

# Melazma Tedavisinde %20 Azeleik Asit ile %4 Hidrokinonun Etkinliğinin Değerlendirilmesi

THE TREATMENT OF MELASMA: 20% AZELAIC ACID CREAM VERSUS 4% HYDROQUINONE CREAM

Nurdan LENK, Ferda ARTÜZ, Emel GÜNGÖR, Nuran ALLI, Figen BİLEN

SB.Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Çalışmamızda %20 azeleik asit krem ile %4 hidrokinon kremin melazma tedavisindeki etkinliği araştırıldı. 40 kadın hasta çalışmaya alındı ve hastalar 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Hidrokinon grubundan 16 hasta, azeleik asit grubundan 15 hasta çalışmayı tamamladı. Tedaviler günde 2 kez ve maksimum süre 24 hafta olmak üzere uygulandı. Çalışma esnasında tüm hastalar güneşten koruyucu kullandı. Hidrokinon krem ile %60 oranında, azeleik asit krem ile %42 oranında iyileşme saptandı, iki grup arasında tedavinin etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). Melazmanın tedavisinde hidrokinonun, azeleik asitten etkili olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Melazma, Azeleik asit, Hidrokinon

T Klin Dermatoloji 1996, 5:121-124

Melazma akkiz gelişen bir melanoderma olup yüzün özellikle güneş gören kısımlarına simetrik olarak yerleşmiş hiperpigmente lekelerle karakterizedir. Nadiren ön kollarda da görülür (1).

Melazmanın etyolojisi tam bilinmemekle birlikte birçok etyolojik faktör hastalıklardan sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında oral kontraseptifler, hamilelik, kozmetik kullanımı, nutrisyonel faktörler, endokrin hastalıklar ve stres sayılabilir (2,3). Ancak genetik predispozisyon ve güneş ışığı en çok suçlanan faktörlerdir (4). Genellikle kadınlarda görülmesine rağmen nadiren erkeklerde de görülebilir (1,3).

Geliş Tarihi: 6.12.1995

Yazışma Adresi: Nurdan LENK  
Gülhane Lojmanları Setler Apartmanı  
Kat:7 No:3ü  
Etilik, ANKARA

T Klin J Dermatol 1995, 5

## SUMMARY

In this study, we compared the efficacy of 20% azelaic acid cream with 4% hydroquinone cream for a maximum period of 24 weeks in patients with melasma. Our study included 40 women patients and they were divided into two groups. 16 patients of the hydroquinone group and 15 patients of the azelaic acid group completed the trial. Treatments were applied topically twice daily and the use of sunscreens were mandatory. Healing was achieved in 60% of the patients treated with 4% hydroquinone cream and in 42% of those treated with 20% azelaic acid cream. There was statistically significant difference between two groups ( $p<0.05$ ). In conclusion, we found that hydroquinone was more effective than azelaic acid in the treatment of melasma.

Key Words: Melasma, Azelaic acid, Hydroquinone

T Klin J Dermatol 1996, 5:121-124

Melazmanın farklı klinik tipleri tanımlanmıştır. Fasyal yerleşimli melazmada alın, burun sırtı, yanaklar, üst dudak ve çenede yerleşen hiperpigmentasyon, sentrofasyal (%63), yanaklar ve burunda yerleşen hiperpigmentasyon, malar (%21), mandibulanın ramusunda yerleşen, mandibular (%16) yerleşimli olarak değerlendirilmektedir (1,3,5).

Sık görülen bir pigmentasyon bozukluğu olan melazmanın tedavisinde çok sayıda ilaç denenmiş ve tatminkar sonuçlar alınmamıştır (1,6). Birçok hiperpigmente hastalığın tedavisinde kullanılarak başarılı sonuçlar alınan azeleik asit invitro olarak tirozinazın kompetitif inhibitörüdür (6-8). Melazma üzerinde etkili olduğu bilinen hidrokinon %2,3,4 ve 5 konsantrasyonlarda kullanılabilmektedir (4).

Bu çalışmamızda; %20 azeleik asit krem ile %4'lük hidrokinon kremin melazma tedavisindeki etkinliğini araştırdık.

121

## MATERYEL VE METOD

Klinik olarak fasyal melazma tanısı olan 40 kadın hasta çalışmaya alındı. Hamile olanlar ve oral kontraseptif kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşları 18 ila 42 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 29 3-8 idi.

Hastalardan, bir grubu %4'lük hidrokinon kremi, diğer grubu %20'lik azeleik asit kremi kullanmak üzere 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Tedaviler günde 2 kez maksimum süre 214 hafta olmak üzere uygulandı. Çalışma hastalarına en az faktör 15 içeren güneşten koruyucu kullanılması önerildi. Hastalar tedavi esnasında 4,9,14,19 ve 24. haftalarda hiperpigmentasyondaki değişiklik ve yan etkiler açısından değerlendirildi.

Melazmanın dağılımı sentrofasyal ve malar olmak üzere iki grupta kategorize edildi. Melazmanın rengi te-

davi öncesi ve tedavinin bitiminde değerlendirilerek tedavinin etkinliğine karar verildi. Bu amaçla pigment yoğunluğu O'dan 4'e kadar derecelendirildi (0-pigmentasyon yok, 1-çok hafif hiperpigmentasyon, 2-açık kahverengi hiperpigmentasyon, 3-kahverengi hiperpigmentasyon, 4-koyu kahverengi hiperpigmentasyon).

Her iki grubun tedavi öncesi pigmentasyon yoğunluğu birbiriyle karşılaştırıldı. Hidrokinon ve azeleik asit grubundaki hastalarda pigmentasyon yoğunluğu tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilerek tedavinin etkinliğine karar verildi. Daha sonra iki grup etkinlik açısından birbiriyle karşılaştırıldı. Tüm değerlendirmelerde student-t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hidrokinon grubundan 16 hasta, azeleik asit grubundan 15 hasta 24 haftalık çalışmayı tamamladı. Hi-

**Tablo 1.** Hidrokinon grubu

	Yaş	Melazmanın dağılımı	Melazmanın süresi (yıl)	Pigmentasyon tedavi öncesi	Yoğunluğu tedavi sonrası	
1	MK	22	Sentrofasyal	2	3	1
3	FK	31	Sentrofasyal	1	4	2
4	GE	27	Sentrofasyal	5	3	1
5	FG	29	Sentrofasyal	1	4	2
6	EÇ	18	Malar	1	3	0
7	ED	28	Malar	5	4	1
8	AT	42	Sentrofasyal	7	3	1
9	SK	38	Malar	8	2	0
10	AŞ	25	Malar	1	2	1
11	AÇ	18	Malar	2	3	1
12	EA	35	Malar	6	3	1
13	FE	40	Sentrofasyal	6	4	1
14	AK	40	Sentrofasyal	2	4	1
15	AA	20	Sentrofasyal	1	3	1
16	OD	35	Sentrofasyal	2	4	2

**Tablo 2.** Azeleik asit grubu

	Yaş	Melazmanın dağılımı	Melazmanın süresi (yıl)	Pigmentasyon tedavi öncesi	Yoğunluğu tedavi sonrası	
1	OK	21	Malar	1	2	1
2	ŞD	35	Malar	7	4	2
3	NE	21	Malar	3	3	1
4	FA	23	Sentrofasyal	2	4	2
5	BA	42	Sentrofasyal	6	4	2
6	A E	33	Sentrofasyal	8	4	2
7	HK	37	Malar	5	2	1
8	NK	28	Sentrofasyal	2	4	1
9	NA	18	Malar	6 ay	3	1
10	HE	28	Sentrofasyal	1	3	2
11	EK	25	Sentrofasyal	2	3	1
12	FA	31	Sentrofasyal	5	2	1
13	NÖ	34	Sentrofasyal	t	3	1
14	PL-	20	Malar	1	3	2
15	AK	40	Sentrofasyal	7	4	2

drokinon grubundan 3 hastada eritem, yanma ve kaşıntı geliştiği için tedavi kesildi. Hidrokinon grubundan 1 hasta, azeleik asit grubundan 5 hasta kontrolere gelmediği için değerlendirme dışı bırakıldı.

Hidrokinon grubundaki hastaların yaş ortalaması 29.5±8, melazmanın süresi ortalama 3.3-2 yıl olup, azeleik asit grubunda yaş ortalaması 29.1±8, melazma süresi ortalama 3 4\*3 yıl idi. Her iki grupta melazmanın dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1,2).

Her iki grubun tedavi öncesi pigmentasyon yoğunluğu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Hidrokinon grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası pigmentasyon yoğunluğu karşılaştırıldığında sonuç anlamlı bulundu (p<0.05). ilaç %60 oranında etkili olarak saptandı. Azeleik asit grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası pigmentasyon yoğunluğu karşılaştırıldığında ilacın etkili olduğu saptandı (p<0.05). Azeleik asitin %42 oranında etkili olduğu bulundu. Her iki grup birbirleri ile karşılaştırıldığında hidrokinonun, azeleik asitten etkili olduğu belirlendi (p<0.05).

Tedavi grubundaki hastalar yan etki açısından değerlendirildiğinde hidrokinon grubundan 3 hastada tedaviyi kesmemizi gerektirecek derecede eritem, yanma ve kaşıntı gelişti. Azeleik asit grubundaki hastalarda ise yan etki gözlenmedi. Hidrokinon grubundan 2 hastada tam iyileşme görüldü. Bu hastalardan birinde iyileşme 14. haftada, diğerinde 19. haftada saptandı. Azeleik asit grubunda pigmentasyon yoğunluğu belirgin bir şekilde azalırken hiçbir hastada tam iyileşme gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Melazmanın patogenezi melanosit, melanozom ve melanin artışı söz konusudur (9,10). Histolojik olarak epidermal, dermal veya her iki alanda pigment artışı vardır (1,10).

Melazmanın tedavisinde güneşten korunmanın yanısıra, topikal tretinoin, hidrokinonlar ve kortikosteroidler ile bunların çeşitli kombinasyonları kullanılmış ve değişik oranlarda başarılı sonuçlar alınmıştır (1). Yeni bir depigmente ajan olarak kullanılan N-Acetyl-4-S-Cysteaminylphenolun da tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (4).

Hidrokinon melazmanın tedavisinde yaygın olarak kullanılan depigmente bir ajandır. %2 ve %5 konsantrasyonlarda kullanımı ile melanozom oluşumunda azalma, melanositik organellerde destrüksiyon ve melanositlerde nekroza sebep olur (4,11). ilacın uzun süre, yüksek konsantrasyonlarda kullanımı ile bazı hastalarda lokal irritasyon ve allerjik kontakt dermatit görülebilir (4). Hidrokinonun %2 konsantrasyonda bile uzun süreli bir kullanımı ile eksojen okronozis ve depigmentasyon geliştiği bildirilmiştir (6). Hidrokinon grubundaki 3 hasta-

da lokal irritasyon görülmesine rağmen eksojen okronozis ve lökoderma gözlenmedi.

ilk defa 1978 yılında pityrosporunun kültürlerinde saptanan azeleik asit (1,7 heptanedikarboksilik asit) melanin üretiminin anahtar enzimi olan tirozinanın invtro kompetitif inhibitörüdür (6,7). Normal melanositler üzerine etkisi olmayıp özellikle hiperaktif veya malign melanositler üzerine inhibitör etki göstermektedir (6-8). Azeleik asit kullanımı ile lokal irritasyon bildirilmesine rağmen allerjik sensitizasyon gözlenmemiştir, ilacın uzun süre kullanımı ile lökoderma ve eksojen okronozis gibi yan etkiler saptanmamıştır (6). Tedavide %15 veya %20'lik kremleri kullanılmaktadır. Azeleik asit grubundaki hastalarımızda yan etki gözlemedik.

1989 yılında Verollo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; %20'lik; Azeleik asit, %2'lik hidrokinondan daha etkili bulunmuştur (12). 1991 yılında Balina ve arkadaşları %20'lik azeleik asit ile %4'lük hidrokinonu karşılaştırdıkları bir çalışmada; iki ilacın aynı oranda etkili olduğunu saptamışlardır (6). 1994 yılında Dr.Şenol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; %4'lük hidrokinon, %20'lik azeleik asitten etkili bulunmuştur (13). Biz çalışmamızda azeleik asit grubunda %42'lik, hidrokinon grubunda %60'lık bir iyileşme saptadık, iki grub arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark vardı.

Sonuç olarak %4'lük hidrokinonun, %20'lik azeleik asitten daha etkili olduğu saptandı. Ancak %42 oranında etkili bulduğumuz azeleik asitin de, hidrokinon kullanımının yan etkileri göz önüne alınarak özellikle de irritasyon ve allerjik sensitizasyon gelişmiş hastalarda topikal kortikosteroid ve tretinoin gibi sinerjistik bir ajanla kombine olarak kullanılmasının faydalı bir terapötik yaklaşım olacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. Br J Dermatol 1993; 129, 415-21.
2. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. Br J Dermatol 1991; 125(2):192-3.
3. Mosher DB, et al. Melasma. In: Fitzpatrick TB, et al. Dermatology in general medicine, 3<sup>rd</sup> ed. Newyork: McGraw Hill Book Co, 1987:848-9.
4. Jimbow K. N-Acetyl-4-S Cysteaminyl phenol as a New type depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. Arch Dermatol 1991; 127:1528-34.
5. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. J Am Acad Dermatol 1986; 15:894-9.
6. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma (%20 Azeleic acid versus %4 Hydroquinone cream). Int J Dermatol 1991;30:893-5.

7. Kameyama K, Morita M, Sugaya K, et al. Treatment of reticulate acropigmentation of Kitamura with azeleic acid. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:817-20.
8. Prieto MAR, Lopez PM, et al. Treatment of lentigo maligna with azeleic acid. *Int J Dermatol* 1993; 32:363-4.
9. Sanchez JL. Melasma. In: Demis DJ, ed. *Clinical dermatology*, 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: (2)11-6:1-3.
10. Sanchez NP, et al. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. *J Am Dermatol* 1981; 4:698-710.
11. Jimbow K, Oboto H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974; 62:436-49.
12. Verallo-Rowell VB, Verolla V, et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol (stockh)* 1989; 143(Suppl):58-61.
13. Şenol M, Özcan A, Doğan G, Şaşmaz S. Melazma'da hidrokinon ve Azeleik asit tedavilerinin karşılaştırılması. *Lepra Mecmuası* 1994; 25:95-101.