanımlamıştı. Hastaların 4'ü (%13.3) Fitzpatrick deri tipi 2'ye, 20'si (%66.7) Fitzpatrick deri tipi 3'e, 6'sı (%20) fitzpatrick deri tipi 4'e sahipti. Hastaların başlangıç mMASI ortalaması 5.55, iken tedavi sonunda %53.5 oranında azalarak 2.86'ya geriledi. Bu değişim istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.001$). Hastalarımızda tedavi öncesi MELASQoL ortalaması 39.4 ve seanslar sonrası sırasıyla 32.4, 31, 29.1 ve 27.9 tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası MELASQoL değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Sonuç olarak bu çalışmayla TCA peelingin melazma hastalarında etkili ve güvenli bir seçenek olarak tercih edilebileceği görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Melazma, TCA peeling, mMASI, MELASQoL

8.ABSTRACT

Melasma is a common chronic refractory disorder of pigmentation and affects people with darker skin types. Although the etiopathogenesis is not clearly understood; genetic disposition, sunlight, pregnancy, oral contraceptive pills, thyroid disorders and drugs are often blamed.

The therapeutic management of melasma is difficult and its high recurrence rates significantly affects the quality of life. Topical and systemic treatments, chemical peelings, and laser applications are often preferred for the treatment.

In this study, we aimed to evaluate the effectiveness and safety of TCA peeling (TMC-3 TM action by aesthetical) and describe the sociodemographic, clinical characteristics, triggering factors in patients who apply to our clinic for the treatment of melasma.

30 female patients were included in the study. The mean age was 39.4 years and the mean age of onset of the disease was 31.7 years. 27 (90%) out of 30 patients evaluated in the study reported triggering factors. Among patients included in the study, 4 patients (13.3%) had Fitzpatrick skin type 2, 20 patients (66.7%) had Fitzpatrick skin type 3, and 6 patients (20%) had Fitzpatrick skin type 4. The mean mMASI of the patients which decreased by 53,5% were 5.55 before the treatment and 2.86 at the end of the treatment. This difference was statistically significant ($p<0.001$). In our patients, the mean of MELASQoL was 39.4 before the treatment and 32.4, 31, 29.1, and 27.9 after the sessions, respectively. The difference in MELASQoL before and after treatment was statistically significant ($p=0.001$).

In conclusion, this study suggests that TCA peeling could be preferred as an effective and safe option in melasma patients.

Key words: Melasma, TCA peeling, mMASI, MELASQoL

9. KAYNAKLAR

1. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(3):151–63.
2. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther* 2011 ;13(6):265–79.
3. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol*. 2019;28(6):704–8.
4. Miot LDB, Miot HA, da Silva MG, Marques MEA. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623–35.
5. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(6):698–710.
6. Young Kang H, Ortonne JP. Melasma update. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100:110–3.
7. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):601–7.
8. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):285–8.
9. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):305.
10. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):699–714.
11. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Filho CASM, Kalil CLPV, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):440–4.
12. Achar A, Rathi SK. MELASMA: A CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF 312 CASES. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):380.

13. Vázquez M, Maldonado H, Benmamán C, Sanchez JL. Melasma in men. A clinical and histologic study. *Int J Dermatol*. 1988 ;27(1):25–7.
14. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(7):768–72.
15. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR, Schulz MR, Verma A, Quandt SA, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. *Int J Dermatol*. 2009;48(1):22–6.
16. Tamega ADA, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):151-6
17. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors – an overview of the latest research. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 27:5–6.
18. Mandry Pagán R, Sánchez JL. Mandibular melasma. *P R Health Sci J*. 2000;19(3):231–4.
19. Rathore S, Gupta S, Gupta V. Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(3):409–11.
20. Jimbow K, Minamitsuji Y. Topical therapies for melasma and disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Ther*. 2001;14(1):35–45.
21. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461–5.
22. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002 ;146(2):228–37.
23. Hernández-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):305–8.
24. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111–6.

25. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol*. 2010;19(8): 228-33
26. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: Evidence of damage in the basal membrane. *American Journal of Dermatopathology*. 2011;33(3):291–5.
27. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(2):96–101.
28. Yuan XH, Jin ZH. Paracrine regulation of melanogenesis. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(3):632-639.
29. Bolognia J, Murray M, Pawelek J. UVB-induced melanogenesis may be mediated through the MSH-receptor system. *J Invest Dermatol*. 1989;92(5):651–6.
30. Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovitch L, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2021 ;20(11):3432–45.
31. Abdel-Naser MB, Seltsmann H, Zouboulis CC. SZ95 sebocytes induce epidermal melanocyte dendricity and proliferation in vitro. *Exp Dermatol*. 2012;21(5):393–5.
32. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):824.
33. Taraz M, Niknam S, Amir |, Ehsani H. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. 2017;30(3).
34. Ferreira I, Videira S, Lima Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. 2013. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76-83
35. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol*. 1996;106(4):785–9.
36. Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S. Histamine Induces Melanogenesis and Morphologic Changes by Protein Kinase A Activation via H2 Receptors in Human Normal Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000;114(2):334–42.

37. 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(12):1533–7.
38. 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(6):1094-9.
39. Gledhill K, Rhodes LE, Brownrigg M, Haylett AK, Masoodi M, Thody AJ, et al. Prostaglandin-E 2 is produced by adult human epidermal melanocytes in response to UVB in a melanogenesis-independent manner. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23(3): 394–403.
40. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(5):463–5.
41. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(11):1312–6.
42. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses*. 2017;101:1–5.
43. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):822–6.
45. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, de Donatis GM, et al. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1):171–8.
45. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Lacour JP, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: A prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):189-190.
46. 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 Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1254–62.

47. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010; 23(1):84–92.
48. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011;131(8):1692–700.
49. Khanna N, Rasool S. Facial melanoses: Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(5):552–64.
50. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *Journal of Investigative Dermatology.* 1983;81(6):543–5.
51. Tamega ADA, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques MEA, Miot LDB. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(2):222–8.
52. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(4):555–68.
53. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, AHJ of P. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2011; 21 (4): 241-247
54. Ameneh Y, Banafsheh F. Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study. *Iranian Journal of Dermatology.* 2010;13 (2).
55. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol.* 1991;125(2):192–192.
56. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):771.
57. 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;64(1)
58. Resnik S, Collumb J. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA.* 1967;199(9):601–5.

59. Sun C C, Lü Y C, Lee EF, Nakagawa H. Naevus fusco-caeruleus zygomaticus. *Br J Dermatol*. 1987;117(5):545–53.
60. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis*. 1983;32(1).
61. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. 2013; *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30(1):35-42
62. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, Hamzavi IH, Lim HW. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1393–7.
63. Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible Light Part II. Photoprotection against visible and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1233.
64. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N, et al. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):450–69.
65. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of Depigmentation by Hydroquinone. *Journal of Investigative Dermatology*. 1974;62(4):436–49.
66. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5): 272–81.
67. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin*. 2007;25(3):337–42.
68. Ennes SBP, Paschoalick RC, Alchorne MMDA. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. 2009;11(3):173–9.
69. M Vázquez JS. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis*. 1983;32:92–6.
70. Publishing B, Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(2):55–9.

71. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2006;20:781–87.
72. Dayal S, Sahu P, Dua R. Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(1):35–42.
73. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67–72.
74. V M Verallo-Rowell, V Verallo, K Graupe Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh).1989;143:58-61.
75. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream *Int J Dermatol*. 1991;30(12):893–5.
76. C Romero EACLJO. Retinoic acid as modulator of UVB-induced melanocyte differentiation. Involvement of the melanogenic enzymes expression. *J Cell Sci*. 1994;107:1095–103.
77. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmented disorders. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):280–8.
78. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):415–21.
79. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the Treatment of Melasma: A Preliminary Report. *J Dermatol*. 2002;29(8):539–40.
80. Sarma N, Chakraborty S, Poojary S, Rathi S, Kumaran S, Nirmal B, et al. Evidence-based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):406.
81. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol*. 1975;111(1):40–8.
82. CB Lynde JKCL. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett*. 2006; 11:1–6.

83. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):611–8.
84. 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;43(8):604–7.
85. Lim JTE. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999 ;25(4):282–4.
86. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol*. 2000;39(4):299–301.
87. Crocco EI, Veasey JV, de Camargo Boin MFF, Lellis RF, Alves RO. A novel cream formulation containing nicotinamide 4%, arbutin 3%, bisabolol 1%, and retinaldehyde 0.05% for treatment of epidermal melasma. *Cutis*. 2015;96(5):337–42.
88. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(1):20–31.
89. Otte N, Borelli C, Korting HC. Nicotinamide – biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. *Int J Cosmet Sci*. 2005;27(5):255–61.
90. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci*. 2014 ;19(8):753.
91. 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;14(3):174–7.
92. Saki N, Darayesh M, Dermatological AHJ of, 2018 undefined. Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: a split-face controlled trial. Taylor & Francis. 2018;29(4):405–10.
93. Tehranchinia Z, Saghi B, Rahimi H. Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety of Tranexamic Acid Local Infiltration in Combination with Topical 4% Hydroquinone

- Cream Compared to Topical 4% Hydroquinone Cream Alone in Patients with Melasma: A Split-Face Study. *Dermatol Res Pract*. 2018;5.
94. Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(9):917–22.
 95. 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;156(5):997–1004.
 96. 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;48(8):893–5.
 97. Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):69–72.
 98. Alvin G, Catambay N, Vergara A, Jamora MJ. A comparative study of the safety and efficacy of 75% mulberry (*Morus alba*) extract oil versus placebo as a topical treatment for melasma: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):1025–31.
 99. Altaei T. The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC Dermatol*. 2012;12:18.
 100. Tadokoro T, Bonté F, Archambault JC, Cauchard JH, le Neveu M, Ozawa K, et al. Whitening efficacy of plant extracts including orchid extracts on Japanese female skin with melasma and lentigo senilis. *J Dermatol*. 2010;37(6):522–30.
 101. Sarkar R, Arora P, Garg Kv. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):4.
 102. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(4):417–28.
 103. Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Chemical Peeling: A Useful Tool in the Office. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(4):315–22.
 104. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol*. 2001;40(5):354–7.

105. Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N, Sonthalia S, Das A, Arya L, et al. Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):470–6.
106. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):149–54
107. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner’s solution chemical peels. *Dermatol Sur*. 2006;32(12):1429–36.
108. Ahn HH, Kim IH. Whitening effect of salicylic acid peels in Asian patients. *Dermatol Surg*. 2006;32(3):372–5.
109. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg*. 1999;25(1):18–22.
110. Vavouli C, Katsambas A, Gregoriou S, Teodor A, Salavastru C, Alexandru A, et al. Chemical peeling with trichloroacetic acid and lactic acid for infraorbital dark circles. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(3):204–9.
111. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH, Monheit G. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg*. 2002;28(11):1017–21.
112. Sacchidanand S, Shetty AB, Leelavathy B. Efficacy of 15% Trichloroacetic Acid and 50% Glycolic Acid Peel in the Treatment of Frictional Melanosis: A Comparative Study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015 ;8(1):37.
113. Puri N. Comparative study of 15% TCA peel versus 35% glycolic acid peel for the treatment of melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(2):109.
114. Al-Waiz MM, Al-Sharqi AI. Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol Surg*. 2002;28(5):383–7.
115. Monheit GD. Medium-depth chemical peels. *Dermatol Clin*. 2001;19(3):413–25.
116. Safoury OS, Zaki NM, Nabarawy EA el, Farag EA. A study comparing chemical peeling using modified jessner’s solution and 15% trichloroacetic acid versus 15% trichloroacetic acid in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol*. 2009 ;54(1):41–5.

117. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005–32.
118. Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol*. 2019;29(1):55–8.
119. 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.
120. Karn D, KC S, Amatya A, Razouria EA, Timalisina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012;10(40):40–3.
121. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):385–92.
122. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. Polypodium leucotomos as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 ;7(3):13.
123. Goh CL, Chuah SY, Derm D, Tien S, Thng G, Vitale MA, et al. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Polypodium Leucotomos Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(3):14.
124. Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of Polypodium leucotomos for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(1):58–62.
125. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hynan LS, Chong B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol*. 2013;149(8):981–3.
126. Stahl W, Sies H. Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(2):287–95.
127. Rizwan M, Rodriguez-Blanco I, Harbottle A, Birch-Machin MA, Watson REB, Rhodes LE. Tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage

- in humans in vivo: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011 ;164(1):154–62.
128. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol*. 2017;56(9):902–8.
 129. Lin Teo W, Gan E, Jinghan A, Chuah SY, Alain K, Goh CL, et al. Double Blind Placebo Controlled Trial to Evaluate of the Effectiveness of a Dietary Supplement Rich in Carotenoids as Adjunct to Topical Lightening Cream for the Treatment of Melasma: A Pilot Study. *Journal of Dermatology and Dermatologic Diseases*. 2015;2(2):1–6.
 130. Handog EB, Datuin MSL, Singzon IA. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. *Int J Dermatol*. 2016;55(2):153–7.
 131. Trivedi M, Yang F, Cho B. A review of laser and light therapy in melasma. 2017; 24 Jaunary 2023, posting date. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.004>
 132. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg*. 2004;30(9):1196–200.
 133. Goldman MP, Gold MH, Palm MD, Colón LE, Preston N, Johnson LA, et al. Sequential treatment with triple combination cream and intense pulsed light is more efficacious than sequential treatment with an inactive (control) cream and intense pulsed light in patients with moderate to severe melasma. *Dermatol Surg*. 2011;37(2):224–33.
 134. Figueiredo Souza L, Trancoso Souza S. Single-session intense pulsed light combined with stable fixed-dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. *Dermatol Ther*. 2012;25(5):477–80.
 135. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994 ;20(9):592–7.

136. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg.* 2010;36(1):76–87.
137. Xi Z, Gold MH, Zhong L, Ying L. Efficacy and safety of Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment of melasma. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):962–70.
138. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med.* 2004;34(5):426–38.
139. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2005;31(12):1645–50.
140. Polder KD, Bruce S. Treatment of melasma using a novel 1,927-nm fractional thulium fiber laser: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2012;38(2):199–206.
141. Morais OO de, dos Santos Sousa MC, Costa IMC, Lemos ÉFL, Gomes CM, de Paula CDR. The use of ablative lasers in the treatment of facial melasma. *An Bras Dermatol.* 2013;88(2):238–42.
142. Trelles MA, Velez M, Gold MH. The treatment of melasma with topical creams alone, CO2 fractional ablative resurfacing alone, or a combination of the two: a comparative study. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(4):315–22.
143. Manaloto RMP, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg.* 1999;25(2):121–3.
144. Cameli N, Abril E, Mariano M, Berardesca E. Combined use of monopolar radiofrequency and transdermal drug delivery in the treatment of melasma. *Dermatol Surg.* 2014 ;40(7):748–55.
145. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *British Journal of Dermatology.* 2003;149(3):572–7.
146. Cigdem Dogramaci A, Yurtman Havlucu D. Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: The MelasQoL-TR study. 2009;20(2):95–9.

147. Zhu Y, Zeng X, Ying J, Cai Y, Qiu Y, Xiang W. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1).
148. Soliman MM, Ramadan SAR, Bassiouny DA, Abdelmalek M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: A comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(2):89–94.
149. Brody HJ. Commentary on Combined Jessner Solution and Trichloroacetic Acid Versus Trichloroacetic Acid Alone in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. *Dermatol Surg*. 2017;43(5):657.
150. Abdel-Majid EM, Helmy ER, Abdel Motaleb AA. Modified Jessner's Solution Combined With Trichloroacetic Acid 20% Versus Glycolic Acid 70% Combined With Trichloroacetic Acid 20% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Surg*. 2021;47(5):179–83.
151. Lee GY, Kim HJ, Whang KK, Brody HJ. The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. *Dermatol Surg*. 2002;28(12):1120–3.
152. G K, A G, D K. Chemical peeling--glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(2):82–4.
153. 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;76(4):447.
154. Sahu P, Dayal S. Most worthwhile superficial chemical peel for melasma of skin of color: Authors' experience of glycolic, trichloroacetic acid, and lactic peel. *Dermatol Ther*. 2021;34(1).
155. Kim IH, Kim HK, Kye YC. Effects of tretinoin pretreatment on TCA chemical peel in guinea pig skin. *J Korean Med Sci*. 1996;11(4):335–41.
156. Hevia O, Nemeth AJ, Taylor JR. Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch Dermatol*. 1991 ;127(5):678–82.

157. Vagotis FL, Brundage SR. Histologic study of dermabrasion and chemical peel in an animal model after pretreatment with Retin-A. *Aesthetic Plast Surg*. 1995;19(3):243–6.
158. Kimbrough Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):727–33.
159. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(6):655–62.
160. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: Cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):59–66.
161. 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 Dermatol Venereol*. 2010;24(9):1060–9.
162. Kumaran MS, Narayan R V, Kaushik A, Bishnoi A, Vinay K, Parsad D. Clinico-epidemiological profile and long term follow up in melasma. *Dermatol Ther*. 2021;34(6).
163. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, Verma S, Hassan I, Bhat Y, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1305–10.
164. Duarte I, Carolina A, Lage C. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Dermatitis*. 2007; 56:211–3.
165. Ippen H. Clinical aspects of pigmentation disorders due to oral contraceptives. *Arch Dermatol Forsch*. 1972 ;244(1):500–3.
166. Deharo C, Berbis P, Privat Y. Dermatological complications caused by oral contraceptives. *Fertil Contracept Sex*. 1988;16(4):299–304.
167. Sundara D, Krupashankar R, Somani VK, Kohli M, Jaishree, Anil S, A Cross-Sectional, Multicentric Clinico-Epidemiological Study of Melasma in India. 2014; *Dermatol Ther*. 2014;4(1):71-81.

168. Aboobacker S, Karthikeyan K. Melasma and Hypothyroidism: Conflicting Coexistence, *J Clin Exp Dermatol Res* 2017, 8:6.
169. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1231-1238
170. Atwa MA, Ahmed AH, Nada HA, Refaey SM, Jafferany M, Elsaie ML. Combined chemical peels versus trichloroacetic acid (TCA) for treating melasma: a split face study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):959–64.
171. Dayal S, Sahu P, Yadav M, Jain VK. Clinical Efficacy and Safety on Combining 20% Trichloroacetic Acid Peel with Topical 5% Ascorbic Acid for Melasma. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):8-11
172. Abdel-Meguid AM, Taha EA, Ismail SA. Combined Jessner Solution and Trichloroacetic Acid Versus Trichloroacetic Acid Alone in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. *Dermatol Surg*. 2017 ;43(5):651–6.
173. Kothari P, Sharma YK, Patvekar MA, Gupta A. Correlating Impairment of Quality of Life and Severity of Melasma: A Cross-sectional Study of 141 Patients. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):292–6.
174. Harumi O, Goh CL. The Effect of Melasma on the Quality of Life in a Sample of Women Living in Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(1):21–4.
175. Ikino JK, Nunes DH, da Silva VPM, Sens MM, Fröde TS. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):196–200.
176. Misery L, Schmitt AM, Boussetta S, Rahhali N, Taieb C. Melasma: measure of the impact on quality of life using the French version of MELASQOL after cross-cultural adaptation. *Acta Derm Venereol*. 2010 ;90(3):331–2.
177. Karmila Jusuf N, Budi Putra I, Mahdalena M. Is There a Correlation between Severity of Melasma and Quality of Life ?, *J Med Sci*. 2019;7(16):2615-2618
178. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida ART, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol*. 2006;156 Suppl:13–20.

179. Kim HY, Park GH, Park EJ. Usefulness of Melasma Quality of Life Scale (MELASQOL) When Evaluating the Quality of Life in Korean Melasma Patients. *Korean Journal of Dermatology*. 2013 ;422–8.
180. Pollo CF, Miot LDB, Meneguín S, Miot HA. Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci*. 2018;40(3):313–6.
181. Sarkar R, Garg S, Dominguez A, Balkrishnan R, Jain RK, Pandya A. Development and validation of a Hindi language health-related quality of life questionnaire for melasma in Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(1):16–22.
182. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019; 18:1066–73.
183. Ortonne J, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1254-62.

10.EKLER

Çalışmamızda yer alan hastaların tedavi öncesi ve kontrol seanslarında çekilmiş fotoğraflarından örnekler



Tedavi öncesi

4. Seans sonrası

Tedavi öncesi



4. Seans sonrası



Tedavi öncesi

4. Seans sonrası



