

Hiperpigmentasyon Tedavisi ve Yeni Yaklaşımlar

Hyperpigmentation Therapy and New Approachs: Review

Dr. Selma KORKMAZ,^a
Dr. İjlal ERTURAN^a

^aDermatoloji AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İjlal ERTURAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp fakültesi,
Dermatoloji AD, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
ijlalerturan@yahoo.com.tr

ÖZET Derinin hiperpigmentasyon ile seyreden hastalıkları, normal melanositlerden aşırı melanin üretilmesi sonucunda anormal cilt koyulaşması ile karakterize bir grup hastalıktır. Bu hastalıklardan en yaygın olanları melazma ve postinflatuvar hiperpigmentasyondur. Derinin hiperpigmentasyon ile seyreden hastalıkları oldukça yaygın görülmekte ve özellikle yüzde ve boyunda görülen melazma ve postinflatuvar hiperpigmentasyon hastalar için önemli bir kozmetik problem ve psikososyal stres oluşturabilmektedir. Hiperpigmentasyonla giden hastalıkların tedavisi oldukça uzun bir süreci kapsamakta ve özellikle koyu tenli şahıslarda tedavi daha zor olmaktadır. Tedavinin amacı melanozomların sayısını azaltmak ve melanositlerin çoğalmasını önlemektir. Günümüzde epidermal hiperpigmentasyon hastalıkları tedavisi oldukça başarılı sonuçları olan çok çeşitli tedavi modalitelerini içermesine rağmen, bu tedaviyle birlikte ciddi potansiyel yan etkiler mevcuttur. Dermal hiperpigmentasyon hastalıklarının tedavisi güçlü ve günümüzde geçerli tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilememektedir. Hiperpigmentasyon tedavisinde altta yatan nedenin tanımlanması hasta için en uygun tedavinin seçilmesi açısından önemlidir. Güneş maruziyeti hiperpigmentasyon etyolojisinde önemli bir etyolojik faktör olduğu için, tüm hastalar günlük olarak geniş spektrumlu, yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular kullanılmalı ve güneş maruziyetini en aza indirmelidirler. Fenoller, retinoidler, kortikosteroidler ve bunların kombinasyonlarını içeren topikal tedavi uygulamaları hiperpigmentasyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca diğer renk açıcı ajanlar (azaleik asit, tazaroten... gibi), kimyasal soyma, lazer tedavisi ve güneş koruyucular da hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu derlemede hiperpigmentasyon tedavisi ile ilgili güncel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hiperpigmentasyon; hidrokinon; lazerler; tedavi

ABSTRACT Hyperpigmentation disorders of the skin are a group of disorders characterized by abnormally darker skin that results from increased melanin production from normal melanocytes. The most common of these disorders are melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Hyperpigmentation disorders of the skin are common and especially melasma and postinflammatory hyperpigmentation on face and neck can be a significant cosmetic problem and psychosocial distress for patients. Treatment of hyperpigmentation disorders can be a long lasting process and is more difficult particularly in dark-skinned individuals. Therapeutic goals for therapy include promoting the degredation of melanosomes and retarding the proliferation of melanocytes. Although, current treatment of hyperpigmentation includes multiple modalities with satisfactory cosmetic results for epidermal disorders for hyperpigmentation, there are potentially significant adverse-effects associated with treatment. Dermal disorders of hyperpigmentation are difficult to treat and have not been successfully treated by using currently available therapies. Recognizing the underlying cause is critical for the treatment of hyperpigmentation in order to choose the best-suited therapy for the patient. Because sun exposure is an important etiologic factor in hyperpigmentation, all patients should use daily, broad-spectrum, high SPF sunscreens and minimize sun exposure. Topical applications including phenols, retinoids, corticosteroids and their combinations are the basic treatment of hyperpigmentation. Also other topical bleaching agents (azaleic acid, tazarotene... etc), chemical peels, laser therapy and sunscreens are used for hyperpigmentation therapy. Updated information on hyperpigmentation therapy is presented in this review.

Key Words: Hyperpigmentation; hydroquinone; lasers; therapy

Hiperpigmentasyon, sıklıkla orta yaşlı bireylerde uzun dönem güneş maruziyeti, ilaçlar, kimyasal maddeler veya çeşitli hastalıklar sonucunda gelişebilen, kozmetik önem taşıyan yaygın bir sorundur. Melanositlerden melanin üretiminin artmasıyla deride anormal renk koyulaşması yapan bir grup hastalık lokalize ve diffüz hipermelanozis, lineer ve retiküler hiperpigmentasyon ve diskromatoziler başlığı altında incelenirler. Melazma en sık karşımıza çıkan lokalize hiperpigmentasyon sebebidir.¹⁻³

Hiperpigmentasyona neden olan hastalıkların etyopatogenezini anlamak ve histolojik olarak derideki pigment düzeyini saptamak tedavi seçiminde yol göstericidir. Renk değişikliğinin miktarı melanin depolanmasının yerine bağlıdır. Epidermal tutulum kahverengi renk değişikliği şeklinde kendini gösterirken, dermal depolanma mavi-gri şeklinde gözükmektedir. Epidermal düzeyde pigmentasyon, dermal pigmentasyondan daha sık karşımıza çıkmakta ve tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Bu derlemede daha sık karşılaştığımız epidermal pigmentasyon tedavisine ağırlık verilerek hiperpigmentasyon tedavisinde halen kullanımda olan ve son yıllarda gelişmekte olan tedavi yöntemlerine değinilmiştir.

■ HİPOPIGMENTASYON YAPICI AJANLAR

Hipopigmentasyon yapıcı ajanlar fenolik ve fenolik olmayan ajanlar olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 1).⁴

A.FENOLİK AJANLAR

Hidrokinon

Hidrokinon (HK), hidroksifenolik kimyasal bileşiği olup, tirozinaz enzimini baskılayarak dopaminin melanine dönüşümünü engeller.⁵⁻⁷ Tirozinaz enzim aktivitesini göstermeyen dermal melanin birikimine ait bozukluklarda etkisizdir. Sıklıkla %2-5 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. İlacın konsantrasyonu yükseldikçe, etkinliğinin ve irritasyon yapıcı özelliğinin de arttığı rapor edilmiştir. Hidrokinonların, vitamin C gibi antioksidanlar, retinoidler ve alfa hidroksiasitler ile kombine kullanımlarının penetreyonu ve etkinliği arttırdığı bildirilmiştir.^{1,5,8}

HK kullanımında birtakım akut ve kronik yan etkiler gözlenmektedir. Akut yan etkileri, alerjik ve iritan kontakt dermatit, tırnak renk değişiklikleri ve postinflamatuar hiperpigmentasyondur. Yüzde beş ve üzerinde kullanılan konsantrasyonlarda 'lökoderma en cofetti' denilen kalıcı depigmentasyon gelişebilmektedir. En önemli kronik yan etki ise uygulama alanında retiküler hiperpigmente lekelerin gelişmesidir. Depigmentasyon yapıcı yan etkisi uygulama alanını kısıtlamaktadır. Bazı araştırmacılar koyu tenli kişilerde vitiligo benzeri hipopigmentasyona yol açabileceğini belirtmişlerdir. Plasentaya geçiş bilinmediği için gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir (Tablo 1).^{1,9,10}

Yapılan bir çalışmada hastalara %4 HK 6 ay, %30 trikloroasetik asit (TCA) ile kimyasal soyma 2 hafta aralarla 12 seans ve lazer uygulamalarının tedavi etkinlikleri karşılaştırıldığında, %4'lük HK'nun TCA ve lazere göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu gözlenmiştir. Yine melazmada %4'lük HK ve %20'lik azeleik asitin (AZA) tedavi etkinliği karşılaştırılmış ve %4'lük hidrokinonun AZA'dan daha etkili olduğu gözlenmiştir.^{11,12}

Fenolik ajanlarla oluşan klinik etkinliğin gözlenmesi için en az 5-7 haftalık düzenli kullanım gerekmele birlikte tedaviye en az 3 ay en fazla 1 yıl devam edilmelidir.⁶

Diğer Fenolik Ajanlar

Bu ajanlar geri dönüşümsüz depigmentasyona, iritan ve alerjik kontakt dermatite neden olabilirler. Uygulama alanına uzak bölgelerde de sistemik emilim yolu ile depigmentasyon oluşabilmektedir.¹³

Monobenzen, hidrokinonun eter formu olup vitiligoda normal pigmente deri bölgesine uygulanır ve hastalarda kalıcı depigmentasyon oluşturur. Topikal olarak ince bir tabaka halinde günde 2-3 kez uygulanır. Monobenzen %20 konsantrasyonda uygulandığında 6-12 ay içinde depigmentasyon geliştiği bildirilmiştir.⁵

İzopropil katekol %1-3 konsantrasyonda melazma tedavisinde kullanılmış ve hastalarda önemli düzeyde iyileşme izlenmiştir. Yüksek melano toksik etkisinden dolayı dikkatli kullanımı önerilmektedir.⁶

TABLO 1: Hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılan ajanlar ve yan etki profilleri.

Tedavi yöntemleri	Tedavi ajanları	Yan etkiler
Hipopigmentasyon yapan ajanlar		
1) Fenolik	Hidrokinon Monobenzen İzopropil katekol, N-asetil-4-S sisteaminilfenol 4-terseyer-bütül katekol	Akut; Alerjik ve iritan kontakt dermatit, tırnak renk değişikliği, postinflamatuvar hiperpigmentasyon. Kronik; Retiküler hiperpigmentasyon, kalıcı depigmentasyon Kalıcı depigmentasyon, iritan ve alerjik kontakt dermatit
2) Fenolik olmayan	Tretinoin Azeleik asit Tazaroten, Adapalen, Topikal izotretinoin	Eritem, deskuamasyon, fotoallerjik reaksiyonlar, postinflamatuvar hiperpigmentasyon Orta derecede eritem, pruritus, deskuamasyon, yanık Pruritus, kserozis, eritem
Kombinasyon Tedavileri		
	Kligman formülü; Hidroalkol baz krem veya baz merhem içerisinde %5 HK+ %0.05-0.1 tretinoin + %0.1 deksametazon veya betametazon valearat Pathak formülü; Hidroalkol baz krem veya baz merhem içerisinde %2 HK+ %0.05-0,1 tretinoin Westerhof formülü; merhem baz içerisinde %0.1 triamsinolon asetonid + %4.7 N- asetilsistein+ %2 HK	Fasiyal eritem, akneiform erüpsiyon, kontakt dermatit, telenjektazi, vellüs kıllarda uzama, lökoderma İrritasyon İrritasyon, atrofi, telenjektazi, hipertrikoz
Fiziksel yöntemler		
	Kriyoterapi Lazer Dermabrazyon Mikrodermabrazyon Yoğun puls ışık tedavisi	Ağrı, kaşıntı, yanma hissi, eritem, ödem, vezikülasyon, kabuklanma, purpura, atrofi, infeksiyon, hipertrofik skar Postinflamatuvar hiperpigmentasyon, eritem, pruritus, milia, atrofi, hipertrofik skar ve keloid Postinflamatuvar hiperpigmentasyon
Diğer		
	Kimyasal soyma Arbutin Mekuinol	Epidermal nekroz, postinflamatuvar hipo-hiperpigmentasyon, hipertrofik skarlar, eritem, kolloid, miliapüstülokistik akne, herpes simpleks aktivasyonu, süperfisyal bakteriyel enfeksiyonlar, atrofi, telenjektazi Paradoksal hiperpigmentasyon Eritem Yanma ve karıncalanma hissi

N-asetil-4-S-sisteaminilfenol son yıllarda geliştirilen diğer bir fenolik ajandır. Tirozinaz enzim aktivitesini inhibe edici etkisi yanında feomelanini de stimüle eder. Melazmalı olgularda yapılan retrospektif bir çalışmada %4 N-asetil-4-S-sisteaminilfenol kullanımı ile %66 oranında iyileşme

gözlenmiştir. Melanoderma tedavisinde N-asetil-4-S-sisteaminilfenol ortalama kullanım süresinin 2-4 hafta olduğu ve iritasyon yapıcı etkisinin hidrokinondan daha az olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).^{4,5,8}

4-Tersiyer-bütül katekol depigmentasyon yapan diğer bir fenolik ajandır.¹³

B.FENOLİK OLMAYAN AJANLAR:**Tretinoin**

Tretinoin, epidermal döngüyü artırıp keratinosit ve melanositler arasındaki etkileşimi azaltır. Aynı zamanda tirozinaz enzimi transkripsiyonunu inhibe ederek pigmentasyonda azalmaya ve granüler tabakada incelmeye sebep olur.^{6,10,14} Başta melazma olmak üzere pek çok pigmentasyon bozukluğunda kullanılmaktadır. Epidermal melazma tedavisinde %0.05-0.1 tretinoin kullanımı oldukça etkili olup bu hastalarda tretinoinin tek başına kullanımında %68-73 oranında tam iyileşme gözlenmiştir.^{5,13} Ancak fenolik ajanlarla karşılaştırıldıklarında daha uzun süre kullanım gerektirdikleri ve belirgin etkilerinin 24 hafta sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu etkinliği artırmak için %0.1 tretinoinin, %5 hidrokinon ve %0.1 deksametazon gibi hiperpigmentasyon tedavisinde uygulanan diğer ajanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir. Tretinoin kullanımında orta şiddette eritem ve soyulma görülebilmektedir. Bazı olgularda şiddetli dermatit tablosu ile birlikte hiperpigmentasyon gelişebilir. Tretinoini güneş koruyucu ajanlarla birlikte kullanmak güneş hasarını, fotoallerjik reaksiyonları ve postinflammatuvar hiperpigmentasyonu önlemek açısından önemlidir.^{1,5,6,14}

Tretinoin dışında adapalen, tazaroten ve topikal isotretinoin de günümüzde hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılmaktadır.⁹

Azeleik Asit

Azeleik asit, *Pityrosporum ovale* kültüründen elde edilen dikarboksilik asit olup tinea versikolor lezyonlarında izlenen hipomelanozisten sorumludur.^{10,15} Anormal melanositlerdeki mitokondrial aktivite ve DNA sentezini engellerken normal melanositleri etkilememektedir.^{1,14,15} Hipermelanozis yanında, lentigo maligna ve malign melanom tedavisinde de günde 2 kez olmak üzere yaklaşık 3-12 ay süresince kullanılmıştır.^{13,14} Melazmalı hastalarda %20'lik azeleik asit tedavisinin %2 hidrokinondan daha etkili bulunmuştur.¹⁶

Tedavi esnasında %5-10 oranında eritem, iğnelenme, kaşıntı, yanma, kepeklenme gibi lokal irritasyon bulguları görülebilmektedir. Lokal irritasyon yapıcı etkisine zamanla tolerans geliş-

mekte ve bu etki 2-4 hafta içinde kaybolmaktadır.¹³

Tazaroten

Birçok olguda günde bir kez lokal %0.1 tazaroten uygulamasının, 2 hafta içinde noktasal pigmentasyonu ve 4 haftada içinde lentigoları azalttığı gözlenmiştir.¹⁷

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Hiperpigmentasyon tedavileri sırasında depigmentasyon yapıcı ilaçlara bağlı oluşan yan etkileri azaltmak ve hiperpigmentasyon tedavisindeki etkinliği artırmak amaçlı kombinasyon tedavi protokolleri oluşturulmuştur. Bu amaçla en sık kullanılan formül Kligman formülü'dür. Diğer kullanılan kombinasyon tedavileri arasında Pathak ve Westhorf formülleri yer alır. Kombinasyon tedavileri HK ve retinoik asitin tek başına kullanılmalarından daha etkilidir.⁶

Tri-luma; %4 HK, %0.05 tretinoin ve %0.01 fluosinolon asetonid içeren bir preparattır. Çok merkezli bir çalışmada triluma krem, fluosinolon ve HK kombinasyonu fluosinolon-tretinoin ve HK-tretinoin kombine tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Sekiz hafta sonunda triluma kullanan hastaların melazma lezyonlarında %77 azalma olurken, diğer kombinasyonlarda bu oranlar sırasıyla %42.2, %27.3 ve %46.3 olarak bildirilmiştir.¹⁸

KLİGMAN FORMÜLÜ

Hidroalkol baz krem veya baz merhem içerisinde %5 HK, %0.05-0.1 tretinoin, %0.1 deksametazon veya betametazon vaeerat içermektedir.

PATHAK FORMÜLÜ

Hidroalkol baz krem veya baz merhem içerisinde %2 HK, %0.05-0.1 tretinoin içermektedir.

WESTHORF FORMÜLÜ

Merhem baz içerisinde; %0.1 triamsinolon asetonid, %4.7 N-asetilsistein, %2 HK içermekte ve etkisi 4-8 hafta içerisinde başlamaktadır.¹⁰

Melazmalı kadınlarda yapılan bir çalışmada %2 HK, %0.05-0.1 tretinoin içeren kombinasyonu

uyguladıkları hastalarda klinik olarak oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.¹⁴

Kligman formülü'nün günde 2 kez uygulanması ile etki 3 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkmakta ve 5-7 haftada maksimum düzeye ulaşmaktadır. Kligman formülü'nün istenmeyen yan etkileri arasında fasiyal eritem, akneiform erüpsiyon, kontakt dermatit, telenjektazi, vellüs tipi kıllarda artış ve lökoderma sayılabilir.^{11,19}

KİMYASAL SOYMA

Derinin yüzeysel kısmının kimyasal ajanlarla soyulması kimyasal soyma olarak adlandırılmaktadır. Amaç, deri tabakalarında istenilen derinliğe kadar hasar oluşturmak ve rejenerasyon sırasında yara iyileşmesinden faydalanarak çeşitli lezyonların tedavisini sağlamaktır.²⁰

Kimyasal soyma uygulamaları penetrasyon derinliği, oluşturulan hasar ve etkenin derinliğine göre derin, orta ve yüzeysel olmak üzere 3 grupta toplanmaktadır. Kimyasal soyma uygulamasından önce deri tipi, herpes simpleks enfeksiyonu varlığı ve hastanın psikolojik uyumu dikkate alınmalıdır.⁶

Kimyasal soyma tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanlar alfa hidroksilik asitler (glükolik asit, laktik asit, malik asit, sitrik asit, tartarik asit), beta hidroksilik asitler (salisilik asit), trikloroasetik asit ve Jessner solüsyonu (resorsinol, laktik asit, salisilik asit)'dur. Jessner solüsyonu sadece yüzeysel kimyasal soyma veya TCA ile yapılacak kimyasal soyma işlemine hazırlık için kullanılan bir preparattır. Uygulamada nötralizasyonun gereksiz olması, uygulama süre kısıtlamasının olmaması ve duyarlı deri yapısı olan hastalar için güvenli bir seçenek olması avantajları arasında sayılmaktadır.²¹⁻²³

Bir çalışmada deri tipi 4-6 olan hastalarda postinflatuar hiperpigmentasyon tedavisinde %4 HK ve salisilik asitle kimyasal soyma kombinasyonunun uygulanması etkili ve güvenli bulunmuştur.²⁴

Trikloroasetik asitin %10-25'lik konsantrasyonları yüzeysel, %35-50'lik konsantrasyonları orta derinlikte ve %50-70'lik konsantrasyonları derin kimyasal soyma için kullanılmaktadır. Yüzeysel

kimyasal soyma için 1-2 dakikalık uygulama sonrasında bol su ile nötralize edilmesi gerekmekte ve bu uygulama 1 hafta arayla tekrarlanabilmektedir. Kimyasal soyma uygulamasından önce etkinliği arttırmak amaçlı yüzeysel yağ asitlerinin Jessner solüsyonu ile giderilmesi sağlanır. Trikloroasetik asitin yan etkileri arasında ani epidermal nekroz, postinflatuar pigmentasyon ve hipertrofik skarlar yer almaktadır.^{6,25}

Glikolik asit, en yaygın kullanılan alfa hidroksilik asittir. Düşük konsantrasyonda pigmente keratinositlerin hızla dökülmesini sağlarken, yüksek konsantrasyonlarda epidermolizise sebep olur. Yapılan araştırmalarda glükolik asitin hiperpigmentasyon tedavisinde, TCA'dan daha güvenilirdir ve etkin olduğu bildirilmiştir.^{26,27} Tamponize %10'luk glükolik asitin, %4 HK, C ve E vitamini ve güneş koruyucu ile kullanılması tedavinin etkinliğini arttırmaktadır. Glikolik asit uygulamasına irritasyondan kaçınmak amaçlı düşük konsantrasyonda başlanmalı, en az birkaç dakika süresince yapılmalı ve derhal su veya %1 sodyum bikarbonat ile durulanmalıdır. Gerektiği takdirde tedavi 3-4 hafta sonra tekrarlanabilmektedir. Glikolik asit, kimyasal soyma, melazmaya bağlı hiperpigmentasyon, postinflatuar hiperpigmentasyon ve fotoyaşlanma tedavisinde en etkili tedavi seçeneklerinden biridir.^{1,6,21}

Alfa hidroksilik asitler doğal maddeler olmaları ve kolay tolere edilebilmeleri sayesinde sıklıkla tercih edilmektedirler. Ancak etkinliklerinin çok yüzeysel olması nedeniyle istenilen sonuçların elde edilebilmesi için 1-2 hafta aralarla en az 6 ay boyunca uygulanmaları gerekmektedir.²⁵

Kimyasal soymanın yan etkileri arasında hipohiperpigmentasyon, uzamış eritem, kolloid milia, püstülokistik akne, herpes simpleks enfeksiyonlarının reaktivasyonu ve süperfisyal bakteriyel enfeksiyonlar, atrofi, telenjektaziler yer almaktadır. Bu etkiler derin kimyasal soymada daha belirgindir. Melazmalı hastalarda kimyasal soyma, tretinoin ve HK tedavilerinin yan etkileri karşılaştırıldığında, HK kullanımı sonrasında reaktif hiperpigmentasyon insidansının belirgin derecede düşük olduğu bildirilmiştir.^{10,28}

Kimyasal soyma sonrası ilk 6 aylık süre içerisinde oral kontraseptifler, ekzojen östrojenler ve fotosensitizasyon yapıcı ilaçların kullanımı, güneş ışığına maruziyet ve gebelik anormal pigmentasyon gelişimi ile sonuçlanabileceği için hastalara bu gibi durumlardan kaçınmaları önerilmelidir. Fenolle yapılan kimyasal soyma uygulamalarında kardiyak aritmi, larinks ödemi ve toksik şok sendromu geliştiği bildirilmiştir.²⁵

FİZİKSEL YÖNTEMLER

KRİYOTERAPİ

Bu tedavinin temel prensibi dondurma etkisi ile doku hasarı oluşturulmasıdır. Melanositler -4 °C ile -7 °C'deki soğukta yıkıma uğrarlar. Likit azot veya karbondioksit gazı ile yapılan kriyoterapi melazma tedavisinde oldukça etkilidir. Solar lentigolarda tek bir donma-erime siklusu yeterlidir ve tekrarlayan uygulamalar gereksiz doku hasarına sebep olmaktadır. Kriyoterapi sonrası solar lentigolarda nüks olasılığının 6 ay içinde %55 olduğu bildirilmiştir. Kriyoterapi sonrası lezyon bölgesinde ödem ve bülülü postinflamatuvar pigmentasyon değişiklikleri izlenebilmektedir.^{1,13,17}

YOĞUN PULS IŞIK TEDAVİSİ

Yoğun puls ışık tedavisi (IPL), geniş bant görünür ışık kaynağıdır. Solar lentigolu hastalarda 2-3 haftalık aralıklarda 3-5 seans yapılan uygulamalarda %50'den fazla iyileşme rapor edilmiş ve bu hastalarda skar ve hiperpigmentasyon gelişmediği gözlenmiştir. Yine LEOPARD sendromlu bir hastanın lentigoları IPL ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.^{17,29}

Çeşitli şekilde pigmente lezyonları olan hastalara IPL tedavisi yüzeysel lezyonlarda 2 puls, tedaviye daha dirençli derin lezyonlarda 4 puls uygulanmış ve hastalarda sırasıyla %76 ve %50 oranında iyileşme gözlenmiştir.³⁰ Melazmalı kadın hastalara 3'er hafta aralarla toplam 4 seans IPL tedavisi verilmiş ve %73.8 hastada %50'nin üzerinde başarı elde edilmiştir.³¹ IPL tedavisi uygulanan hastaların postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskinden dolayı uzun süreli olarak güneşten korunmaları önerilmektedir.^{17,30}

DERMABRAZYON

Dermabrazyon, deriyi yeniden yapılandırma işlemidir. Özellikle dermal yerleşimli dirençli melazma olgularında kullanılmaktadır. Ucuz olması, lazer uygulamasının aksine sıcak veya akustik şok dalgaları oluşturmadığından etrafa zarar vermeme- si, el ile hasar derinliğinin kontrol edilebilmesi, yara derinliğinin görsel olarak belirlenebilmesi en önemli avantajlarıdır.^{1,32}

Mikrodermabrazyon ise kristaller kullanılarak yüzeysel derinin kaldırılması için uygulanan bir yöntemdir. Dermabrazyona göre hızlı, kolay uygulanabilmesi ve yan etki profilinin daha az olması gibi avantajları mevcuttur. Yan etkileri arasında özellikle koyu renkli kişilerde postinflamatuvar hiperpigmentasyon yanında eritem, pruritus, nadir olarak milia, atrofi, hipertrofik skar ve keloid oluşumu yer almaktadır.^{10,32}

LAZER

Lazerler solar lentigo gibi pek çok kutanöz pigmente lezyonların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Kısa dalga boyundaki (<600 nm) lazerler, düşük enerji akımı ile pigmente hücreleri yıkıma uğratarak yüzeysel pigmente lezyonlarda kullanılabilirler. Uzun dalga boylu lazerler daha derin dokulara geçebildiğinden dermisteki pigmente lezyonları hedef alabilmektedir. Geçmişte melazma tedavisinde lazer kullanımı yeterince umut verici değilken son yıllarda 10 nm dye lazerle başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^{1,17,21}

Lezyonların yerleşim yeri tedaviye cevabı değiştirmektedir. Sakral bölge veya bu bölge dışında yerleşmiş mongol lekesi olan hastalara *Q-Switched Alexandrite* lazer tedavisi uygulamalarında, sakral bölge yerleşimli mongol lekelerinin sakral bölge dışı yerleşmişlere oranla tedaviye daha dirençli oldukları gözlenmiştir.³³

Lazer tedavisi ile kimyasal soyma (TCA+glikolik asit) kombinasyonunun melazma tedavisinde %63 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. Bu kombinasyonda, kimyasal soyma uygulamasının yüzeysel etki ile epidermal pigmentasyonu, lazer tedavisinin ise daha derin etki ile dermal pigmentasyonu yok ederek sinerjistik etki gösterdikleri ile-

ri sürülmüştür. Lazer tedavisi ağrı, kaşıntı, yanma hissi, eritem, ödem, vezikülasyon, kabuklanma, purpura, atrofi, infeksiyon ve hipertrofik skara yol açabilmektedir.¹³

DIĞER TEDAVİLER

N-ASETİL SİSTEİN

N-asetil sistein, dopakinon ile bağlandıktan sonra glutasyon seviyelerini artırarak feomelanine dönüşümü uyarır. N-asetil sistein ve glutasyon tirozinaz enzimi üzerinde baskılayıcı etki gösterebilmektedir.¹

ARBUTİN

Tirozinaz aktivitesini baskılayarak etki gösterir. Hiperaktif melanositlere bağlı pigmentasyon bozukluklarında etkilidir.^{1,5}

MEKUİNOL

%5-20 konsantrasyonlarda solar lentigo tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir preparattır. Yüz ve kol yerleşimli solar lentigolarda, mekuinol-retinik asit kombinasyonunun oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca pigment tedavi edici lazerlerle beraber mekuinol kullanımının renk açıcı etkiyi güçlendirip nöksleri azaltabilmenin yanında işlem sonrası gelişebilecek postinflamatuvar hiperpigmentasyonu önleyebileceği ileri sürülmektedir.¹

NİYASİNAMİD

Niyasinamid, melanozomların epidermal keratinositlere geçişini baskılar. Niyasinamid ve retinil palmitat kombinasyonunun hiperpigmentasyon tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir.¹

SOYA

Melanin transferini azaltarak depigmentasyonu artırır. Etkisi günde 2 kez uygulama ile 12 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.¹

KAĞIT DUTU

Broussonetia papyrifera ağacının köklerinden elde edilen kağıtdutu özütü halen Avrupa ve Güney Amerika'da kullanılan renk açıcı bir ajandır.¹

MEYAN KÖKÜ EKSTRESİ

Renk açıcı ürünlerde %10-40 konsantrasyonlarda bulunur. Hiperpigmentasyon tedavisindeki etki

mekanizması kojik asit ile benzerdir. Meyan Kökü Ekstresi'nin ana bileşiği olan glabridin, tirozinaz enzim aktivitesini baskılayarak etki göstermektedir.^{1,5}

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Topikal steroidlerin melazmadaki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte deksame-tazon, hidrokortizon, betametazon 17-valerat, fluosinolon ve klobetazol propionat melazma tedavisinde kullanılabilir. Güçlü etkili steroidlerle oldukça iyi sonuçlar bildirilmişken, orta potent steroidlerle tatmin edici iyi sonuçlar elde edilememiştir. Ancak kortikosteroidlerin HK ve tretinoin ile kombine edildiklerinde etkinliklerinin arttığı bilinmektedir. Topikal steroidler melazmada 8 hafta içinde %80-90 iyileşme sağlayabilmekte fakat tedavi başarısı kısa sürmektedir. Tedavi bitiminden 2-3 hafta sonra rekürrens oluşmakta ve 4-6 ay içinde de tedavi öncesi döneme gelmektedir.^{6,13,30}

RUSİNOL

Tirozinaz enziminin yanında tirozinaz ile ilişkili protein 1 (TRP-1) gibi diğer önemli enzimler de melanogenezde rol oynar. Rusinol, rezorsinolden türemiş olup hem tirozinazı hem de TRP-1 enzimini inhibe eder. Çalışmalarda pigmentasyon derecesini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir.¹⁸

PİKNOGENOL

Fransız Deniz Çamı Kabuğu'ndan elde edilir.¹⁰ Otuz gün süresince günde 3 kez oral piknogenol (25 mg) verilen kadınlarda melazmalı alan yüzdesi ve pigment yoğunluğunun belirgin ölçüde azaldığı bildirilmiştir.³⁰

PİDOBENZON

%4'lük pidobenzon içeren lipojel formülasyonu melazma tedavisinde oldukça başarılı bulunmuştur.⁶

L-askorbik asit; melazmalı hastalara %25 oranında uygulanması oldukça etkili bulunmuştur.³⁴

Fraksiyonel fototermolizis; deride mikrotermal zon oluşturma etkisi dermal hasar oluşturarak hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılmaktadır.²¹

Ayrıca melazma tedavisinde %10 çinko sülfat solüsyonu, klorokin, indometazin, vitamin C, vitamin E, beta-karoten, balık yağı ve yeşil çay kullanılabilir. ^{13,35}

GÜNEŞ KORUYUCULAR

Görünür radyasyonun yanı sıra UVA ve UVB ile melanositlerin kolayca stimüle olması sebebi ile her türlü pigmentasyonun önlenmesinde, tedavi süresince ve tedavisi sonrasında geniş spektrumlu güneş koruyucuların kullanımı önemlidir. Yeterli şekilde tedavi ettiğimiz ancak yeterli derecede güneşten korunamayan hastalarda da pigmentasyon tekrarlamaktadır. ^{4,6,36} Akne ile ilişkili postinflama-

tuvar hiperpigmentasyonun önlenmesinde tedaviye ilaveten güneş koruyucu (hem UVA hem de UVB koruması içeren en az 15 faktörlü) kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir. ³⁷

Hiperpigmentasyon tedavisinde birçok topikal ve fiziksel tedavi yöntemi tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Pigmentasyonun etyolojisi, derinliği, kişinin deri tipi, tedavinin şekli, güneşten koruyucu önlemler ve tedaviye uyum gibi birçok faktörün tedavi etkinliğini belirlediği unutulmamalı, hastalar tedaviye başlamadan önce tedaviye uyumları ve beklentileri konusunda eğitilmelidirler.

KAYNAKLAR

- Başkan EB. [Hyperpigmentation therapy]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(52):60-7.
- Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses. Dermatol Clin 2007;25(3):321-6,viii.
- Howard A, White Jr CR. Disorders of hyperpigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP, eds. Dermatology. 1st ed. Edinburgh: Mosby Company; 2003. p.975-1005.
- Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. J Cutan Med Surg 2004;8(2):97-102.
- Halder RM, Nandedkar MA, Neal KW. Pigmentary disorders in ethnic skin. Dermatol Clin 2003;21(4):617-28,vii.
- Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. Dermatol Clin 2007;25(3):337-42,viii.
- Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. Arch Dermatol 2002;138(12):1578-82.
- Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol 2006;54(5 Suppl 2):S272-81.
- Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Skin Therapy Lett 2006;11(9):1-6.
- Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. J Cosmet Dermatol 2007;6(3):195-202.
- Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M, Amer A. Melasma: treatment evaluation. J Cosmet Laser Ther 2009;11(3):146-50.
- Lenk N, Artüz F, Güngör E, Allı N, Bilen F. [The Treatment of melasma: 20% azeleic acid cream versus 4% hydroquinone cream]. Türkiye Klinikleri J Dermatol 1996;5(3):121-4.
- Erkek E, Birol A. [Melasma: Clinical features, pathophysiology and treatment]. Dermatose 2003;2(4):214-22.
- Katsambas AD, Stratigos AJ. Depigmenting and bleaching agents: coping with hyperpigmentation. Clin Dermatol 2001;19(4):483-8.
- Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. Pigment Cell Res 2003;16(2):101-10.
- Verallo-Rowell VM, Verillo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989;143:58-61.
- Ortonne JP, Pandya AG, Lui H, Hexsel D. Treatment of solar lentigines. J Am Acad Dermatol 2006;54(5 Suppl 2):S262-71.
- Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP; Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(7):760-72.
- Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. Int J Dermatol 1998;37(12):897-903.
- Berson DS, Cohen JL, Rendon MI, Roberts WE, Starker I, Wang B. Clinical role and application of superficial chemical peels in today's practice. J Drugs Dermatol 2009;8(9):803-11.
- Ke MS, Soriano T, Lask GP. Optimal treatments for hyperpigmentation. J Cosmet Laser Ther 2006;8(1):7-13.
- Garg VK, Sarkar R, Agarwal R. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents (2% hydroquinone and 0.025% retinoic acid) in the treatment of melasma with glycolic acid peels. Dermatol Surg 2008;34(8):1032-9.
- Ünal İ. [Jessner's peeling]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(30):15-9.
- Joshi SS, Boone SL, Alam M, Yoo S, White L, Rademaker A, et al. Effectiveness, safety, and effect on quality of life of topical salicylic acid peels for treatment of postinflammatory hyperpigmentation in dark skin. Dermatol Surg 2009;35(4):638-44.
- Bostancı S, Koçyiğit P. [Chemical peeling]. Türkiye Klinikleri J Dermatol 1997;7(2):143-50.
- 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.
- Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. Dermatol Surg 2002;28(9):828-32.
- Nanda S, Grover C, Reddy BS. Efficacy of hydroquinone (2%) versus tretinoin (0.025%) as adjunct topical agents for chemical peeling in patients of melasma. Dermatol Surg 2004;30(3):385-8.
- İşçimen A, Kutlubay Z. [Lentigos]. Dermatose 2004;3(4):203-14.
- Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. J Am Acad Dermatol 2006;55(6):1048-65.
- Özpoyraz M, Güneşli S, Yücel A. [Dermabrasion]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(48):70-5.

32. YH, Chen JZ, Wei HC, Wu Y, Liu M, Xu YY, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg* 2008;34(5):693-700.
33. Kagami S, Asahina A, Watanabe R, Mimura Y, Shirai A, Hattori N, et al. Laser treatment of 26 Japanese patients with Mongolian spots. *Dermatol Surg* 2008;34(12):1689-94.
34. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, Kim JW, Park SW. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma. *J Cutan Med Surg* 2009;13(2):74-81.
35. Sharquie KE, Al-Mashhadani SA, Salman HA. Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2008;34(10): 1346-9.
36. Coley MK, Alexis AF. Managing common dermatoses in skin of color. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28(2):63-70.
37. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seité S, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(6):738-42.