

T.C  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MELAZMALI HASTALARDA TROMBOSİTTEN  
ZENGİN PLAZMA MEZOTERAPİSİ VE  
MİKROİĞNELEME ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

Elif Burcu BENAR  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç.Dr. Kıymet Handan KELEKÇİ

İZMİR - 2017

T.C  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MELAZMALI HASTALARDA TROMBOSİTTEN  
ZENGİN PLAZMA MEZOTERAPİSİ VE  
MİKROİĞNELEME ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

Elif Burcu BENAR  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç.Dr. Kıymet Handan KELEKÇİ

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim  
Birimi tarafından 2015-TDU-TIPF0013 Proje numarası ile desteklenmiştir

İZMİR – 2017

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali KARAKUZU'ya,

Tezimin değerlendirilmesinde emeği geçen ve her aşamasında yardımlarını esirgeyemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Kıymet Handan KELEKÇİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimleriyle yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fatma Şule AFŞAR'a, Sayın Dr. Dudu İlgül BİLGİN'e, Sayın Dr. Sıla ŞEREMET'e ve kliniğimizin uzmanlarına,

Dört yıl boyunca birlikte çalıştığım, dostluk ve arkadaşlıklarını hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

Hayatımın her aşamasında bana destek veren ve beni hiç yalnız bırakmayan sevgili babama, anneme ve kardeşime,

Varlığıyla bana güç veren, en zor anlarımda desteğini hep hissettiğim, en büyük şansım olan ve beni hep mutlu eden değerli eşim Hasan BENAR'a ve ailesine,  
Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İzmir, 2017

Dr. Elif Burcu BENAR

## İÇİNDEKİLER

Teşekkür .....	ii
İçindekiler .....	iii
Resimler Dizini .....	vi
Fotoğraflar Dizini.....	vii
Tablolar Dizini .....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1.Melazma.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler .....	4
2.1.3.2. Gebelik .....	4
2.1.3.3. Ultraviyole Işınları .....	4
2.1.3.4. Hormonal Faktörler.....	5
2.1.3.4.1. Over Kaynaklı Hormonlar .....	5
2.1.3.4.2. Tiroid Hormonları .....	6
2.1.3.4.3. Hipofiz Hormonları.....	6
2.1.3.5. İlaçlar .....	6
2.1.3.5.1. Doğum Kontrol Hapları .....	7
2.1.3.6. Kozmetikler.....	7
2.1.4. Patogenez .....	7
2.1.4.1. Melanogenez .....	7
2.1.4.2. Melaninin Melazma Patogenezindeki Önemi .....	9
2.1.5. Klinik Özellikler.....	9
2.1.6. Histopatoloji.....	11
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	11
2.1.8. Korunma.....	11

2.1.9. Tedavi.....	12
2.1.9.1. Güneşten Koruyucu Kremler .....	12
2.1.9.2. Topikal Tedaviler .....	13
2.1.9.2.1. Melanin Sentez İnhibisyonu.....	13
2.1.9.2.2. Topikal Tirozinaz İnhibitörleri.....	13
2.1.9.2.3. Melanozoma Transferi Azaltan Ajanlar .....	16
2.1.9.2.4. Bakır İle Etkileşime Giren Ajanlar .....	17
2.1.9.2.5. Non Selektif Melanogenez Supresyonu .....	18
2.1.9.3. Uygulamalar .....	18
2.1.9.3.1. Kimyasal Soyma (Peeling).....	18
2.1.9.4. Dermabrazyon .....	22
2.1.9.5. Lazer ve Işık Tedavileri .....	22
<b>3. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (TZP) .....</b>	<b>24</b>
3.1. Tarihçesi .....	24
3.2. Tanımı .....	25
3.3. TZP Etkinliğini Belirleyen Faktörler .....	26
3.3.1. Trombosit Konsantrasyonu .....	26
3.3.2. İşleme Tekniği.....	26
3.3.3. Sekretuar Protein Konsantrasyonu Ölçümü .....	27
3.4. Uygulama Tekniği.....	28
<b>4. MİKROİĞNELEME SİSTEMİ.....</b>	<b>29</b>
4.1. Mikroıgneleme Sistemi ve Dermapen ®.....	29
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
5.1. Kullanılan Malzemeler .....	31
5.2. Olguların Özellikleri ve Sınıflandırılması.....	31
5.3. TZP' nin Hazırlanması.....	32
5.4. Uygulama Protokolü .....	33
5.5. Subjektif Değerlendirmeler .....	34
5.6. Objektif Değerlendirmeler .....	35
<b>6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....</b>	<b>36</b>

<b>7. TARTIŞMA</b> .....	44
7.1. Form 1 .....	50
<b>ÖZET</b> .....	52
<b>ABSTRACT</b> .....	53
<b>KAYNAKLAR</b> .....	54



## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1	TZP kiti.....	32
Resim 2	TZP hazırlanışı .....	32



## FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 1	Hastanın karşıdan, sağ ve sol taraftan fotoğrafları .....	33
Fotoğraf 2	Tedavi öncesi, 2.seans sonrası ve 6. ay takip fotoğrafları .....	34





## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1	Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı.....	36
Tablo 2	Olguların sigara, alkol kullanımı, melazma süreleri ortalama dağılımı.....	36
Tablo 3	Olguların TZP ve Dermapen® tedavi seansları arasındaki hasta memnuniyet dağılımı.....	37
Tablo 4	Olgulardaki iyileşme hakkında doktor gözlenimleri.....	38
Tablo 5	Hastaların VAS değerleri ortalama dağılımı.....	39
Tablo 6	Melazma tedavilerinin hasta ve doktorların değerlendirmelerine göre 1. seans, 2. seans ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 7	TZP ve Dermapen® kullanılan olguların 1. seans, 2. seans ve 6. ay takip sonuçlarının hasta ve doktor izlenimleri açısından ikili eşleştirme sonuçları.....	41
Tablo 8	TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda 1. seans, 2. seans ve 6. ay doktorlar arasındaki değerlendirmelerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 9	TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda mexameter ölçümüne göre tedavi öncesi, 1. seans, 2. seans ve 6. ayda melanin sayıları ortalama dağılımı ve karşılaştırılması.....	42
Tablo 10	TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda tedavi öncesine (TÖ) göre 1. seans, 2. seans ve 6. aydaki melanin değerlerinin karşılaştırılması.....	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melazma özellikle yüz bölgesinde olmak üzere güneş gören vücut alanlarında gelişen, sık görülen ve tedaviye dirençli bir hiperpigmentasyon tablosudur. Özellikle koyu tenli kişilerde daha sık görülen hastalık asemptomatiktir. Ancak kozmetik sorun ve psikolojik strese yol açabilmektedir.

Melazma tedavisinde güneşten korunma ve hormonal preparatların kullanılmaması temel önlemlerdir. Kimyasal soyucular, topikal tedavi kombinasyonları ve lazer gibi çeşitli tedavi yöntemleri tek başına veya tedavi etkinliğini artırma amacıyla farklı kombinasyonlarda kullanılabilir. Melazmada birçok tedavi yöntemi olmasına rağmen bu tedaviler çoğu zaman istenilen sonuca ulaşmamaktadır. Tedavi süresinin uzun oluşu, derin yerleşimli lezyonlar, hormonal problemler ve yeterince güneşten korunmama gibi çeşitli nedenler tedavi başarısızlığının genel nedenleri arasında sayılabilir. Melazma tedavisinin dirençli olması nedeniyle de melazmada sürekli yeni tedavi arayışları gündeme gelmektedir(1-9).

Trombositten zengin plazma (TZP); otolog trombosit konsantrasyonunun birim hacimde yüksek oranlarda bulunduğu plazma bileşenidir. Trombositlerin salgıladıkları, etkileri en çok ortaya konulmuş yedi büyüme faktörü; platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF- $\beta\beta$ , PDGF- $\alpha\alpha$ , PDGF- $\alpha\beta$ ), transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve endotelial büyüme faktörü (EGF)'dür. Bunlardan sadece TGF- $\beta$ 1 ve EGF'nin melanogenezisle ilişkisi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu moleküllerden EGF'nin PGE2 ekspresyonunu ve tirozinaz enzim aktivitesini inhibe ederek melanin yapımını azalttığı gösterilmiştir. Plazma içeriğinde ayrıca hormonlar, biyotransforme vitaminler ve diğer besinler bulunur (7). Bu nedenlerle TZP'nin melazma tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (4).

Dermapen®; yüksek devirde mikroigneleme sistemidir. Mevcut skar dokusunda dermise kadar uzanan mikrokanallar açarak kontrollü hasar oluşturur. Kollajen çapraz bağlarını parçalar ve remodelling fazını aktive eder. Büyüme faktörlerinin salınımını artırarak papiller dermiste yeni kollajen ve elastin oluşumunu stimule eder ve hücre yenilenmesini sağlar. Günümüzde skar tedavisi, cilt yenileme,

akne izlerinin ve striaların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Melazmada daha çok topikal tedavilerin etkinliğini arttırmak amacıyla kullanılmış. Literatür taramasında yöntemin etkinliğini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada melazmalı hastalarda trombositten zengin plazma mezoterapisi ve mikroğnelemenin etkinliği, klinik yanıtı ve iki yöntemin birbirine olan üstünlüğü araştırıldı. Bu amaçla olgularda yüzün bir tarafına TZP mezoterapisi ve diğer tarafına ise sadece mikroğneleme işlemi yapıldı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Melazma

#### 2.1.1. Tanım

Melazma düzensiz sınırlı, simetrik, çoğunlukla alın, malar bölge, üst dudak ve çenede görülen açık-koyu kahverengi hiperpigmente maküllerle karakterize sık görülen akkiz bir pigmentasyon bozukluğudur (1).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Her iki cinste de görülebilmese rağmen genellikle deri rengi koyu Fitzpatrick deritipi IV-VI arasında olur. Sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Kadınlarda daha sıktır, %10 oranında erkeklerde de bildirilmiştir. Şiddetli UV ışınına maruz kalınan yerlerde yaşayan Latin Amerika, Doğu Asya ve Güneydoğu Asya, Afrika kökenli kadınlarda daha sık görülür. Amerika'da 5-6 milyon kadının melazmadan etkilendiği ve Latin Amerika'lı kadınlardaki prevalansı %1.5- 33.3 arasında değişim gösterdiği bilinmektedir. Gebelerin % 50-70'inde melazma geliştiği tahmin edilmektedir. Bunların 1/3 kadarı ise daha sonraki yaşamlarında da bu sorunla mücadele etmektedir. Melazma yıllar içinde yavaş ve simetrik bir biçimde artar. Yazın kötüleşip kış aylarında azalma görülür (1-3).

#### 2.1.3. Etiyoloji

Melazmanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, etiyojisinde çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Bu etiyojik faktörler arasında genetik faktörler, ultraviyole maruziyeti, hormonlar, oral kontraseptifler, östrojen-progesteron tedavileri, gebelik, tiroid disfonksiyonu, psikosomatik bozukluklar, kozmetikler, hepatik disfonksiyon,

parazitler, beslenme bozuklukları, fotosensitize edici ilaçlar ve özellikle antikonvülzanlardan hidantoin suçlanmaktadır. Bu faktörlerle ilgili olmayan melazma hastaları da vardır ve idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Kadınların en az üçte biri, erkeklerin ise çoğu idiyopatik grupta yer almaktadır (2-6).

#### **2.1.3.1. Genetik Faktörler**

Genetik faktörlerin rolü tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan araştırmalarda aile öyküsünün % 48 olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hastaların % 64'ünde aile öyküsünün pozitif olduğu ve aile öyküsü olanlarda hastalığın daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir( $p<0.0001$ ) (4-7).

#### **2.1.3.2. Gebelik**

Gebelerin %50-70 inde görülen, yüzde oluşan ve gebelikte fizyolojik olduğu kabul edilen melazma, gebelik maskesi veya kloazma olarak da bilinir. Bazen kalıcı olmakla birlikte olguların çoğunda doğum sonrası 1-5 yıl içinde geriler. Gebelik süresince ilerleyen bu durum diğer gebeliklerde ve doğum kontrol hapı kullanımıyla tekrarlayabilir veya artabilir. Gebelerde melazma gelişimi ile annede melazma varlığı ve cilt tipinin 3 olması ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Yüz dışı tutulumu sadece bir gebede (% 1) saptanmış olup, yüzde en sık olarak (% 72.8) sentrofasyal tip melazma gelişimini gözlemişlerdir(5-8).

#### **2.1.3.3. Ultraviyole Işınları**

Melazma ile ilgili yapılan çalışmalarda güneş maruziyeti en sık bildirilen tetikleyici faktördür. Melazmanın güneş ışığının yoğun olduğu coğrafik bölgelerde ve koyu ten rengine sahip kişilerde daha sık görülmesi, yaz dönemlerinde artış göstermesi, vücudun güneş gören bölgelerinde gelişmesi etiyopatogeneizde en önemli rolü ultraviyolenin(UV) üstlendiğini göstermektedir. Bu faktörün özellikle genetik ve

hormonal yatkınlığı bulunan kişilerde melazmanın gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca güneş ışınlarının, pigment oluşumunda kümülatif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. UV ile indüklenen melanosit stimüle edici sitokinlerin seviyelerindeki artış ve bunun sonucunda melanosit proliferasyonu, migrasyonu ve melanogenezde pigment granüllerinin kendilerini çevreleyen keratinositlere taşınmasındaki artışın, patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik UV maruziyeti kutanöz yağ asidi metabolizmasını ve bariyer fonksiyonunu da etkilediğinden, epidermal bariyer dengesinde önemli rol oynayan epidermal yağ asidi ve trigliserid sentezinde azalmaya neden olmaktadır (8-10).

#### **2.1.3.4. Hormonal Faktörler**

##### **2.1.3.4.1. Over Kaynaklı Hormonlar**

Melazma gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı ve hormon replasman tedavisi sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenler ortadan kalktığında melazmanın gerilemesi etiopatogeneizde over kaynaklı hormonların önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan bir çalışmada sadece östrojen verilen hastalarda melazma görülmezken, östrojen ve progesteron kombinasyon tedavisi verilen hastalarda melazma geliştiği görülmüştür. Fakat yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol haplarının da melazma riskini artırdığı bilinmektedir (11-12).

Progesteronun pigmentasyon üzerindeki rolünü ortaya koymak daha zordur. Melanositlerde sayıca artışa ve tirozinaz aktivitesinde artışa yol açtığı bildirilmekle birlikte başka bir çalışmada progesteronun melanosit proliferasyonunu inhibe edebileceği ileri sürülmüştür. Doğum kontrol haplarındaki progesteronun östrojenin stimüle edici etkisinden farklı olarak melazma gelişimini önleyebileceği de ileri sürülmektedir. Ancak postmenapozal kadınlarda progesteron verildiğinde melazma gelişmesi, östrojen verildiğinde ise gelişmemesi nedeniyle progesteronun daha önemli rol oynayabileceği de ileri sürülmektedir (13-14).

#### **2.1.3.4.2. Tiroid Hormonları**

Hipertiroidi hastalarında da melazma görülebilmektedir. Bunun nedeni olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve melanin stimule edici hormon (MSH) ile benzer yapı ve etkinlik sergileyebilen tiroid stimulan hormonun (TSH) aşırı üretimi suçlansa da aradaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda melazmalı hastalarda tiroid hastalıklarının arttığını ve tiroid otoimmunitesi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (13).

#### **2.1.3.4.3. Hipofiz Hormonları**

Hipofiz bezinden salınan MSH ve daha az olmakla birlikte ACTH, melanositlerdeki melanin sentezini stimüle ederler. Irklardaki deri renginin farklılığı ve artmış pigmentasyon bozuklukları kan MSH düzeyiyle ölçülemez. Bunun nedeni ise kan dolaşımında MSH düzeyinin çok düşük olmasıdır. Gebelikte görülen melazmanın etiyojisinde ise artmış MSH düzeyleri yer almaktadır. Genel kabul gören bir mekanizmaya göre MSH'nın hücre membran reseptörüne bağlanması ile adenilat siklazı uyarır ve hücre içi cAMP (siklik adenozin mono fosfat) artışı ile tirozinaz miktarı artar ve melanin üretimi ile sonuçlanır. Beş farklı hücre içi melanokortin reseptörü tanımlanmıştır. Ancak melanokortin 1 reseptörü(MC1-R) pigmentasyonda anahtar rolü olan reseptördür (14).

#### **2.1.3.5. İlaçlar**

Akkiz hiperpigmentasyon vakalarının %10-20'sini ilaçlara bağlı gelişen hiperpigmentasyonlar oluşturmaktadır. Patogenez sebep olan ilaca bağlı olarak değişmektedir. Melazmanın etiopatogenezinde en sık hormon içeren doğum kontrol hapları olmak üzere, antikonvülzanlar (fenitoin), fenotiazinler (klorpromazin), trisiklik antidepresanlar, antiaritmikler(amiodaron), antimalaryaller(klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin ve meflokin) ve antibiyotikler (tetrasiklin ve minosiklin),

ağır metalller (altın ve gümüş tuzları, demir, bizmut) gibi fotoduyarlandırıcı ve fototoksik pek çok ilaç grubu sorumlu tutulmaktadır. İlaçlara bağlı gelişen melazma, ilacın kesilmesi ile genellikle aylar içerisinde düzelebilmektedir (15-19).

#### **2.1.3.5.1. Doğum Kontrol Hapları**

Melazmanın etiyopatogenezinde suçlanan doğum kontrol haplarının kullanımı ile ortaya çıkan melazmanın gerilemesi için tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Pigmentasyon bozukluğu, tedaviyi takiben yaklaşık 1-3 yıl içinde oluşmaktadır. Tekrarlayan güneş maruziyetiyle artış gösterebilmektedir. Tedavi kesilse bile melazma devam edebilmektedir (20).

#### **2.1.3.6. Kozmetikler**

Okside linoleik asit, salisilat, sitrat gibi kimyasal maddeler ve kozmetik koruyucular, bergamot yağı veya furokumarin içeren parfümlü ve renkli kozmetik ürünler, kokulu sabun ve cilt temizleyiciler ve mineral yağların fotoaktif artıkları fototoksik mekanizma ile melazmaya neden olabilmektedir (21).

#### **2.1.4. Patogenez**

##### **2.1.4.1. Melanogenez**

Melanositler ekzokrin tipte pigment yapan hücrelerdir. Epiderminin bazal tabakasında ve kıl matriksinde bulunur. Deri, üvea, iç kulak, kan damarları çevresinde, periferik sinirlerde, mukozalarda, retinada, sempatik zincirde ve çölyak pleksusta bulunurlar. Erişkin bir insanda yüz ve genital bölge melanositlerin en yoğun olduğu yerdir. Normal insan deri rengi oksihemoglobin, redükte hemoglobin, karotenoidler ve melanin pigmentinden oluşur. Melanin, başlıca renk belirleyici



pigmenttir. Deri rengindeki ırk ve etnik farklılıklar melanin taşıyan melanozomun sayı, şekil, büyüklük, dağılım ve yıkımına bağlıdır. Melanozomlar melanositlerce taşınarak çevredeki keratinositlere transfer olur. Bir melanosit ile melanozomlarını aktardığı onu çevreleyen yaklaşık 30-40 keratinositin birlikteliği “**epidermal melanin ünitesi**” olarak isimlendirilir. Melanositler belirgin endoplazmik retikulum ve golgi organellerine sahiptirler ve sekretuar hücrelerdir. Melanin sentezi için gerekli olan tirozinaz ve diğer enzimler granüllü endoplazmik retikulumda yapılırlar ve melanositlerin sitoplazması içerisinde melanozom olarak isimlendirilen özgün veziküllere taşınırlar. Melanozomlar, hem melaninin depolandığı yapıyı oluşturan matriks proteinlerini, hem de melanin biyosentezini düzenleyen proteinleri içerirler (21-24).

Melanogenez, melanozomların melanositlerde yapımı ve sonrasında bu pigmentlerin epidermal melanin ünitesine taşınmasını ve dağılımını içeren karmaşık bir süreçtir. Melanozomlar dört evrede olgunlaşırlar. Evre 1 ve 2’de pigment görülmez, melanositlerde gerçekleşir. Evre 3’te melanozomda melanin depolanması görülür. Evre 4’te ise matür melanozom oluşmuştur. Melanozomlar, sitoflamentler yardımıyla melanositin dendritik ucuna ilerler ve keratinositler fagositoz ile pigmentten yoğun olan bu ucu sitoplazmaları içine alırlar, pigmente olurlar. Keratinositler içinde melanize olmuş melanozomların bulunması, derinin pigmentasyonunu sağlar fakat artık taşınmış olan bu melanozomların melanin sentez yeteneği yoktur. Melanozomlardaki melanin epidermal, dermal makrofajlardaki melanin ise dermal pigmentasyondan sorumludur. Beyaz tenlilerde melanozomlar daha küçükken, siyah tenlilerde melanozomlar daha büyüktür (25-26).

Melaninler insanlarda ömelanin ve feomelanin olmak üzere ikiye ayrılır. Ömelanin siyah, kahverengi saç ve deri renginden sorumludur. Feomelanin ise turuncu kırmızı renkli bir pigmenttir. Bunların dışında trikrom adı verilen sistein, tirozin veya glutatyon aminoasitlerinden yapılan koyu kırmızı renkli bir melanin tipi daha vardır. Hücreler her üç melanini de yapabilir. Deri, göz ve saç rengi bu üç melanin tipinin oranına göre değişir (27-28).

Melanin sentezi, hala tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile gerçekleşir. Melanozomlardaki tirozinaz aracılığıyla tirozin önce DOPA'ya (3,4-dihidroksifenilalanin), sonra da dopakinona okside edilir. Dopakinon aşamasında

sentez iki farklı yola ayrılır. Birinci yolda, bir grup enzim aracılığı ile yapılarına karboksilik asit eklenmiş bisiklik ürünler oluşur ve ömelanin yapımı için polarize olurlar. İkinci yolda ise dopakinona, polimerizasyon aşamasında glutatyon veya sistein eklenerek feomelanin ve trikromlar oluşur (29-30).

#### 2.1.4.2. Melaninin Melazma Patogenezindeki Önemi

Melanin pigmenti, ultraviyole ışınlarının dokuda oluşturduğu serbest radikalleri ortadan kaldırarak, deri altı tabakalarını ultraviyole radyasyonuna karşı korur. Melazmada melanozom üretimi artarak, keratinositlere melanozom transferi artar ve melanosit proliferasyonu olur. Melanogenez artarak melazmaya neden olur. Epidermise gelen UV'nin çoğu melanin tarafından soğurularak bazal tabakaya ulaşan UV miktarını azaltır. Bu nedenle melanin yoğunluğu fazla olan koyu tenlilerde deri kanserleri daha az görülür (31).

#### 2.1.5. Klinik Özellikler

Derinin en sık karşılaşılan hipermelanozisi olan melazma, güneş maruziyeti olan deride (özellikle yüzde) gelişen, rengi açık kahveden koyu kahve tonlarına değişebilen, düzensiz sınırlı yama ve maküller ile karakterizedir. En sık yüz ve boyun, daha az olmakla birlikte kollar ve sternal alan gibi güneş maruziyeti olan bölgelerde gelişir (32).

Melazmada lezyonların dağılımına göre 3 klinik patern tanımlanmıştır:

1. **Sentrosiyal tip**: En yaygın görülen formu olup yüzün alın, yanaklar, burun, çene ve dudak üstü bölgeleri etkilenir.
2. **Malar tip**: Yanak ve burun bölgelerinde yerleşmiştir.
3. **Mandibuler tip**: Hiperpigmentasyon alt çene bölgesinin derisini etkiler.

Beyaz ırkta sıklıkla sentrofasiyal tip görülürken, siyah ırkta daha çok malar tip görülmektedir. Sentrofasiyal tip melazma olguların %63'ünü oluştururken; malar tip ise %21'ini oluşturmaktadır. Mandibuler tip ise olguların %16'sında gözlenir. Tanı koyarken başvurduğumuz diğer bir yöntem ise Wood lambası bakısıdır. Wood lambasından yayılan dalga boyuna göre farklı yansıtma özelliği vardır ve epidermal pigmentasyon değişikliklerini kolayca yansıtır. Wood ışığı ve görünür ışık ile derinin incelenmesi melanin dağılımı, epidermis ve dermisteki pigment değişikliklerinin seviyesini gösterebilir.

Wood ışığı incelemesi bulgularına göre de 4 farklı histopatolojik tip melazma tanımlanmıştır.

1. **Epidermal tip**: En sık rastlanan tiptir. Melanin artışı epidermistedir. Wood ışığı incelemesinde pigment alanlar daha belirgin hale gelir. Lezyonların histolojik incelemesinde üst dermiste az miktarda melanofaj olduğu görülür.

2. **Dermal tip**: Wood ışığı incelemesinde pigmentasyon değişikliği saptanmaz. Mikroskopik incelemede tüm dermiste çok sayıda melanofaj varlığı dikkat çeker.

3. **Karışık tip**: Epidermiste melanin, dermiste dermal melanofaj artışı vardır. Wood ışığı ile muayenede pigmentasyonun bazı bölgelerde artarken bazı bölgelerde değişmediği izlenir.

4. **Kararsız tip**: Deri tipi 4 olan bireylerde Wood ışığı incelemesinde fark gözlenmez.

Wood ışığı ile muayene, tedavinin seçimi ve prognozu açısından önemlidir. Melazmada klinik skorlamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede, en fazla melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (melasma severity index=MAŞİ) kullanılmaktadır. Buna göre yüz; alın, sağ ve sol malar ile çene olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılır. Her bir alan, normal deri ile kıyaslanarak, 1(<%10 tutulum) ve 6(%90-100 tutulum) arasında puanlanır. Ayrıca meksametre yardımıyla yapılan ölçüm ile melanin miktarı ile ilgili daha objektif veriler elde edilebilir. Hastanın sağlıklı derisiyle pigmentasyon olan alanlar arasındaki melanin miktarı kıyaslanabilir, tedavi öncesinde ve sonrasında tedavinin başarısı hakkında fikir verebilir (33-35).

### **2.1.6. Histopatoloji**

Epidermal tipte, bazal, suprabazal tabaka ve stratum korneumda melanin birikimi, melanosit sayısı ve aktivasyonu artmıştır. Keratinositlere melanozom transferi artmıştır. Dermal tipte ise yüzeysel ve derin dermiste daha çok perivasküler alanlarda pigment yüklü makrofajlar artmış ve vakuoler dejenerasyon da görülmektedir.

Melanositler olduğundan daha büyüktür ve belirgin dendritleri nedeniyle daha yoğun görünür. Lezyonel alandaki melanositlerin aktivitesinin daha fazla olduğu düşünülse de melanositlerin artıp artmadığı tartışmalıdır. Yayınların bazılarında artış gösterilse de, değişikliğin olmadığı yayınlar da mevcuttur. Melazmalı hastalarda lezyonel alanlarda solar hasar ve dejeneratif değişikliklerin artışı da histopatolojik olarak gösterilmiştir (36).

### **2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Melazmada tanı genellikle öykü ve dermatolojik muayene ile konularak, Wood ışığı incelemesi ile de lezyonların histolojik yerleşim yeri belirlenir. Hastalar lezyonların başlangıç zamanı, artıran ve azaltan faktörler, aile öyküsü, ilaç ve kozmetik kullanımı açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Çiller, solar lentigo, toksik melanoderma, Riehl'in melanozisi, Civatte'in poikiloderması, Berloque dermatiti, post-inflamatuvar hiperpigmentasyon, friksiyonel melanozis, okronozis (endojen-ekzojen), ailesel periorbital hiperpigmentasyon, cafe au lait makülü ve Ota nevüs ayırıcı tanıda başlıca düşünülmeleri gereken hastalıklardır (36).

### **2.1.8. Korunma**

Güneş ışınları, melazma oluşturan ve mevcut lezyonları şiddetlendiren önemlifaktörlerden biridir. Hastanın güneşten korunması ve korunma hakkında

bilgilendirilmesi şarttır. Başarılı bir tedavi ancak iyi korunmayla mümkündür. Hastalara sadece güneşe çıkarken değil, günlük düzenli olarak ve tüm yıl boyunca korunmaları önerilmelidir. Güneş koruyucu ürünleri UVR'nin tüm dalga boylarına etkili olmadığından güneşten kaçınma, koruyucu giysiler, şapkalar ve pencere koruyucuları gibi diğer fiziksel yöntemler de kullanılmalıdır. Hiperpigmentasyonu provoke edebilecek yineleyen travma, fotoduyarlaştırıcı ilaçların kullanımı, fotofitodermatite yol açabilecek bitkisel ürünlerin sürülerek dışarı çıkılması gibi tetikleyicilerden de kaçınılmalıdır. Melazma oral doğum kontrol ilaçlarıyla indükleniyorsa bu ilaçların kullanımının sonlandırılması da önerilmelidir (34-36).

### **2.1.9. Tedavi**

Fasiyal hiperpigmentasyon kozmetik bozukluğa yol açtığı gibi emosyonel olarak da hastalar üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Birçok tedavi seçeneğine rağmen, tedaviye dirençli ve tekrarlama olasılığı yüksek olduğu için kozmetik açıdan çoğu hasta için sıkıntı verici bir durumdur. Patogenezi halen netlik kazanamadığından tedavisi güçtür. Koyu tenli kişilerde daha sık görülür ve tedavi kaynaklı pigmentasyon bozuklukları da görülebilir. Özellikle koyu tenli hastalarda tedavi sonrası tekrarlama da önemli bir sorundur. Genel olarak epidermal ve mikst tip melazma, tedaviye dermal melazmadan daha iyi yanıt verir. Gebelikte melazma gelişiminin önlenmesinde, melazmaya yol açabilecek etkenlerden uzak durmak ve güneş koruyucuların düzenli kullanımı gerekmektedir. Melazma çoğunlukla tedaviye dirençli bir hastalık olduğundan çoğunlukla kombine tedavi yöntemlerini seçmek daha etkilidir (37).

#### **2.1.9.1. Güneşten Koruyucu Kremler**

Melazmaya neden olan ve hastalığı şiddetlendiren en önemli faktör güneş ışığıdır. Hem UVA hem de UVB maruziyeti melanin sentezini uyararak geç başlangıçlı bronzlaşmaya yol açabilir. Güneş koruyucular UVR'yi yansıtarak ışık

yoğunluğunu azaltmaktadırlar. UVA, UVB ve görünür ışınları da içerecek şekilde etkin bir koruma sağlarlar. İçeriğinde sıklıkla titanyum dioksit, magnezyum oksit, demir oksit ve çinko oksit bulunsa da en çok tercih edilen titanyum dioksittir.

Klinik deneyim ve literatürde mevcut bilgiler ışığında, melazmadan korunmak için hem UVA hem de UVB koruyuculuğu olan geniş spektrumlu, titanium dioksit ya da çinko oksit gibi fiziksel bariyerler içeren güneş koruyucular tercih edilmelidir. Bunların sadece güneşe çıkarken değil, günlük düzenli kullanımları önerilmelidir. Güneş koruyucu eklenmeyen melazma tedavisi çoğunlukla başarısızlıkla sonuçlanır ve bu nedenle hastalar ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir (38).

### **2.1.9.2. Topikal Tedaviler**

Topikal tedavinin amacı melanositlerde pigment üretimini durdurmaktır. L-tirozin aminoasitini L-dopaya çeviren tirozinaz, melanin üretiminde anahtar enzimdir. Tedavide kullanılan birçok topikal ajan bu molekülleri hedefleyerek melanizasyonu azaltmayı hedeflemektedir (38-40).

#### **2.1.9.2.1. Melanin Sentez İnhibisyonu**

#### **2.1.9.2.2. Topikal Tirozinaz İnhibitörleri**

##### **1. Hidrokinon**

Hidrokinon (1, 4 dihidroksibenzen), tek başına veya kombine kullanılabilen, tedavide en sık tercih edilen ve en etkili olduğu bilinen ajanlardan birisidir. Tirozinazı inhibe ederek tirozinden dopa oluşumunu önler. DNA ve RNA sentezini baskılar. Bunların sonucunda melanositler hasarlanır, melanin sentezi engellenir (41).

Ülkemizde %2 ve %4'lük konsantrasyonları vardır. %4 lük konsantrasyonları daha efektif olmasına rağmen yan etkileri daha fazladır. Bu nedenle %2'lik konsantrasyonları daha güvenlidir. Melazma tedavisinde % 2-10 konsantrasyonda, günde 2 kez kullanılmaktadır. %8-10'luk yüksek konsantrasyonları ise genellikle

dirençli melazmada kullanılır. Hidrokinonun etkisi tedavinin 4. haftasında başlar ve istenen etki 6 ile 10. haftalarda ortaya çıkar. Beraberinde güneş koruyucu krem mutlaka önerilmelidir. Epidermal tip melazmada etkisi yüksektir. Tedavi tek ajan olarak devam ettirilecekse uzun süreli kullanım önerilmelidir ve bir yıla kadar uzayabilir. Yapılan bir çalışmada 50 melazmalı hastaya % 4 lük hidrokinon, güneş koruyucu ile beraber verilmiş ve % 89.5'inde çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (42).

Kombinasyon tedavileri içinde en popüler olanı, Kligmann ve Willis tarafından tanımlanan, hidrofilik merhem içinde %5 hidrokinon, %0.1 tretinoin, %0.1 deksametazon içeren “**Kligmann formülü**”dür. Bu kombinasyon melazmada halen en etkili tedavi seçeneklerinden biridir. Cestari ve arkadaşları, günde 2 kez 8 hafta boyunca % 4'lük hidrokinon monoterapi ve günde bir kez uygulanan kombine tedavisi ile kıyasladıkları çalışmada istatistiksel olarak kombine tedavinin daha etkin olduğunu göstermişlerdir (43).

Hidrokinon kullanımına bağlı kaşıntı, yanma, batma ve iritan/allerjik kontakt dermatit en sık gözlenen yan etkilerdir. % 4 konsantrasyonda bu yan etkilere daha sık rastlanılır. Ayrıca postinflamatuar hiperpigmentasyon, tırnaklarda renk değişimi, lökomelanoderma görülebilir. Uzun süreli ve yüksek konsantrasyonda kullanımı okronozise, depigmentasyona ve kolloid milyuma neden olabilir. Bu nedenle yüksek doz ve uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. Özellikle yaz aylarında düşük doz kullanımı önerilmektedir(44).

## **2. Azeleik asit (AZA)**

Bu ilaç doğal olarak oluşan dikarboksilik asit olup pitrosporom ovale kültürlerinden elde edilir. Antibakteriyel ve komedolitik etkisi nedeniyle akne vulgaris tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Zayıf, dönüşümlü ve yarışmalı tirozinaz inhibisyonu yapar. Mitokondriyal oksidoredüktaz aktivitesi ve DNA sentezini inhibe ederek antiproliferatif ve sitotoksik etki gösterir. AZA hiperaktif ve anormal proliferasyon gösteren melanositlere toksik etkilidir. Normal melanositlere etkisi yoktur(45).

Azeleik asitin % 10, % 15, % 20 ve % 35 konsantrasyonları olsa da en sık kullanılan %20'lik konsantrasyonudur. Melazma tedavisinde günde iki kez ve en az

üç ay kullanılmalıdır. En erken ikinci ayda tedaviye yanıt görülür ve epidermal tip olanlar daha hızlı yanıt verir (45-46).

En sık görülen yan etkiler, kaşıntı, yanma, eritem, pullanma, telenjiyektazi, akneiform erüpsiyon, hipertrikoz, vitiligo ve herpes labialis alevlenmesidir. Tüm bu yan etkilere rağmen genel olarak iyi tolere edilmektedir. Erbil ve arkadaşları (100 m<sup>2</sup>) %4 hidrokinon ile %20 azeleik asit arasında tedavi etkinliği açısından fark bulamamışlardır. Lenk ve arkadaşları %4 hidrokinonu %20 azeleik asitten daha etkin bulmuşlardır. Yapılan bazı çalışmalarda ise %4 hidrokinonla %20 AZA'nın eşit etkinlikte olduğunu saptamışlardır. Retinoik asit ve topikal steroidler ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir. AZA, daha çok hidrokinon tedavisini tolere edemeyen hastalarda iyi bir tercihtir (45-47).

### **3. Arbutin/deoksiarbutin**

Böğürtlen ve yaban mersini yapraklarından elde edilen bir hidrokinon derivativesidir. Arbutin deride hidrokinona hidrolize olur. Cilt tonunun açılmasını direkt doz bağımlı tirozinaz ve melanozom maturasyon inhibisyonu ile yapar. %5 arbutin cilt rengini açar, ancak daha yüksek konsantrasyonlar hiperpigmentasyon yapabilir (48).

### **4. Meyan kökü (licorice) ekstraktı**

Antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve içeriğinde bulunan glabridin sayesinde tirozinaz inhibisyonu yapar (49).

### **5. Mequinol**

Hidrokinon derivesi olup, yarışmalı tirozinaz inhibisyonu yapar. Solar lentigo tedavisinde % 2 mequinol ve % 0.01 tretionin tedavisi iyi tolere edilmiştir; başka bir çalışmada koldaki solar lentigolara % 3 hidrokinondan üstün, yüz lezyonları için eşdeğer olduğu görülmüştür (49).



### **2.1.9.2.3. Melanozoma Transferi Azaltan Ajanlar**

#### **1. Niasinamid**

Melanositlerden keratinositlere melanozom transferini geri dönüşümlü olarak engelleyerek pigmentasyonu azaltıcı etki gösterir. Tirozinaz aktivitesi üzerine etkisi bulunmamaktadır. Cilt rengini açıcı birçok kremin içeriğinde bulunmaktadır (50).

#### **2. Retinoidler**

Melazma tedavisinde tek başına veya kombine kullanılan retinoidler keratinosit döngüsünü uyararak, melanozoma transferi azaltarak ve diğer aktif içeriklerin penetrasyonunu artırarak etki gösterir (51).

Retinoik asit, tretinoin, adapalen ve tazaroten melazma için kullanılan retinoidlerdir. Tretinoin melazmada en sık kullanılan retinoiddir. Melanin sentezini, tirozinaz transkripsiyonunu ve tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2 (TRP-1 ve TRP-2) sentezini inhibe ederek azaltır. Daha çok % 0.05 - 0.1 konsantrasyonlarında kullanılır (52-53).

Literatürde topikal tretinoinin melazmada monoterapi ve üçlü kombinasyon tedavisi (Tri-Luma®, Galderma, hidrokinon % 4 + tretinoin % 0.05 + flusinolon asetonid % 0.01) şeklinde kullanımını destekleyen orta dereceli kanıtlar mevcuttur (Derece B). Jel, krem ve likid formunda % 0.01-0.1 arasında formları olan tretinoin monoterapi olarak melazmada onay almış olmasa da üçlü kombinasyon tedavisi şeklinde melazmada onayı vardır (53-54). Topikal retinoidlerin en sık görülen yan etkisi retinoid dermatittir ve diğer yan etkileri yanma, batma, eritem, pullanma, irritasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyondur. Tedaviye devam edildikçe tolerans gelişerek görülen yan etkiler azalır. Diğer ajanlarda olduğu gibi beraberinde mutlaka güneş koruyucu önerilmelidir. Yaz aylarında kullanımı önerilmez (52-53).

#### **3. Soya**

Geri dönüşümlü olarak proteaz aktive reseptör-2 yolunu inhibe eder. Çok ajanlı karşılaştırmalı bir çalışmada soyanın solar lentigolar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (53).

#### **2.1.9.2.4. Bakır İle Etkileşime Giren Ajanlar**

##### **1. Kojik Asit**

Aspergillus ve Penicillium türlerinden elde edilen hidrofilik bir antibiyotiktir. %2- 4 konsantrasyonda kullanılan kojik asit, tirozinaz aktivitesini engelleyerek deri renginin açılmasını sağlar. Günde 2 kez iyileşme sağlanana kadar kullanılır(55). Topikal steroidler ve tretinoin kombinasyon tedavileriyle çok iyi yanıt alınır. %2'lik hidrokinon ile etkisi benzerdir.

Epidermal melazması olan 40 hastada yapılan bir çalışmada yüzün bir tarafına %2 kojik asit + %10 glikolik asit + %4 hidrokinon ile yüzün diğer tarafına sadece %10 glikolik asit + %4 hidrokinon kombinasyonlarının etkinliği karşılaştırılmış ve kojik asit içeren kombinasyonda %60 oranında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir(44). Kojik asitin en önemli yan etkisi iritan kontakt dermatittir. Tedavi süresince güneşten kaçınılmalı ve geniş spektrumlu güneş koruyucular kullanılmalıdır (55-56).

##### **2. Askorbik Asit**

Vitamin C olarak da bilinir ve bakır iyonlarını bağlayarak etki gösterir. Tirozinazı inhibe ederek dopakinonu azaltır ve melanin sentezini azaltarak pigmentasyonu azaltır. Fotoprotektif etkisi ve kollajen sentezini artırıcı etkisi de vardır. Stabil olmayan bir molekül olduğu için monoterapi olarak etkisi azdır; meyhan kökü ekstraktı ve soya ile kombine edilmesi tedavi başarısını artırır(57).

Yapılan bir çalışmada,% 5 askorbik asit içeren krem ile % 4 hidrokinon içeren krem tedavisi karşılaştırılmış ve hidrokinon ile % 93, askorbik asit ile % 62,5'lik bir iyileşme oranları saptanmış. Askorbik asitle yan etkiler daha az gelişmiş olduğundan hidrokinonu tolere edemeyen hastalar için bir alternatif olarak değerlendirilmiştir (57-58).

### **2.1.9.2.5. Non Selektif Melanogenez Supresyonu**

#### **1. Topikal steroidler**

Topikal steroidlerin melazma üzerine etkileri tam bilinmese de prostaglandin ve sitokin salınımını engelleyerek ya da melanositleri hasara uğratmaksızın melanositlerden salgılanan metabolik ürünleribaskılayarak melanosit fonksiyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Diğer topikal ajanlarla kombine kullanılır, monoterapi olarak tercih edilmez. Genellikle Kligman formülünde yer alırlar (59).

Tedavi başarısı kısa sürmekte, tedavi bitiminden kısa süre sonrasında rekürrens oluşmaktadır. Uzun süre kullanımlarda telenjiektazi, rozase, perioral dermatit, deri atrofisi, akneiform erüpsiyon gibi yan etkiler görülebilir (59-60).

#### **2. İndometazin**

İndometazinin %5'lik konsantrasyonu kortikosteroid benzeri etki gösterir ve epidermal tip melazmada etkilidir. Ayrıca SPF 3 oranında güneşten koruyucu etkisi de vardır (61).

### **2.1.9.3. Uygulamalar**

#### **2.1.9.3.1. Kimyasal Soyma (Peeling)**

Kimyasal soyucu ajanlar melazma tedavisinde diğer ajanlarla kombine ya da monoterapi olarak kullanılmaktadır. Soyucu ajanın deriye uygulanması ile epidermis ve dermiste önce yıkım, sonrasında yenileme oluşmasını sağlayan bir işlemdir (62).

Kimyasal peeling ajanları melanini uzaklaştırarak melanin pigmentinin kaybına yol açarak etki etmektedir. En sık kullanılan kimyasal soyucular; alfa hidroksi asitler (AHA), hidroksi asitler (BHA), triklorasetik asit, Jessner solüsyonu, salisilik asit, tretinoin (% 1), fenol ve resorsinoldür. Tek başlarına veya kombine şekilde kullanılabilirler. Bu işlem için uygun hasta seçimi ve işlem sonrasında uygulanacak bakım ile istenilen başarı elde edilebilir. Fakat en önemli yan etkisi daha çok koyu tenli kişilerde gözlemlenen postinflamatuar hiperpigmentasyondur. Eritem, kaşıntı,

atrofi, pigmentasyon bozukluğu, bakteriyel, viral enfeksiyonlar, milya oluşumu, telenjektazi diğer görülen yan etkilerdir. Derinlik arttıka görülen yan etkiler ve komplikasyonlar da artacaktır. Bu nedenle derin kimyasal soyma işlemi tercih edilmemektedir (62-64).

### **1. Alfa hidroksi asitler (AHA)**

Alfa hidroksi asitler; glikolik asit (GA) (doğal kaynağı çeker kamışı), sitrik asit (meyvelerde), laktik asit (ekşimişstte), malik asit (elmada), tartarik asit (zmde) ve pruvik asitten oluşan organik asitlerdir. Keratinosit adezyonunu azaltarak korneum tabakasını inceltirler ve yeni hücre oluşumunu sağlarlar. Tirozinaz aktivitesini baskılayarak melanin oluşumunu azalttığı düşünülmektedir (65).

AHA'lar epidermisi kolay penetre ederek derin kimyasal soyma yaparlar. Dermise penetrasyon yapmadıklarından dermal melazmaya etkileri yoktur. Biyoyararlanımları konsantrasyon arttıka, pH ve deri kalınlığı azaldıkça, ürünün deri yüzeyinde kaldığı zaman arttıka artar (66).

En sık kullanılan ve en güvenli peeling ağanı olarak kabul edilen glikolik asit, en kk molekül ve epidermise en iyi penetre olma özelliğine sahiptir. Solüsyondaki yoğunluk miktarına göre %20'den %70'e varan çeşitli konsantrasyonlarda uygulanmaktadır. Epidermal tip melazmada etkilidir. Hastalar tarafından iyi tolere edilirler. GA' lar konsantrasyonlarına ve deride kalış sürelerine göre çok yüzeyel, yüzeyel ve orta derinlikte peeling yaparlar. 3-4 hafta aralarla toplamda 4-8 seans kimyasal soyma işlemi uygulanır. Yüksek konsantrasyonlarda uygulanan GA, epidermolitik etki göstererek melanin pigment kaybını hızlandırır ve peeling sonrası pigmentasyon riskini arttırmaktadır (67).

Yapılan bir çalışmada % 2'lik hidrokinonun % 10-15 glikolik asit ile kombinasyonunda hidrokinonun depigmentasyon etkisini arttırdığını bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada ise glikolik asit peelingi topikal azeleik asit ve adapalen ile kombine edilmiş ve kombine tedavinin sadece topikal tedaviye göre daha başarılı olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise % 4 hidrokinon ve % 10 glikolik asit, antioksidanlardan oluşan kombinasyon tedavisinin melazma tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (65-69).

Laktik asit peeling tedavisi hiperpigmentasyon tedavisinde 2005 yılından bu yana mevcut olmasına rağmen, yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, glikolik asit ve Jessner peeling ile benzer sonuçlar gözlenmiştir. Ucuz ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle iyi bir tedavi seçeneği olarak görünmekle birlikte, daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (70).

## **2. Trikloroasetik asit (TCA)**

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir soyucu ajandır. Solüsyondaki konsantrasyon oranları değiştirilerek yüzeysel veya derin soyma işlemi yapabilmeye olanağı sağlaması bir kullanım avantajıdır. TCA'nın % 10-20 konsantrasyonlarda yüzeysel soyma, %35 konsantrasyonda ciltte bekletme süresine bağlı olarak orta-derin, %50 ve üzeri derin soyma etkisi göstermektedir. Konsantrasyon ile orantılı olarak protein denatürasyonuna yol açar. Yüzeysel soyma işlemi epidermal hasarla birlikte papiller dermise uzanan hasarı, orta derinlikte soyma papiller dermisten retiküler dermise uzanan hasarı, derin soyma işlemi ise orta retiküler dermise kadar olan hasarı kapsamaktadır. Daha yüksek konsantrasyonların kullanılması, sonucu tahmin edilemeyeceğinden ve yüksek skar riski nedeniyle önerilmemektedir (70-71).

TCA ile keratinosit ve fibroblast proliferasyonu, fibroblastlardan protein sentezi sitotoksik etki ile baskılanmaktadır. TCA melazma tedavisinde tek başına veya diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada %35 TCA + Jessner solüsyonu ile yapılan kimyasal peeling uygulamasının etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. TCA'nın askorbik asitle kombine edildiği başka bir çalışmada ise kombine tedavinin daha etkili olduğu ve TCA'nın komplikasyonu olan hiperpigmentasyonun askorbik asit ile engellenebileceği bildirilmiştir. TCA ile yapılan yüzeysel soyma işlemlerinde hiperpigmentasyon oluşma olasılığı daha azdır fakat deri tipi yüksek olan hastalarda bu risk nedeniyle tercih edilmemelidir (70-73).

## **3. Salisilik asit peeling**

Bir beta-hidroksil asit olan salisilik asit, keratolitik etkisi nedeniyle sıkça tercih edilen bir moleküldür (74).

Yapılan bir çalışmada deri tipi Fitzpatrick V ve VI olan hastalara 2 hafta süreyle ve her peeling seansından sonra %4 hidrokinon krem tedaviye eklenmiş, hastalarda 2 hafta aralıklarla ilk ikisi %20, sonraki uygulamalar %30 konsantrasyonunda olacak şekilde toplam beş seans salisilik asit peeling yapılmış ve fasiyal hiperpigmentasyonda %66 oranında başarı bildirilmiştir. Salisilik asit peeling ile en sık görülen yan etkiler krutlanma, kuruluk, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyondur (74-75).

#### **4. Jessner peeling**

Jessner solüsyonu %95 etanol içerisinde salisilik asit, rezorsinol ve laktik asit içeren yüzeysel bir peeling ajanıdır. Rezorsinol bir fenol derivativesi olup, kimyasal soyma işleminde tek başına kullanılabilirdiği gibi genellikle Jessner solüsyonu (14 gr rezorsinol, 14 gr salisilik asit, 14 gr laktik asit, 100 gr etanol) içinde kullanılmaktadır. Yüzeysel bir peeling yaptığı için yan etkileri oldukça azdır ve güvenlidir. Keratolitik etki yaparak papiller dermise kadar hasar oluşturur ve melazmayı azaltır (76).

İrritan kontakt dermatit ve postinflamatuar hiperpigmentasyon istenmeyen yan etkilerdir. Jessner solüsyonuna trikloroasetik asit de eklenerek daha derin peeling yapılabilir. Trikloroasetik asit konsantrasyonu arttıkça peeling derinliği de artar. Yapılan bir çalışmada Jessner solüsyonu ile %30 salisilik asit ve %20 TCA peeling karşılaştırılmış ve Jessner solüsyonu ile anlamlı bir azalma tespit edilmiş. Jessner solüsyonun glikolik asit, 5-fluorourasil (5-FU) ve lazerle kombine şekilde kullanımları ile de etkin sonuçlar alınabilmektedir (77).

#### **5. Tretinoin**

Tretinoin melazma tedavisinde yaygın olarak kullanılan renk açıcı bir ajandır. %1-5 konsantrasyonda, haftada 2 kez uygulanan tretinoin tedavide etkili bir sonuç verir. Haftada 2-3 kez tekrarlanır ve ortalama tedavi süresi 2-5 haftadır. Yapılan randomize çift kör bir çalışmada %1 tretinoin ile %70 glikolik asit peeling karşılaştırılmış ve etkinlikleri benzer saptanmıştır. Aynı çalışmada, % 1 tretinoin kullanılan hastalarda işlem sonrası şikayetlerin daha az olduğu bildirilmiştir (78-79).

## **6. Fenol**

Melazma tedavisinde çok fazla tercih edilmeyen bir ajandır. % 88'lik konsantrasyonda orta derinlikte peeling yapar (77).

### **2.1.9.4. Dermabrazyon**

Dermal melazmada ve dirençli melazmalarda kullanılır. Hasar derinliğinin kontrol edilebilmesi, yara derinliğinin ayarlanabilmesi, etrafındaki deriye zarar vermemesi en önemli avantajlarıdır. İnvazif bir teknik olması ve tecrübe gerektirmesi dezavantajlarıdır(49). Postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve depigmentasyon riskinin az olması ve melazma tedavisinde %97 oranında başarılı olması tercih sebepleridir. Yan etkileri arasında eritem, pruritus, atrofi, hipertrofik skar, keloid oluşumu yer alır (80).

### **2.1.9.5. Lazer ve Işık Tedavileri**

Özellikle Fitzpatrick deri tipi 4-6 olan kişilerde postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişimi sık olabildiğinden diğer tedavi yöntemleri yeterince denenip yanıt alınmazsa çok dikkatli bir şekilde yapılması önerilmektedir. Pigmente deri lezyonları için kullanılan lazerler; pigment spesifitesi düşük olan uzun atımlı lazerler, pigment spesifik Q-anahtarlı lazerler ve pigment spesifik olmayan ablatif lazerler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilir. Pigment spesifik Q-anahtarlı lazerler; Q-anahtarlı Neodymium-doped yttrium aluminium garnet lazer (Nd:YAG) (1064 nm), Q-anahtarlı Alexandrite lazer (755 nm), Q-anahtarlı Ruby lazer (694 nm), Q-anahtarlı frekansı katlanmış Nd:YAG (FK Nd:YAG) (532 nm) lazerdir. Düşük pigment spesifik lazer sistemleri ise uzun atımlı Nd:YAG lazer (1064 nm), uzun atımlı Ruby lazer (694 nm), değişken atımlı Diode lazerdir (800 nm). Son dönemlerde pigment spesifik olmayan CO2 lazer (10600 nm) ve Er:YAG (2940 nm) lazer ablatif özelliklerinden dolayı yüzeysel pigmente lezyonların tedavisinde

kullanılmaktadır. Ancak derin lezyonlarda yüksek pigmentasyon ve skar riski nedeni ile kullanım alanları sınırlıdır(56-81).

Epidermal melazmalarda lazer tedavisine yanıt dermal melazmalara göre daha iyi olmaktadır. Melazma tedavisi için Q-anahtarlı lazerler, ablatif ve nonablatif lazerler kullanılabilir. Post-inflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisi için düşük akım şiddetli Q-anahtarlı Nd:YAG lazer, fraksiyonel erbium-doped fiber lazer tedavileri denenmiştir(82-83).

Lazer tedavisinin yan etkileri ağrı, kaşıntı ve yanma hissi, eritem, ödem, vezikülasyon, kabuklanma, purpura, atrofi, infeksiyon ve hipertrofik skardır. Ayrıca deri fototipi yüksek olan kişilerde postinflamatuvar hiperpigmentasyon nedeniyle lazer ve ışık kaynakları ile melazma tedavisinin ancak diğer tedavi modalitelerine yanıt alınamayan ve deri tipi Fitzpatrick 4'ten az olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir (83).

Özellikle yüzeysel yerleşimli lezyonlarda tedaviye yanıt daha yüksektir, derin yerleşimli melazma ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon durumlarında ise yanıt oranı düşük, nüks oranı yüksektir. Lezyonlar tedavi başlangıcında iyi değerlendirilmeli, tetikleyici faktörlerden ve güneşten korunma sağlanmalı, tedaviye uyum ve tedaviye yanıt konularında hasta iyi aydınlatılmalıdır. Dermal yerleşimli hiperpigmentasyonlarda hastaya kesinlikle yüksek tedavi etkinliği sözü verilmemelidir (83-85).



### 3. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (TZP)

#### 3.1. Tarihçesi

TZP, ilk kez M. Ferrari tarafından açık kalp operasyonu sonrası homolog kan ürünü transfüzyonundan kaçınmak için otolog transfüzyon komponenti olarak hazırlanmıştır. TZP'nın popülaritesinin artmasında ilk etken cerrahiye alternatif, güvenli ve doğal bir yöntem olmasıdır. Son yıllarda bilimsel araştırmalar ve teknoloji sayesinde plateletlere bakış açısı derinleştirilmiştir. Plateletlerin içerdiği çok sayıda sitokin ve büyüme faktörlerinin; inflamasyonu, postoperatif kan kaybını, enfeksiyonu, osteogenezi, kas ve sinir dokusu ve yara iyileşmesini etkileyebildiği kanıtlanmıştır (86).

Kas-iskelet sistemi üzerine çalışan fizyologlar TZP'yi tendinopati tedavisinde 1990'ların başında kullanmaya başlamışlardır. Güncel olarak TZP, kronik tendon yaralanmalarında; plantar fasiyopati, lateral epikondilit gibi durumlarda faydalı olduğu bilinerek kullanılmaktadır. Günümüzde TZP; maksillofasiyal cerrahi, ortopedi, üroloji, oftalmoloji, kardiyotorasik cerrahi, kozmetik işlemler gibi çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Literatürde TZP'yi tanımlamak için **“trombosit konsantresi”**, **“trombosit jeli”** terimleri de kullanılmıştır. Dermatolojide ise TZP; androjenetik alopesi, alopesi areata, cilt gençleştirme, akne skarları, yara ülserleri, stria distanse, lipodermatoskleroz, liken sklerozus tedavisinde kullanılır.

Uygulama alanına bağlı olarak; ‘trombin’ eklenerek oluşturulmuş jel formasyonu (ortopedik uygulamalar) ve sadece ‘kalsiyum’ eklenerek oluşturulmuş süspansiyon formasyonu (enjeksiyon gerektiren uygulamalar) olmak üzere 2 ana şekilde kullanılmaktadır. Buradaki çalışmada süspansiyon formu kullanılmıştır (86-87).

### 3.2. Tanımı

Trombositten zengin plazma otolog kandan elde edilen, normal plazmaya oranla birim hacimde çok daha yoğun trombosit bulunduran plazma komponentidir (yaklaşık  $150-400 \times 10^3/mL$ ). TZP yüksek değerlerde platelet içermesinin yanı sıra normal fizyolojik seviyede bulunan pıhtılaşma faktörlerinin tüm komponentlerini de içerir. Kemik ve tendon iyileşmesindeki etkin rolü keşfedildikten sonra günümüzde plastik cerrahi, ortopedik cerrahi, göz cerrahisi ve antiaging uygulamalarında kullanımlarına yönelik araştırmalardaki TZP'nin kullanımı artmıştır.

TZP uygulaması otolog kan kullanıldığı için uyumluluk, tolerans ve farklı donörlerin kaynak olarak kullanıldığı uygulamalara oranla HIV, hepatit vb. hastalıkların geçişi gibi riskler bulunmadığı için son derece güvenilirdir. Trombositlerin salgıladıkları etkileri en çok ortaya konulmuş yedi büyüme faktörü PDGF- $\beta\beta$ , PDGF- $\alpha\alpha$ , PDGF- $\alpha\beta$ , TGF- $\beta$ , TGF- $\beta 2$ , VEGF ve EGF' dir (88-89).

Standardize edilmiş ölçümlerde bugün için sağlıklı bir bireyin ortalama trombosit miktarı 150.000 ile 350.000 arasında değişmektedir. Marks, TZP'nin efektif sayılabilmesi için optimum çalışılabilir miktar olarak görülen 5ml plazmada ortalama trombosit miktarının en az 1.000.000 platelet/ $\mu l$  olması gerektiğini vurgulamıştır. Bundan daha düşük miktarlar iyileştirici etkiye sahip olmadığı bilinmekle birlikte daha yoğun konsantrasyonların etkiyi arttırdığı henüz gösterilememiştir (89).

TZP'nin klinikte yaygın olarak kullanım alanı bulduğu durumlar; diş-çene cerrahisi/ maksillofasiyal cerrahide kemik greftlerinin kullanıldığı uygulamalar, ortopedik cerrahide kemik/tendon iyileşmesi, tendinitler, plastik cerrahi uygulamalarında kronik ülser ve yaraların tedavisidir. Cilt lekeleri, kırışıklıklar, saçsız bölge uygulamaları/saç nakli sonrası, antiaging, kronik fistül ve sinüslerin tedavisi gibi yeni uygulama alanları da vardır ve çalışmalar giderek artmaktadır (90-91).

### **3.3. TZP Etkinliğini Belirleyen Faktörler**

#### **3.3.1. Trombosit Konsantrasyonu**

Trombositten zengin plazma, yüksek oranda konsantre trombositleri içerir. Ortalama periferik kanda trombosit sayısı  $200,000 \pm 75,000$  civarındadır. TZP’ de trombosit sayısı standart olmamasına rağmen (kullanılan TZP kitine göre sayı değişebilir), uygulanan TZP’ nin etkili olması için ortalama trombosit sayısı 1 milyondan fazla olması gereklidir.

Birim hacimdeki trombosit yoğunluğunun ve uygulanan hacimdeki toplam trombosit sayısının klinik fayda üzerine etkisi ileri çalışmalar gerektirse de bazı araştırmacılar tarafından TZP’de kanda bulunan trombosit değerinin ortalama en az 3–5 kat fazla elde edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Farklı çalışmalarda trombosit sayısının 2 kat kadar az ve 8,5 kattan fazla olduğu değerler kullanılmıştır. Marks bir yazısında uygulanan TZP’ nin etkili olması için ortalama trombosit sayısının en az 8 kat fazla olması gerektiğini savunurken, Weibrich ve ark. farklı hastaların farklı trombosit konsantrasyonları olacağından, her hastanın farklı oranlara ihtiyaç duyduğunu öne sürmektedir (92-93) .

#### **3.3.2. İşleme Tekniği**

Anti-koagulan eklenmiş kan santrifüj işlemi sonrasında gözlemlendiğinde yoğunluk farkları nedeniyle üç farklı tabakada toplanmış hücre fraksiyonu içerir; kırmızı kan hücrelerini içeren en alt tabaka (özgül ağırlık: 1.09), trombositleri ve beyaz kan hücrelerini içeren orta tabaka (“buffy coat”, özgül ağırlık:1.06) ve üst plazma tabakası (özgül ağırlık: 1.03).

Bazı çalışmalarda santrifugasyon işlemi sonrası elde edilen orta veya orta ve üst tabakayı ikinci defa santrifugasyon işlemine sokarak (“double spin” yöntemi) daha yoğun bir trombosit konsantrasyonu elde edilebildiği belirtilmiştir. Santrifugasyon TZP elde etmek için günümüzdeki metodların temelini oluşturur ve sonuç olarak başlangıç kan miktarının yaklaşık %10’luk bir kısmı TZP olarak elde

edilir. İşlem süresince trombosit fragmentasyonundan kaçınılmalıdır, çünkü sekretuar proteinlerin bazılarının tersiyer yapısının tamamlanmasına ve santrifugasyon sırasında plateletlerden aktive halde salınmasına neden olabilir. Ayrıca, trombosit zarının bütünlüğü santrifugasyon boyunca antikoagulan asit sitrat dekstroz kullanımı ve düşük G kuvvetleri uygulanarak korunabilir (92).

Trombosit aktivasyonunda, alfa-granül zarı platelet zarıyla kaynaşır ve P-selektin, ölçülebildiği yer olan trombosit yüzeyinde belirli hale gelir. Böylece, P-selektinin ölçümü TZP hazırlığı konusunda önemli bilgiler sunar (92-93).

TZP üretmek için standart laboratuvar santrifüj cihazı kullanmak mümkün olsa da, süreç genellikle çift spin ve çoklu transfer gerektirir. Standart hücre ayırıcıları ve transport araçları TZP elde etmek için kullanılabilir. Bu araçlar, belirli ünitedeki kanı devamlı akım santrifüj kabı ya da devamlı akım disk ayırıştırması olarak isimlendirilen teknolojiler ile hızlı veya yavaş santrifüj hız alternatifleri sunarak trombosit miktarını 2–4 kat konsantre edebilirler. Sonuç olarak yeterli sterilizasyon ve özen uygulanabildiğinde sadece antikoagulanlı tüpler ve bir santrifüj aleti yardımı ile TZP elde edilebilmektedir (94).

### **3.3.3. Sekretuar Protein Konsantrasyonu Ölçümü**

TZP'nin rejenerasyon potansiyeli, platelet aktivasyonu sırasında ortaya çıkan sekretuar proteinlerin seviyelerine bağlıdır(94). Bu protein seviyelerinin bağlı olduğu faktörler ise şunlardır:

1. Trombositlerdeki bu proteinlerin konsantrasyonları (hasta değişkeni)
2. Trombosit konsantrasyonunu etkileyecek olan işleme tekniği
3. Trombositlerin hazırlık boyunca etkin olup olmayacağı ya da parçalanıp parçalanmayacağı
4. Ölçümden önce trombosit aktivasyonunun tamamlanıp tamamlanmadığı

### 3.4. Uygulama Tekniği

Hazırlandıktan sonra, TZP ortalama 8 saat antikoagölanlı ortamında stabil olarak saklanabilir. TZP bu aşamadan sonra  $\alpha$ -granüllerindeki içeriklerini açığa çıkarmak ve yaralı bölgedeki canlılığı sürdürmek için gereken pıhtı formasyonunu oluşturmak için aktive olmalıdırlar. Bu genellikle 1000 ünite topikal sığır trombini ve kalsiyum kullanılarak yapılır. Ancak enjeksiyon gerektiren uygulamalarda, pıhtı ve jel formasyonunun enjeksiyonu mümkün olmayacağı için sadece kalsiyum kullanılabilir. Bu ikinci durumda trombositlerde büyüme faktörlerinin salınması on gün boyunca devam edecektir, ancak trombin eklenen jel formunda tüm mevcut proteinleri açığa çıkmıştır ve bu yüzden takip eden uygulamalar arasındaki süre daha kısa tutulabilir (95-96).

## 4. MİKROİĞNELEME SİSTEMİ

### 4.1. Mikroigneleme Sistemi ve Dermapen ®

Mikroigneleme, sık kullanılan kozmetik uygulamalardan biridir. Deriye çok sayıda iğneleme sonucu oluşan deliklerde başlayan yara iyileşmesi yeni kollajen oluşumu ile sonlanır. Bu nedenle ‘perkutan kollajen indüksiyon tedavisi’ adı da verilmektedir. Kontrollü hasar oluşturarak remodelling fazını yeniden düzenlemek mevcut kollajen dizilimini çapraz bağlarını kırmak çok eskilere dayanan bir yöntem olsa da bu işlem için mikroigneleme ve dermaroller sisteminin kullanımı 2000’li yıllarda başlamıştır (97).

Dermapen ® elektrikle çalışan ve her uygulama için ucunda 11 adet disposable titanyum iğne olan bir cihaz olup dakikada 1300 mikrokanal açabilmektedir. Aynı zamanda cilde temas sürekli 90 derece olduğu için laserasyona sebep olma ihtimali çok düşüktür. Bu sayede uygulama maliyetleri düşürülmüş ve mikroigneleme sisteminin etkinliği arttırılmıştır (97-98).

Dermapen® sisteminde ucuna takılan disposabl aparat içinde 11 adet 33 gauge’lık titanyum iğne bulunmaktadır. Ve sistem sayesinde iğnelerin derinlikleri 0–2,5 mm arasında ayarlanarak tek bir aparat ile tüm yüze ve tüm vücuda derinlikler ayarlanarak işlem yapılabilir (98-99).

Dhurat R. ve ark., androjenik alopesisi olan 100 hastayı iki gruba ayırmış ve bir gruba sadece topikal minoxil günde 2 kez verilmiş, diğer gruba dermaroller ile beraber minoxil uygulanmış ve tedavi 12 hafta sürmüştür. 12 hafta sonra dermaroller ile beraber minoxil verilen gruptaki mevcut saç artışı diğer gruba göre çok daha fazla olarak gösterilmiştir. Dhurat’ın çalışmasından da anlaşılacağı üzere mikroigneleme sisteminin kullanılmasıyla mevcut topikal ürünün cilt altına daha kolay nüfuz ettiğini ve etkinin arttırıldığı gösterilmiştir. Günümüzde mikroigneleme yöntemleri akne skarları ve gençleştirme tedavilerinde etkin olarak kullanılmaktadır (99-104).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif ve çift kör olarak tasarlanan bu çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (2015 yılı Karar No:42) alındıktan sonra, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine Ekim 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak tanı konulan, yanaklarda bilateral melazması olan hastalar alındı. 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Her hastaya işlem öncesinde sözel olarak yapılacak işlemler anlatıldı ve ayrıntılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak onayları alındı.

Bu çalışmada elektrikle çalışan, saniyede 0-90 kez atış yapabilen, 90 derecelik açıyla cilde nüfuz eden ve ucunda 11 adet 33 gauge'lık titanyum iğne bulunan; Dermapen® sistemi kullanıldı. İğnelerin derinliği 2.5 mm ye ayarlanarak istenilen seviyeye ulaşılması sağlandı. Bu çalışmada kullanılan TZP, daha önceki çalışmalarda bilimsel olarak kanıtlanmış olan yöntemler temel alınarak hazırlandı. Bu çalışmada, deri melanin düzeyinin ölçümünde kliniğimizde mevcut olan Meksameter MX18 kullanılmıştır. Bu cihazla derinin melanin ölçümü probun deriye teması ile kolay ve hızlı bir şekilde, bir saniyeden daha kısa bir sürede yapılabilmektedir. Prob deri yüzeyine yaylı bir enstrüman sayesinde sabit basınçla temas etmektedir. Analiz, beş mm çaplı bir diskle 19.6 mm<sup>2</sup> deri alanında yapılmaktadır. Cihaz bir fotodetektörün periferine yerleşmiş 16 diod lamba içermektedir. Lambalar 568, 660 ve 880 nm'de, sırasıyla yeşil, kırmızı ve kızılötesi ışıklara denk gelen ışık yayar. Yeşil ve kırmızı ışıkların emisyonundan sonra, deriden yansımalarının fotodetektör ile saptanması kutan hemoglobinin içeriğinin hesaplanmasını, kırmızı ve kızılötesine yakın dalga boylarındaki ışıklardan gelen yansımaların deri melanin içeriği değerlerinin hesaplanmasını sağlamaktadır. Bu cihazın mexameter probuyla yüzün sol ve sağ malar bölgesinden melanin ölçümleri oda sıcaklığında (ortalama 20 C°) yapıldı.

## 5.1. Kullanılan Malzemeler

Çalışmada kullanılan alet ve malzemeler:

- 1- Dermapen®
- 2- Titanyum dermapen ucu
- 3- Dijital fotoğraf makinesi (Canon Eos 600D)
- 4- Gazlı bez, enjektör
- 5- Emla® krem
- 6- Yuda marka santrifüj cihazı
- 7- Y-cell bio marka TZP kiti
- 8- Meksameter (MX18)

## 5.2. Olguların Özellikleri ve Sınıflandırılması

Çalışmaya simetrik malar ve santrofasiyal bölgede melazması olan fitzpatrick deri tipi III-V arasındaki melazma tanısı konan 40 gönüllü hasta alınmıştır. Üç hasta ilk seanstan sonra, iki hasta 2. seanstan sonra kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

1. Klinik olarak melazma tanısı konulan 18-65 yaş arası hastalar
2. Topikal tedavilere yanıtı olmayan melazma hastaları

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri:

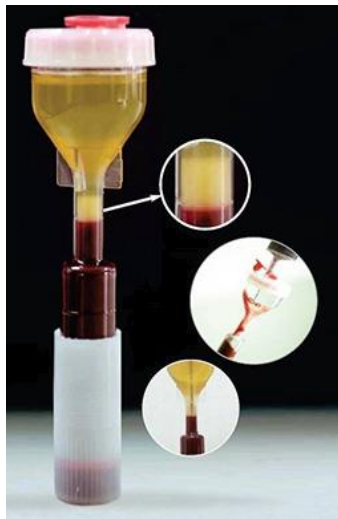
1. Hormon tedavisi alanlar
2. Gebeler
3. Trombosit disfonksiyonu olanlar
4. Kronik hastalığı olanlar (diyabet, kronik enfeksiyon, kan diskrazileri)
5. Herpes simpleks enfeksiyonu olanlar, lokal enfeksiyonu bulunanlar
6. Malign hastalığı olanlar
7. Hemoglobün değeri 10 g/dl altında olanlar



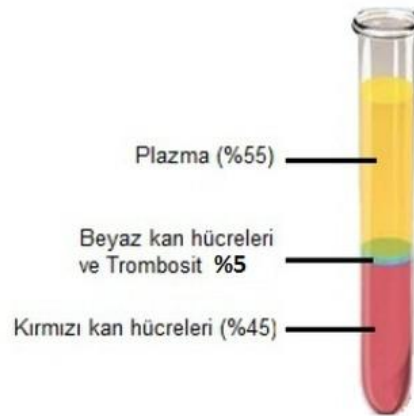
İşlem öncesinde her hastanın yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, melazma süresi, güneş koruyucu kullanımı sorgulanarak hasta formlarına kayıt edilmiştir (Form:1). Tedavi öncesinde karşıdan ve her iki taraflı olmak üzere 3 adet fotoğraf çekildi (Fotoğraf 1,2). Mexameter cihazı ile sağ ve sol malar bölge melanin değerleri ölçüldü. Hastaların malar bölgesinin sağ tarafına napaj yöntemiyle trombosit zengin plazma enjekte edildi, sol tarafına da 2-2,5 mm derinliğinde Dermapen® uygulaması yapıldı. İşlemler 4'er hafta ara ile ikişer seans yapılmış olup işlem öncesi, 2.seans sonrası ve işlem sonrası 6. ay fotoğrafları standardize edilmiş koşullarda çekildi. Aynı zamanda mexameter ölçümleri yapılarak kaydedildi. Sonuçlar objektif ve subjektif olarak puanlandırıldı.

### 5.3. TZP' nin Hazırlanması

Her hasta için önce 20cc' lik enjektöre 1,5cc antikoagülan çekildi ve üzerine hastalardan 13,5 cc kan alınarak 15cc' ye tamamlandı. Enjektöre alınan kan, hava ile hiç temas etmeden 45 derecelik açıyla kitin içine yavaş yavaş enjekte edildi ve kapağı kapatılarak santrifuj denge tüpüyle birlikte yerleştirildi ve 3000 devirde 8 dakika santrifüj yapıldı. Vortex etkisi ile kırmızı kan, beyaz kan ve trombosit hücreleri birbirinden ayrılarak TZP elde edildi. Bu yöntemle yaklaşık olarak 2cc TZP elde edildi ve çalışmamızda bu materyal kullanıldı.



**Resim 1:** TZP kiti



**Resim 2:** TZP hazırlanışı

#### 5.4. Uygulama Protokolü

Uygulamaya başlamadan önce melazma olan yerlere topikal lokal anestezi madde (EMLA krem ®) uygulanarak 30 dakika beklendi. Yüzün karşıdan, sağ ve sol taraftan olmak üzere her olgu için üçer adet fotoğraf çekildi.



**Fotoğraf 1:** Hastanın karşıdan, sağ ve sol taraftan fotoğrafları

Mexameter ile sağ ve sol malar bölgenin melanin ölçümleri yapıldı. Yüzün sağ malar bölgesine Dermapen®' in iğne derinliği 2,5 mm'ye ayarlanarak uygulandı. Yüzün sol malar bölgesine ise hazırlanan TZP napaj yöntemiyle enjekte edildi. Uygulama sonrasında her hastaya güneş koruyucu uygulandı. 6 ay boyunca güneş koruyucu kullanımına devam edildi.



**Fotoğraf 2:** Tedavi öncesi, 2.seans sonrası ve 6. ay takip fotoğrafları

### 5.5. Subjektif Değerlendirmeler

Her hastaya 2 ay sonunda ve 6. ay sonundaki iyileşme ve memnuniyetlerini ‘Değişiklik yok, az memnun, memnun, çok memnun, mükemmel’ 0-4 puan arasında puan vermeleri istendi. Puanlamada kullanılan gösterge çizelgesi;

- 0: Değişiklik yok
- 1: Az memnun
- 2: Memnun
- 3: Çok memnun
- 4: Mükemmel

Hastalara işlemi uygularken hissettikleri ağrıyı değerlendirmeleri için visual analog skala (VAS) kullanılarak 0'dan 10' a kadar bir sayı vererek değerlendirmeleri istendi.

0: Hiç ağrı olmaması

10: En dayanılmaz ağrı

## 5.6. Objektif Değerlendirmeler

Her hastanın uygulama öncesi, 2. seans sonrası ve 6. ay fotoğrafları bağımsız iki dermatoloji doktoruna, hastaların hangi grupta oldukları söylenmeden gösterildi ve değerlendiricilerden 0-4 arasında puanlama yapması istendi. Puanlamada kullanılan gösterge çizelgesi;

0: Değişiklik yok

1: Hafif iyileşme (%0-25)

2: Orta iyileşme (%26-50)

3: Belirgin iyileşme (%51-75)

4: Mükemmel iyileşme (> %75)

## 6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 24 programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin parametrik özellikte olmamasından dolayı nonparametrik testler tercih edildi. Cinsiyete göre yaş karşılaştırılmasında Mann Whitney U, ikili eşleştirme karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks istatistiksel analizleri kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1:** Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	n	%	Yaş		p
			Ort.±SS	Min.-Max.	
Erkek	2	5,7	22,00±2,83	20-24	<b>0,003</b>
Kadın	33	94,3	39,36±6,95	26-62	
Total	35	100	38,37±7,9	20-62	

*Mann Whitney U analizi*

Yaş ortalama  $38.37 \pm 7.9$  olarak hesaplandı. Hastaların 2 (%5.7)'si erkek ve 33 (%94.3)'ü kadındı. İncelemeye alınan kadın olguların yaşları erkek olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 2:** Olguların sigara, alkol kullanımı, melazma süreleri ortalama dağılımı

	n	%	
Sigara	İçiyor	10	28,6
	İçmiyor	25	71,4
Alkol	İçiyor	2	5,7
	İçmiyor	33	94,3
Güneş koruyucu kullanımı	Evet	33	94,3
	Hayır	2	5,7
	<b>Ort.±SS</b>	<b>Min.-Max.</b>	
Sigara (paket/yıl)	270,7±125,56	100-365	
Melazma süresi (yıl)	7,77±6,68	1-35	

Sigara kullanımı, 25 (%71.4) hastada yokken, 10 (%28.6) hastada vardı. Sigara kullanan hastalarda tüketim miktarı medyan 365 (100-365) paket/yıldı. Alkol kullanımı, 33 (%94.3) hastada yokken, 2 (%5.7) hastada vardı. Güneş koruyucu 2 (%5.7) hasta kullanmazken, 33 (%94.3) hasta kullanıyordu. Melazma süresi medyan 7 (1-35) yıl olarak hesaplandı.

**Tablo 3:** Olguların TZP ve Dermapen® tedavi seansları arasındaki hasta memnuniyet dağılımı

	Az Memnun	Memnun	Çok memnun	Mükemmel
<b>TZP 1.</b>	2 (%5.7)	11 (%31.4)	10 (%28.6)	12 (%34.3)
<b>Dermapen® 1.</b>	7 (%20)	11 (%31.4)	13 (%37.1)	4 (%11.4)
<b>TZP 2.</b>	2 (%5.7)	8 (%22.9)	12 (%34.3)	13 (%37.1)
<b>Dermapen® 2.</b>	10 (%28.6)	12 (%31.4)	11 (%5.7)	2 (%5.7)
<b>TZP 6.ay</b>	2 (%5.7)	15 (%42.9)	14 (%40)	4 (%11.4)
<b>Dermapen® 6.ay</b>	15 (%42.9)	11 (%31.4)	7(%20)	2(%5.7)

TZP grubunda, hasta izlenimi birinci seansta 2 (%5.7) hastada az memnun, 11 (%31.4) hastada memnun, 10 (%28.6) hastada çok memnun ve 12 (%34.3) hastada mükemmel derecesinde sonuç alındı. İkinci seansta 2 (%5.7) hastada az memnun, 8 (%22.9) hastada memnun, 12 (%34.3) hastada çok memnun ve 13 (%37.1) hastada mükemmel derecede yanıt alındı. Altıncı ayda 2 (%5.7) hastada az memnun, 15 (%42.9) hastada memnun, 14 (%40) hastada çok memnun ve 4 (%11.4) hastada mükemmel derecesinde netice alındı.

Dermapen® grubunda, hasta izlenimi birinci seansta 7 (%20) hastada az memnun, 11 (%31.4) hastada memnun, 13 (%37.1) hastada çok memnun ve 4 (%11.4) hastada mükemmel derecedeydi. İkinci seansta 10 (%28.6) hastada az memnun, 12 (%34.3) hastada memnun, 11 (%31.4) hastada çok memnun ve 2 (%5.7) hastada mükemmel derecede yanıt alındı. Altıncı ayda 15 (%42.9) hastada az memnun, 11 (%31.4) hastada memnun, 7 (%20) hastada çok memnun ve 2 (%5.7) hastada mükemmel derecede sonuç alındı.

**Tablo 4:** Olgulardaki iyileşme hakkında doktor gözlenimleri

		Değişiklik yok	Hafif iyileşme (%0-25)	Orta iyileşme (%26-50)	Belirgin iyileşme (%51-75)	Mükemmel iyileşme (> %75)	
<b>1.Doktor</b>	<b>TZP 1.</b>	5 (%14.3)	15 (%42.9)	9 (%25.7)	6 (%17.1)	-	
	<b>Dermapen® 1.</b>	13 (%37.1)	11 (%31.4)	7 (%20)	3 (%8.6)	1 (%2.9)	
	<b>TZP 2.</b>	-	9 (%25.7)	13 (%37.1)	10 (%28.6)	3 (%8.6)	
	<b>Dermapen® 2.</b>	9 (%25.7)	9 (%25.7)	13 (%37.1)	1 (%2.9)	3 (%8.6)	
	<b>TZP 6.ay</b>	6 (%17.1)	8 (%22.9)	12 (%34.3)	7 (%20)	2 (%5.7)	
	<b>Dermapen® 6.ay</b>	11 (%31.4)	15 (%42.9)	6 (%17.1)	-	3 (%8.6)	
	<b>2. Doktor</b>	<b>TZP 1.</b>	7 (%20)	10 (%28.6)	11 (%31.4)	4 (%11.4)	3 (%8.6)
		<b>Dermapen® 1.</b>	12 (%34.3)	11 (%31.4)	8 (%22.9)	2 (%5.7)	2 (%5.7)
		<b>TZP 2.seans</b>	-	11 (%31.4)	12 (%34.3)	8 (%22.9)	4 (%11.4)
		<b>Dermapen® 2.seans</b>	9 (%25.7)	12 (%34.3)	9 (%25.7)	2 (%5.7)	3 (%8.6)
<b>TZP 6.ay</b>		4 (%11.4)	13 (%37.1)	8 (%22.9)	7 (%20)	3 (%8.6)	
<b>Dermapen® 6.ay</b>		11 (%31.4)	14 (%40)	6 (%17.1)	1 (%2.9)	3 (%8.6)	

TZP grubunda, birinci doktor gözlemine göre birinci seansta 5 (%14.3) hastada değişiklik yok, 15 (%42.9) hastada hafif iyileşme, 9 (%25.7) hastada orta iyileşme ve 6 (%17.1) hastada belirgin iyileşme şeklindeydi. 2.seansta 9 (%25.7) hastada hafif iyileşme, 13 (%37.1) hastada orta iyileşme, 10 (%28.6) hastada belirgin iyileşme ve 3 (%8.6) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi. 6.ayda 6 (%17.1) hastada değişiklik yok, 8 (%22.9) hastada hafif iyileşme, 12 (%34.3) hastada orta iyileşme, 7 (%20) hastada belirgin iyileşme ve 2 (%5.7) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi.

Dermapen® grubunda, birinci doktor izlenimi 1.seansta 13 (%37.1) hastada değişiklik yok, 11 (%31.4) hastada hafif iyileşme, 7 (%20) hastada orta iyileşme, 3 (%8.6) hastada belirgin iyileşme ve 1 (%2.9) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi. 2.seansta 9 (%25.7) hastada değişiklik yok, 9 (%25.7) hastada hafif iyileşme, 13 (%37.1) hastada orta iyileşme, 1 (%2.9) hastada belirgin iyileşme ve 3 (%8.6) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi. 6.ayda 11 (%31.4) hastada değişiklik yok, 15 (%42.9) hastada hafif iyileşme, 6 (%17.1) hastada orta iyileşme ve 3 (%8.6) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi.

TZP grubunda, 2.doktor izlenimi 1.seansta 7 (%20) hastada değişiklik yok, 10 (%28.6) hastada hafif iyileşme, 11 (%31.4) hastada orta iyileşme, 4 (%11.4) hastada belirgin iyileşme ve 3 (%8.6) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi. 2.seansta 11 (%31.4) hastada hafif iyileşme, 12 (%34.3) hastada orta iyileşme, 8 (%22.9) hastada belirgin iyileşme ve 4 (%11.4) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi. 6.ayda 4 (%11.4) hastada değişiklik yok, 13 (%37.1) hastada hafif iyileşme, 8 (%22.9) hastada orta iyileşme, 7 (%20) hastada belirgin iyileşme ve 3 (%8.6) hastada mükemmel iyileşme şeklindeydi.

**Tablo 5:** Hastaların VAS değerleri ortalama dağılımı

	Ort.±SS	Median	Min.-Max.	p
1.seans	4,94±2,79	5	0-10	<b>0,014</b>
2.seans	4,69±2,72	4	0-10	

*Wilcoxon Signed Ranks analizi*



Birinci seanstaki hasta ağrı skala değerlerinin ikinci seanstaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6:** Melazma tedavilerinin hasta ve doktorların değerlendirmelerine göre 1. seans, 2. seans ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması

		Ort.±SS	Median	Min.-Max.	p
<b>Hasta</b>	TZP 1.	2,91±0,95	3	1-4	<b>0,001</b>
	Dermapen®	2,4±0,95	2	1-4	
	TZP 2.	3,03±0,92	3	1-4	<b>0,001</b>
	Dermapen®	2,14±0,91	2	1-4	
	TZP 6.ay	2,57±0,78	3	1-4	<b>0,001</b>
	Dermapen® 6.ay	1,89±0,93	2	1-4	
<b>1. Doktor</b>	TZP 1.	1,46±0,95	1	0-3	<b>0,003</b>
	Dermapen®	1,09±1,09	1	0-4	
	TZP 2.	2,20±0,93	2	1-4	<b>0,001</b>
	Dermapen®	1,43±1,17	1	0-4	
	TZP 6.ay	1,74±1,15	2	0-4	<b>0,001</b>
	Dermapen® 6.ay	1,11±1,13	1	0-4	
<b>2. Doktor</b>	TZP 1.	1,60±1,19	2	0-4	<b>0,001</b>
	Dermapen	1,17±1,15	1	0-4	
	TZP 2.	2,09±1,07	2	0-4	<b>0,001</b>
	Dermapen® 2.	1,37±1,19	1	0-4	
	TZP 6.ay	1,77±1,17	2	0-4	<b>0,001</b>
	Dermapen® 6.ay	1,17±1,18	1	0-4	

*Wilcoxon Signed Ranks analizi*

Birinci seans, ikinci seans ve altıncı ay sonuçları açısından TZP kullanılan olgularının hasta gözlemlerindeki memnuniyet puanları ile Dermapen® kullanılan olguların hasta gözlemlerine göre memnuniyet puanları arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulundu ( $p<0,05$ ). Hastaların TZP'deki memnuniyet puanları dermapen kullananlardan anlamli yüksek olarak saptandı. Birinci seans, ikinci seans ve altıncı ay sonuçları açısından TZP kullanılan olguların doktor izlenimleri ile Dermapen® kullanılan olguların doktorlar arası değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulundu ( $p<0,05$ ). Hekimlerin değerlendirmelerinde de TZP'nin melazma tedavisinde daha başarılı olduğu saptandı.

**Tablo 7:** TZP ve Dermapen® kullanılan olguların 1. seans, 2. seans ve 6. ay takip sonuçlarının hasta ve doktor izlenimleri açısından ikili eşleştirme sonuçları

		1-2 seans	1. seans- 6.ay	2. seans- 6.ay
TZP	Hasta	0,206	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>
	1. Doktor	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	<b>0,000</b>
	2. Doktor	<b>0,001</b>	0,083	<b>0,001</b>
Dermapen®	Hasta	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>	<b>0,013</b>
	1. Doktor	<b>0,001</b>	0,739	<b>0,001</b>
	2. Doktor	<b>0,008</b>	1,000	<b>0,008</b>

*Wilcoxon Signed Ranks analizi*

TZP kullanılan olguların izlenimlerinde 1. seans memnuniyet puanları ile 2. seans memnuniyet puanları arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). TZP kullanılan olguların 2. doktor izlenimlerinde, Dermapen® kullanılan olguların 1. ve 2. doktor izlenimlerinde 1. Seans puanları ile 6. ay puanları arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Diğer eşleştirmeler istatistiksel olarak anlamli bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 8:** TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda 1. seans, 2. seans ve 6. ay doktorlar arasındaki değerlendirmelerinin karşılaştırılması

		1. Dr.-2. Dr.
TZP	1. Seans	0,251
	2. Seans	0,206
	6. Ay	0,763
Dermapen®	1. Seans	0,180
	2. Seans	0,317
	6. Ay	0,157

*Wilcoxon Signed Ranks analizi*

TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda 1. seans, 2. seans ve 6. aydaki değerlendirici iki doktorun izlenimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9:** TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda mexameter ölçümüne göre tedavi öncesi, 1. seans, 2. seans ve 6. ayda melanin sayıları ortalama dağılımı ve karşılaştırılması

	Ort.±SS	Median	Min.-Max.	p
TZP öncesi	229,89±74,81	218	95-487	0,342
Dermapen® öncesi	227,00±82,88	209	113-499	
TZP 1.seans	209,91±73,5	195	90-450	0,106
Dermapen® 1.seans	218,03±81,5	200	101-480	
TZP 2.seans	201,23±74,26	190	70-413	<b>0,007</b>
Dermapen® 2.seans	216,06±80,88	191	100-453	
TZP 6.ay	203,23±82,96	180	70-495	<b>0,015</b>
Dermapen® 6.ay	216,26±88,46	190	100-520	

*Wilcoxon Signed Ranks analizi*

Tedavi öncesinde ve birinci seanstaki melanin sayıları açısından TZP ve Dermapen® grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). İkinci seans ve altıncı aydaki TZP kullanan olguların melanin değerleri, Dermapen® kullanan olguların melanin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 10:** TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda tedavi öncesine (TÖ) göre 1. seans, 2. seans ve 6. aydaki melanin değerlerinin karşılaştırılması

	TÖ-1. seans	TÖ-2. seans	TÖ-6. ay
TZP	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>
Dermapen®	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,011</i>

*Wilcoxon Signed Ranks analizi*

TZP ve Dermapen® kullanılan olgularda tedavi öncesine göre 1. seans, 2. seans ve 6. ayda melanin değerleri arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ )

## 7. TARTIŞMA

Melazma düzensiz sınırlı, açık kahveden koyu kahve tonlarına değişebilen maküllerle karakterize, sık görülen, tekrarlayan ve birçok tedaviye dirençli bir hastalıktır. Yanaklar, alın, dudak üstü, çene gibi daha çok güneş gören bölgelerde görülür. Tüm deri tiplerinde gelişebilir, ancak Fitzpatrick deri tipi 4-5 olan kadınlarda daha sık görülür (3-4).

Hastalığın gelişiminde etyolojik ve patolojik birçok faktör rol almaktadır. Kronik UV maruziyeti, genetik, gebelik, oral kontraseptif ve steroid kullanımı, bazı besinler, over tümörleri, hormon replasman tedavileri, bazı kozmetikler, foto duyarlaştırıcı ilaçlar, cilde uygulanan girişimsel işlemler, inflamatuvar durumlar ve stres suçlanan tetikleyici faktörlerdir; fakat hastalığın patogenezi hala tamamen aydınlatılmamıştır (4-6).

Melazma kozmetik bozukluğa yol açtığı gibi emosyonel olarak da hastaları etkilemektedir. Kılavuzlara dayalı ya da genel kabul görmüş tedavi yaklaşımları yoktur; var olan ajanların etkinlikleri değişkendir, bu da tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Genelde uzun süreli tedavi gerektirir. Zor olgularda kombine tedaviler uygulamak daha uygundur. Melazma tedavisinde güneşten korunma ve hormonal preparatların kullanımından kaçınılması gibi temel önlemlerin yanı sıra topikal tedaviler (hidrokinon, azeleik asit, tretinoin, kortikosteroidler), kimyasal soyucular, dermabrazyon ve lazer gibi çeşitli tedaviler tek başına veya tedavi etkinliğini artırmak amacıyla farklı kombinasyonlarda kullanılabilir (5-7).

Trombositten zengin plazma dermatolojide, plastik cerrahi ile birlikte daha çok kronik yara, ülserler ve yanık bakımında kullanılır. Son yıllarda kozmetik dermatoloji alanında da kullanılmaya başlanmıştır. TZIP' de platelet %93, kırmızı kan %6, beyaz kan hücresi %1'dir. Enzim bağlantılı bağışıklık testi (ELISA) ve immunopresipitasyonla ölçüldüğünde içeriğinde 7 kat artmış TGF- $\beta$ , 30 kat artmış PDGF ve 10 kat artmış EGF görüldüğü çalışmalar mevcuttur. TZIP içeriğindeki TGF $\alpha$  ve  $\beta$  ile neo-kollejenoz, EGF ve VEGF ile neo-vaskülarizasyon, PDGF ile ekstraselüler matriks formasyonu ile sonuçta doku rejenerasyonu ve gençleştirilmesi sağlanır. Plazma içeriğinde ayrıca hormonlar, biyotransforme vitaminler ve diğer besinler bulunur. Dermal ve hipodermal enjeksiyonlar şeklinde kullanım kolaylığı

olan bir üründür. Trombositlerin en önemli bileşeni alfa granülleridir. Bu granüller 30'dan fazla biyoaktif molekül içermektedir. Bu biyoaktif moleküllerden bazıları platelet-kaynaklı büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü beta 1, 2, epidermal büyüme faktörü ve platelet-kaynaklı angionesis faktör ve fibrinojendir. Bunlardan sadece TGF- $\beta$ 1 ve EGF'nin melanogenezisle ilişkisi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu moleküllerden EGF'nin PGE2 ekspresyonunu ve tirozinaz enzim aktivitesini inhibe ederek melanin yapımını azalttığı gösterilmiştir (91-93).

Mikroiğneleme yöntemi, kollajen indüksiyonu sağlayarak cilt kusurlarını azaltmak amacıyla, 1995'ten beri kullanılmaktadır. Günümüzde cilt iğneleme yöntemleri skar ve kırışıklık tedavilerinde etkin olarak kullanılmaktadır. Mikroiğneler tarafından oluşturulan mikroskobik delik kanalları kontrollü yenilenme oluşturur. Mikroiğnelemenin etkisi, üst dermiste yara iyileşmesini ve yeni kollajen yapımını uyarma kapasitesine bağlıdır. İğneleme ile yara iyileşmesi maturasyon fazını direkt uyaran, cilt tamiri olaylarını artıran büyüme faktörleri kaskadı tetiklenir. Mikroiğneleme, büyüme faktörlerinin salınımını artırarak papiller dermiste yeni kollajen ve elastin oluşumunu stimule eder. Yeni kapillerler oluşturarak yeni damarlanma ve kollagenesisini artırarak hücre yenilenmesini sağlamaktadır. Böylece, cilt iğneleme yöntemleri günümüzde skar ve gençleşme tedavilerinde etkin olarak kullanılmaktadır (98-100).

Kliniğimize başvuran bilateral malar bölgede lezyonu olan, klinik olarak melazma tanısı almış, tedavi ve takibi tamamlanabilen 35 hastanın sol malar lezyonlarına Dermapen® ve sağ malar lezyonlarına ise TZP birer ay arayla iki kez uygulanmıştır. Tedavi öncesinde fotoğrafları çekilerek mexameter cihazı ile melanin ölçümleri yapılmıştır. Tedavi etkinliği fotoğraflarla ve mexameter ölçümleriyle her işlemde ve altıncı ayda uygulanan tedavilerden haberi olmayan iki dermatolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Hastalara altı ay boyunca 50 SPF değerinde bir güneş koruyucu verilerek güneşten korunmaları önerildi. Literatürde melazma tedavisinde, bu iki tedavinin birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde melazmalı olguların %90'ını kadın, %10'unu erkek hastalar oluşturmaktadır(10). Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak kliniğimize başvuran melazma olgularının %94.3'ü kadındı. Hastaların ortalama melazma süreleri 7 yıldır.

Hastaların fotoğraflarla bağımsız iki doktor tarafından yapılan değerlendirmelerinde TZP uygulanan tarafta iki seans sonrasında orta ve üzeri iyileşme %71 oranında saptanmış olup, tedaviye yanıtız hasta yoktu. Dermapen® uygulanan tarafta ise orta ve üzeri iyileşme %44 oranında saptandı. Ancak iki seans sonunda olguların %25'i tedaviye yanıtızdı. Bu da TZP tarafında iyileşme oranının daha yüksek olduğunu göstermekte olup, TZP işlemi yapılan ve iki seans sonrasında fayda görmeyen hasta olmadığını göstermektedir. Literatürde melazmaya TZP işlemi yapılan iki çalışma yer almaktadır. Bunlardan Çayırılı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada melazması olan bir hastaya 3 seans TZP yapılması sonucunda %80 ve üzerinde bir başarı elde etmişlerdir ve altıncı ay değerlendirmesinde rekürrens görülmemiştir (7). Amini ve arkadaşlarının yaptığı diğerk çalışmada ise iki hastaya üç seans TZP işlemi yapılarak MASI (Melazma yüzey şiddet indeksi) skoru değerlendirilmiştir. Hastaların her ikisinde de MASI skorunda üçüncü ayda ortalama %20 azalma saptamışlardır fakat altıncı ay değerlendirmelerinde hastalardan birinin MASI skorunda artış görülmüştür. Rebound hiperpigmentasyon olarak değerlendirilen hastada bu durum yüksek Fitzpatrick deri tipine, mikst tip melazma olmasına ve kişisel faktörlere bağlanmıştır (105). Bizim çalışmamızda da altıncı ay TZP işlemi değerlendirmelerinde orta ve üzeri iyileşme %55 oranında saptandı. Hastaların altıncı aydaki değerlendirmelerinde ortalama %10'u orta iyileşmeden hafif iyileşmeye kaymışlardır ve ortalama %14 hastada da rebound hiperpigmentasyon görülmüştür. Bu durum hastalara işlemi iki seans yapmamızdan, hastaların melazma şiddetlerinin aynı olmamasından, Fitzpatrick deri tipinden ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilir.

Al-Shami ve arkadaşlarının periorbital hiperpigmentasyonu olan hastalara 3 seans TZP yaptığı bir çalışmada ise, iki doktorun değerlendirmesinde ortalama %60 orta ve üzeri iyileşme saptamışlardır. Hastalar tarafından yapılan değerlendirmeler de %65 ve üzerinde memnun ve çok memnun olarak saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda ise iki seans TZP işlemi sonrasında hastalar tarafından %71 oranında çok memnun ve mükemmel olarak değerlendirildi. Altıncı aydaki değerlendirmelerinde ise çok memnun ve mükemmel oranı %51 civarında ve doktor değerlendirmeleriyle benzer şekilde olmuştur. Bu da hastaların işlem sonrasında memnuniyet oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Altıncı aydaki %20

oranındaki düşmenin bazı hastalardaki orta iyileşmeden hafif iyileşmeye kayanlardan ve değişiklik olmayanlardan kaynaklanabileceğini sonucuna varıldı. İki seans sonrası ve altıncı ay hasta değerlendirmelerinde az memnun hasta sayısının değişiklik göstermeyip %5 olarak saptandı. Bu oran da bize sadece çok memnun hastalardan, memnun hastalara kaymaların olduğunu göstermektedir.

Literatürde melazma hastalarına mikroigneleme işlemi yapılan 5 çalışmadan biri; Lima ve arkadaşlarının 22 melazma hastasına 2 aylık takiplerle mikroigneleme işlemi yapıldığı çalışmadır. İşlem sonrasında Kligman formülü önerilmiş ve hastalar 1 yıl süreyle takip edilmiş. Hastaların hepsinde iyi sonuçlar elde edilmiş, başarısız hasta olmamış (107). Literatürde mikroigneleme daha çok topikal depigmentasyon ürünlerinin penetrasyonunu arttırmak amaçlı kullanılmış ve başarılı bulunmuştur (108-109). Bizim çalışmamızda kullandığımız mikroigneleme yöntemi, melazma tedavisinde tek başına etkinliği araştırılan ilk çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızda, Dermapen® uygulanan tarafta hasta değerlendirmesinde 2.seans sonrasında az memnun ve memnun oranları %60 oranındayken altıncı ay değerlendirmede %75'e kadar çıkmıştır. Hastalar Dermapen® işleminde, TZP işlemine kıyasla daha az memnun olarak değerlendirildi. Her iki doktor değerlendirmelerinde ise ikinci seans hafif iyileşme ve değişiklik olmayan değerlendirmeleri ortalama %55 iken altıncı ay değerlendirmeleri ortalama %73'e çıkmıştır. Bu sonuçlar hasta memnuniyet oranlarıyla da benzer şekilde olup, altıncı ayda hafif iyileşme ve değişiklik olmayan hasta sayısının ortalama %20 artmasını Dermapen®'in melazma tedavisinde TZP tedavisi kadar başarılı olmadığını düşündürmektedir.

Mexameter literatürde melazma tedavisinin etkinliğini değerlendirmede, takipte ve MASI skoru hesaplamasında yardımcı olarak birçok çalışmada kullanılmıştır. Mexameter ölçümü 1 ile 1000 arası bir değer verir ve 0 değeri beyaz, 1000 ise siyah olarak değerlendirilir. Handog ve arkadaşlarının yaptığı melazma hastalarının, vitamin A, C, E ile yapılan tedavisinde mexameterden faydalanılarak mexameter değerlerinde azalma gösterilmiştir. Mexameterle ölçülen melanin indexi 200 üzerindeyken tedavi sonrasında 150'lere kadar gerileyerek tedavi değerlendirilmesinde kullanılmıştır (110).



Hurley ve arkadaşlarının glikolik asit peelingini melazma tedavisinde değerlendirdikleri bir çalışmada ise mexameter ölçümlerinden faydalanarak tedavi başarısını araştırmışlardır. Tedavi öncesi ölçülen değerler 550 civarında ölçülmüş. Glikolik asit peelingi ve hidrokinon kombinasyonu verilen hastalarda ölçümler 520 lere ölçülmüştür. Sadece hidrokinon verilen hastalarda da mexameter ile 520-530 arası değerler ölçülerek arada anlamlı fark saptamamışlardır (111).

Majid ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, melazma tedavisinin değerlendirilmesinde MASI, modifiye MASI ve MSI (Melazma şiddet indeksi) birbirleriyle karşılaştırılmış ve ölçümler mexameter kullanılarak yapılmış. Sağ ve sol yanakları mexameterle ölçülen melazma hastalarında melanin pigmentasyonu 262-588 arasında ölçülmüştür (27).

Literatürle benzer olarak tedavi öncesinde her iki yanaktan yaptığımız mexameter ölçümleri ortalama 229 olarak (94-487) arasında ölçülmüştür. TZP uygulanan yanak tarafına yapılan mexameter ölçümleri ortalama 180 olarak ölçülmüş olup tedavi öncesi değerlerden düşük saptanmıştır. Dermapen® yapılan tarafta da tedavi öncesine göre ikinci seans ve altıncı ay değerlendirmelerinde azalma saptanmıştır. İkinci seans ve altıncı ay değerlendirmelerinde TZP tarafında melanin değerleri Dermapen® tarafına göre daha düşük ölçülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,007, p:0,015). Yapılan ölçümler sonucunda da TZP işleminin melazma tedavisinde Dermapen®'e oranla üstün olduğunu ortaya koymaktadır.

Hasta izlenimleri ve her iki doktor değerlendirmeleri ikinci seans ve altıncı ayda TZP işlemi yapılan tarafta memnuniyet oranları Dermapen®'e kıyasla yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Mexameter ölçümleriyle yapılan melanin sayısının değerlendirilmesinde de TZP işlemi yapılan tarafta Dermapen®'e göre daha fazla azalma saptanmış olup, sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p: 0,015).

Hasta sayısının yetersiz olması, işlemlerin ikişer kez yapılması ve bilateral malar bölgede melazması olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle melazma alan şiddet skorunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

TZP ve Dermapen®'le yapılan melazma tedavisi çok kısıtlıdır. Literatürde iki ayrı işlemin melazma tedavisinde yapıldığı çok az çalışma bulunmaktadır. TZP ve

Dermapen® işleminin aynı hastanın sağ ve sol yüz yarısına yapılarak işlem başarısını ve hasta memnuniyetini kıyaslayan değerlendirmelerin mexameterle ölçülerek objektif olarak değerlendirme yapıldığı ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızda hem TZP işleminin hem Dermapen® işleminin melazma tedavisinde başarılı olup olmadığını değerlendirdik ayrıca bu iki yöntemi de birbiriyle kıyaslanarak hangi yöntemin daha başarılı olduğunu tespit etmeye çalıştık. Her iki uygulama için de seansların sayısı ve zaman aralığı açısından bugüne kadar bildirilmiş bir fikir birliği yoktur. Literatürde genellikle üç kere yapılan TZP işlemi çalışmamızda dört hafta aralıklarla iki seans yapılmıştır. Bununla birlikte seans sayısı artırılarak daha başarılı sonuçlar alınabileceğini savunan görüşler mevcuttur(112). Çalışmamıza dayanarak uygulama sayısı arttırıldığında sonuçların çok daha iyi olacağına inanıyoruz. Hasta memnuniyetlerinin ve doktor değerlendirmelerinin daha yüksek olacağına ve melanin değerlerinde daha fazla oranda azalma saptanabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, melazma birçok tedaviye dirençli bir hastalıktır. Standart bir tedavi rejimi olmayan melazma hastaları uzun yıllar bu hastalıkla mücadele etmektedirler. Çalışmamızda saptadığımız başarı, hasta memnuniyetleri, doktor değerlendirmeleri ve mexameter ölçümlerinden yola çıkarak melazma tedavisinde TZP ve Dermapen®' in etkili olduğu fakat TZP tedavisinin Dermapen®' e kıyasla daha başarılı olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma bize; melazmada TZP tedavisinin dirençli hastalarda güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür. Seans sayısı arttırılarak ve daha çok hastayla yapılacak olan çalışmalar TZP'nin melazma tedavisindeki rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

## 7.1. Form 1

### OLGU TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Yaş, Cinsiyet:

Sigara kullanımı:

Alkol kullanımı:

Güneş koruyucu kullanımı

Melazma süresi:

Hasta ağrı skalası:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.seans											
2.seans											

Hasta İzlemi:

0: Değişiklik yok

1: Az memnun

2: Memnun

3: Çok memnun

4: Mükemmel

Hasta	Tedavinin 1.seansı	Tedavinin 2.seansı	Tedavinin 6.ay1
TZP			
Mikroiğneleme			

Doktor İzlemi:

0: Değişiklik yok

1: Hafif iyileşme (%0-25)

2: Orta iyileşme (%26-50)

3: Belirgin iyileşme (%51-75)

4: Mükemmel iyileşme (> %75)

Dermatolog	Tedavinin 1.seansı TZP	Tedavinin 1.seansı Mikroiğn eleme	Tedavinin 2.seansı TZP	Tedavinin 2.seansı Mikro iğneleme	Tedavinin 6.ay1 TZP	Tedavinin 6.ay1 Mikro iğneleme
1.						
2.						

Dexameter ölçümü:

	Tedavi öncesi	1.seans	2.seans	Tedavinin 6.ay1
TZP				
Dermapen				

## ÖZET

### **Melazmalı Hastalarda Trombositten Zengin Plazma Mezoterapisi ve Mikroiğneleme Etkinliğinin Karşılaştırılması**

Bu çalışmada, trombositten zengin plazma ve Dermapen®' in melazma tedavisinde etkinliği ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma prospektif, çift kör randomize kontrollü olarak tasarlanmıştır. Bilateral malar bölgede lezyonu olan, klinik olarak melazma tanısı almış 35 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların malar bölgesinin sağ tarafına napaj yöntemiyle trombositten zengin plazma enjekte edildi, sol tarafına da 2-2,5 mm derinliğinde Dermapen® uygulaması yapıldı. İşlemler dörder hafta ara ile ikişer seans yapılmış olup tedavi öncesi, 2.seans sonrası ve işlem sonrası 6. ay fotoğrafları, karşıdan ve her iki taraflı olmak üzere standardize edilmiş koşullarda çekildi. Aynı zamanda mexameter ölçümleri yapılarak kaydedildi. Tedavi etkinliği fotoğraflarla ve mexameter ölçümleriyle bağımsız iki dermatolog tarafından değerlendirildi. Hastalara altı ay boyunca 50 SPF değerinde bir güneş koruyucu verilerek güneşten korunması önerildi.

İşlem sonrası altıncı ayda objektif ve subjektif değerlendirmeler yapılarak istatistiksel verilere ulaşıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statics Version 24 programı kullanıldı. Her iki grupta da melazmada anlamlı iyileşme gözlenirken, hasta, doktor ve mexameter değerlendirmelerinin sonucuna göre TZP uygulanan tarafta Dermapen®'e kıyasla daha iyi yanıt alındığı görülmüştür. İşlem sonunda hastalar günlük yaşamlarına devam etmişlerdir.

Günümüzde melazma tedavisi için tanımlanmış faydalı yöntem sayısı oldukça azdır. Her iki işlem de melazma tedavisinde güvenle kullanılabilir. Fakat, TZP işlemi ile alınan sonuçlar Dermapene®'e göre daha etkilidir. Seans sayısı artırılarak ve daha çok hastayla yapılacak olan çalışmalar TZP' nin melazma tedavisindeki etkinliğinin gösterilmesine ışık tutabilir. Böylece, çoğu tedaviye dirençli olan melazmada daha başarılı sonuçlar elde edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Melanin, melazma, mikroiğneleme, mexameter, trombositten zengin plazma.

## ABSTRACT

### **Comparison of Platelet Rich Plasma Mesotherapy and Microneedling Efficiency in Melasma Patients**

The aim of this study is to investigate the efficacy of using platelet rich plasma and dermapen as treatments in patients with melasma.

The study was designed as a prospective, double-blind randomized controlled trial. Thirty-five patients with bilateral malar region lesions and clinically diagnosed with melasma were included in the study. Platelet rich plasma was injected to the right side of the patient's malar area by napping, Dermapen® was applied at the depth of 2-2.5 mm on the left side. The procedures were performed in two sessions with 1-month intervals and photographs were taken before, during and after the 2nd session and after the 6th month, on standardized conditions, on the opposite side and on both sides. At the same time, mexameter measurements were recorded. The treatment efficacy was assessed by two independent dermatologists with photographs and mexameter measurements. It was suggested that they be protected from sunlight for six months. Objective and subjective evaluations were made at the sixth month after the procedure and statistical data were obtained. Significant improvement was observed in the melasma in both groups. Patient, physician and mexameter evaluations showed better response on the side of the platelet rich plasma applied than Dermapen®.

Today, the number of useful methods defined for the treatment of melasma is very small. Both procedures can be used safely in the treatment of melasma. The results obtained with the platelet rich plasma procedure are more effective than with Dermapene®. In the future, the efficacy of PRP in the treatment of melasma can be better demonstrated by increasing the number of treatment sessions and by working with more patients. Thus, more successful results can be obtained in the treatment of melasma which is resistant to treatment.

**Keywords:** Melanin, melasma, microneedling, mexameter, platelet rich plasma.

## KAYNAKLAR

1. Lee BW, Schwartz RA, Janniger CK. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017bFeb;152(1):36-45. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05425-0.
2. KrupaShankar DS, Somani VK, Kohli M, Sharad J, Ganjoo A, Kandhari S, MysoreVR, Aurangabadkar S, Malakar S, Vedamurthy M, Kadhe G, Motlekar S, Ahirrao P. Across-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014 Jun;4(1):71-81.
3. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014 Sep-Oct;89(5):771-82.
4. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. *IndianDermatol Online J*. 2014 Oct;5(4):426-35.
5. Becker S, Schiekofler C, Vogt T, Reichrath J. [Melasma : An update on the clinical picture, treatment, and prevention]. *Hautarzt*. 2017 Feb;68(2):120-126.
6. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011 Jul;56(4):380-2.
7. Cayırlı M, Çalışkan E, Açıkgöz G, Erbil AH, Ertürk G. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment. *Ann Dermatol*. 2014 Jun;26(3):401-2.
8. D'Elia MP, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LD, Dos Santos SE, Miot HA. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet*. 2017 Feb 17;18(1):17.
9. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL et al. Impact of long-wavelength UVA and visiblelight on melanocompetentskin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2092–2097.
10. Günaştı S, Doğmuş A. Hiperpigmentasyon ve Ultraviyole. *Turkiye Klinikleri J CosmDermatol-Special Topics* 2011;4(2):13-5.
11. Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA. Regulation of the human melanocortin 1 receptorexpression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and byultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2002;15(6): 433-9.
12. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*.1995;131:1453–7.

13. Çakmak SK, Özcan N, Kılıç A, Koparal S, Artüz F, Çakmak A, Köse K. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Oct;32(5):327-30.
14. Stratakis CA, Matyakhina L, Courkoutsakis N, Patronas N, Voutetakis A, Stergiopoulos S, Bossis I, Carney JA. Pathology and molecular genetics of the pituitary gland in patients with the 'complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas' (Carney complex). *Front Horm Res*. 2004;32:253-64.
15. Kar SK. Melasma: A rare adverse effect of clomipramine. *Indian J Pharmacol*. 2016 Jul-Aug;48(4):453-454.
16. Ghunawat S, Sarkar R, Garg VK. Imatinib induced melasma-like pigmentation: Report of five cases and review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Jul-Aug;82(4):409-412.
17. Blumeyer A, Röwert-Huber J, Nast A, Reidel U. [Progressive facial hyperpigmentation]. *Hautarzt*. 2016 Nov;67(11):922-924. German. PubMed PMID: 27393085.
18. Kobayashi T, Hayakawa K. Minocycline-induced skin pigmentation. *Infection*. 2017 Feb;45(1):129-130.
19. Ünal E, Perkin P, Konca Değertekin C, Ergül G. Hyperpigmentation on face and arms and thyrotoxicosis induced by amiodarone treatment. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Mar;36(1):98-
20. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008 May;7(5):463-5.
21. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol*. 1998;37:897-903.
22. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2016 May 26;17(6).
23. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol*. 2009 Nov-Dec;84(6):623-35. Review. Portuguese.
24. Costin GE, Birlea SA. What is the mechanism for melasma that so commonly accompanies human pregnancy? *IUBMB Life*. 2006 Jan;58(1):55-7.



25. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptorexpression in melasma: an immunohistochemicalanalysis. *J Eur Acad DermatolVenereol.* 2010;24(11):1312-6.
26. Im S, Kim J, On WY et al. Increased expression of alpha melanocytestimulatinghormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol*2002; 146: 165–167.
27. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing Melasma SeverityIndex: A New, More Practical, Office-based Scoring System for Assessing theSeverity of Melasma. *Indian J Dermatol.* 2016 Jan-Feb;61(1):39-44.
28. Locci-Molina N, Wang A, Kroumpouzou G. Melasma Improving Spontaneously uponSwitching from a Combined Oral Contraceptive to a Hormone-releasing Intrauterine Device: A Report of Four Cases. *Acta Derm Venereol.* 2015 May;95(5):624-5.
29. Hasegawa K, Fujiwara R, Sato K, Shin J, Kim SJ, Kim M, Kang HY. PossibleInvolvement of Keratinocyte Growth Factor in the Persistence of Hyperpigmentationin both Human Facial Solar Lentiginos and Melasma. *Ann Dermatol.* 2015Oct;27(5):626-9.
30. Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY. Cadherin 11, a miR-675 target, induces N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in melasma. *J Invest Dermatol.* 2014 Dec;134(12):2967-76.
31. Funasaka Y, Mayumi N, Asayama S, Takayama R, Kosaka M, Kato T, Kawana S. In vivo reflectance confocal microscopy for skin imaging in melasma. *J Nippon MedSch.* 2013;80(3):172-3.
32. Panda S. Melasma study: methodological problems. *Indian J Dermatol.* 2011Nov;56(6):772-3.
33. Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and Post Inflammatory Hyperpigmentation: Management Update and Expert Opinion. *Skin Therapy Lett.* 2016 Jan;21(1):1-7.
34. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 Nov;28(6):648-60.

35. Li Y, Liu J, Sun QN. Characteristic dermoscopic features of melasma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2015 Apr;37(2):226-9.
36. Lee BW, Schwartz RA, Janniger CK. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Feb;152(1):36-45.
37. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Gottschalk RW, Agim NG, Ortonne JP. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):78-83, 83.e1-2.
38. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol*. 2017 Feb 27.
39. Dunbar S, Posnick D, Bloom B, Elias C, Zito P, Goldberg DJ. Energy-based device treatment of melasma: An update and review of the literature. *J Cosmet Laser Ther*. 2017 Feb;19(1):2-12.
40. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*. 2015 Aug;56(3):151-63.
41. Jow T, Hantash BM. Hydroquinone-induced depigmentation: case report and review of the literature. *Dermatitis*. 2014 Jan-Feb;25(1):e1-5.
42. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Oct;14(5):359-76.
43. Eshghi G, Khezrian L, Esna Ashari F. Comparison between Intralesional Triamcinolone and Kligman's Formula in Treatment of Melasma. *Acta Med Iran*. 2016 Jan;54(1):67-71.
44. Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK. A Comparative Study of the Efficacy of 4% Hydroquinone vs 0.75% Kojic Acid Cream in the Treatment of Facial Melasma. *Indian J Dermatol*. 2013 Mar;58(2):157.
45. Faghihi G, Taheri A, Shahmoradi Z, Nilforoushzadeh MA. Solution of Azelaic Acid (20%), Resorcinol (10%) and Phytic Acid (6%) Versus Glycolic Acid (50%) Peeling Agent in the Treatment of Female Patients with Facial Melasma. *Adv Biomed Res*. 2017 Feb 22;6:9.

46. Mahajan R, Kanwar AJ, Parsad D, Kumaran MS, Sharma R. Glycolic Acid peels/azelaic Acid 20% cream combination and low potency triple combination lead to similar reduction in melasma severity in ethnic skin: results of a randomized controlled study. *Indian J Dermatol.* 2015 Mar-Apr;60(2):147-52.
47. Bansal C, Naik H, Kar HK, Chauhan A. A Comparison of Low-Fluence 1064-nm Q-Switched Nd: YAG Laser with Topical 20% Azelaic Acid Cream and their Combination in Melasma in Indian Patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012 Oct;5(4):266-72.
48. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol.* 2009;54(4):303-9.
49. Cure K, Kocaturk E, Kızıltac U. Fasiyal Hiperpigmentasyon ve Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 32(4):211-218, 2016.
50. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, Martínez-Ramírez JD, Moncada B. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract.* 2011;2011:379173.
51. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett.* 2006 Nov;11(9):1-6. Review.
52. Gold M, Rendon M, Dibernardo B, Bruce S, Lucas-Anthony C, Watson J. Open-label treatment of moderate or marked melasma with a 4% hydroquinone skin care system plus 0.05% tretinoin cream. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Nov;6(11):32-8.
53. Sheth, Vaneeta M., and Amit G. Pandya. "Melasma: a comprehensive update: part II." *Journal of the American Academy of Dermatology* 65.4 (2011): 699-714.
54. Kang HY, Valerio L, Bahadoran P, Ortonne JP. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(4):251-60.
55. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic Acid vis-a-vis its Combinations with Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Melasma:

- A Randomized, Single Blind, Comparative Study of Efficacy and Safety. *Indian J Dermatol.* 2013 Jul;58(4):281-5.
56. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Mar 21;3(1):11-20.
  57. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Jul-Aug;78(4):417-28.
  58. Chen YT, Chang CC, Hsu CR, Shen JH, Shih CJ, Lin BS. Combined vitamin C sonophoresis and neodymium-doped yttrium aluminum garnet (NdYAG) laser for facial hyperpigmentation: An outcome observation study in Asian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016 Sep-Oct;82(5):587.
  59. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, Paik JH, Kim HY. Therapeutic effect of topical application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci.* 2002 Aug;17(4):518-23.
  60. Sinha A, Kar S, Yadav N, Madke B. Prevalence of Topical Steroid Misuse Among Rural Masses. *Indian J Dermatol.* 2016 Jan-Feb;61(1):119.
  61. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, Vedamurthy M, Kohli M, Sharad J, Kadhe G, Ahirrao P, Narayanan V, Motlekar SA. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014 Dec;4(2):165-86.
  62. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012 Oct;5(4):247-53.
  63. Bari AU, Iqbal Z, Rahman SB. Tolerance and safety of superficial chemical peeling with salicylic acid in various facial dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005 Mar-Apr;71(2):87-90.
  64. Kumari R, Thappa DM. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 Jul-Aug;76(4):447.
  65. Kalla G, Garg A, Kachhawa D. Chemical peeling--glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2001 Mar-Apr;67(2):82-4.
  66. Grover C, Reddu BS. The therapeutic value of glycolic acid peels in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003 Mar-Apr;69(2):148-50.

67. Gupta RR, Mahajan BB, Garg G. Chemical peeling--evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2001 Jan-Feb;67(1):28-
68. Mashiko T, Oka A, Osawa E, Koshima I. A Deceptively Simple Solution for Refractory Melasma: Glycolic Acid Peels and Hydroquinone at Home. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 May 19;5(5):e1335.
69. Sharad J. Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013 Nov 11;6:281-8.
70. Singh R, Goyal S, Ahmed QR, Gupta N, Singh S. Effect of 82% Lactic Acid in Treatment of Melasma. *Int Sch Res Notices.* 2014 Jul 17;2014:407142.
71. 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 Jan-Mar;8(1):37-41.
72. Safoury OS, Zaki NM, El Nabrawy EA, 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.
73. Puri N. Comparative study of 15% TCA peel versus 35% glycolic acid peel for the treatment of melasma. *Indian Dermatol Online J.* 2012 May;3(2):109-13.
74. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015 Aug 26;8:455-61.
75. Bari AU, Iqbal Z, Rahman SB. Tolerance and safety of superficial chemical peeling with salicylic acid in various facial dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005 Mar-Apr;71(2):87-90.
76. Puri N. Efficacy of Modified Jessner's Peel and 20% TCA Versus 20% TCA Peel Alone for the Treatment of Acne Scars. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015Jan-Mar;8(1):42-5.
77. Khunger N; IADVL Task Force. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jan;74 Suppl:S5-12.
78. Godse KV. Triple combination of hydroquinone, tretinoin and mometasone furoate with glycolic acid peels in melasma. *Indian J Dermatol.* 2009;54(1):92-3.

79. Tadaki T, Watanabe M, Kumasaka K, Tanita Y, Kato T, Tagami H, Horii I, Yokoi T, Nakayama Y, Kligman AM. The effect of topical tretinoin on the photodamaged skin of the Japanese. *Tohoku J Exp Med.* 1993 Feb;169(2):131-9.
80. Khanna N, Rasool S. Facial melanoses: Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Sep-Oct;77(5):552-63; quiz 564.
81. Kim JY, Choi M, Nam CH, Kim JS, Kim MH, Park BC, Hong SP. Treatment of Melasma with the Photoacoustic Twin Pulse Mode of Low-Fluence 1,064 nm Q-Switched Nd:YAG Laser. *Ann Dermatol.* 2016 Jun;28(3):290-6.
82. Hilton S, Heise H, Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Gerber PA. Treatment of melasma in Caucasian patients using a novel 694-nm Q-switched ruby fractional laser. *Eur J Med Res.* 2013 Nov 14;18:43.
83. Morais OO, Lemos ÉF, Sousa MC, Gomes CM, Costa IM, Paula CD. The use of ablative lasers in the treatment of facial melasma. *An Bras Dermatol.* 2013 Mar-Apr;88(2):238-42.
84. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012 Apr;5(2):93-103.
85. Na SY, Cho S, Lee JH. Intense Pulsed Light and Low-Fluence Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment in Melasma Patients. *Ann Dermatol.* 2012 Aug;24(3):267-73.
86. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014 Oct-Dec;7(4):189-97.
87. Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and Post Inflammatory Hyperpigmentation: Management Update and Expert Opinion. *Skin Therapy Lett.* 2016 Jan;21(1):1-7.
88. Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J.* 2017 Mar 1;37(3):353-362.
89. Gupta AK, Carviel J. A Mechanistic Model of Platelet-Rich Plasma Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg.* 2016 Dec;42(12):1335-1339.

90. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Mar;106(2):104-11.
91. Arshdeep, Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014 Jan-Feb;80(1):5-14.
92. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Mar;66(3):301-11.
93. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars).* 2016 Aug;11(1):242-247.
94. James IB, Coleman SR, Rubin JP. Fat, Stem Cells, and Platelet-Rich Plasma. *Clin Plast Surg.* 2016 Jul;43(3):473-88.
95. Pourmoussa A, Gardner DJ, Johnson MB, Wong AK. An update and review of cell-based wound dressings and their integration into clinical practice. *Ann Transl Med.* 2016 Dec;4(23):457.
96. Teodoreanu RN, Popescu SA, Lascăr I, Vulturescu V, Grigore A. Therapeutic protocol using growth factors in electrocution wounds--case reports and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(2):473-82.
97. Hashim PW, Levy Z, Cohen JL, Goldenberg G. Microneedling therapy with and without platelet-rich plasma. *Cutis.* 2017 Apr;99(4):239-242.
98. Bonati LM, Epstein GK, Strugar TL. Microneedling in All Skin Types: A Review. *J Drugs Dermatol.* 2017 Apr 1;16(4):308-313.
99. Council ML. Commentary on Microneedling. *Dermatol Surg.* 2017Mar;43(3):340-341.
100. Hou A, Cohen B, Haimovic A, Elbuluk N. Microneedling: A Comprehensive Review. *Dermatol Surg.* 2017 Mar;43(3):321-339.
101. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J.* 2016 Jul-Aug;7(4):244-54.
102. Cohen BE, Elbuluk N. Microneedling in skin of color: A review of uses and efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Feb;74(2):348-55.

103. Harris AG, Naidoo C, Murrell DF. Skin needling as a treatment for acne scarring: An up-to-date review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2015 Apr 10;1(2):77-81.
104. McCrudden MT, McAlister E, Courtenay AJ, González-Vázquez P, Singh TR, Donnelly RF. Microneedle applications in improving skin appearance. *Exp Dermatol*. 2015 Aug;24(8):561-6.
105. Amini F, Ramasamy TS, & Yew CH. " Response to intradermal autologous platelet rich plasma injection in refractory dermal melasma : Report of two cases." *Journal of Health and Translational Medicine*, 18.2 (2015): 1-6. Web. 18 Aug. 2017
106. Al-Shami SH; Treatment of Periorbital Hyperpigmentation Using Platelet-Rich Plasma Injections. *American Journal of Dermatology and Venereology* 2014, 3(5): 87-94.
107. Lima Ede A. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol*. 2015 Nov-Dec;90(6):919-21.
108. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, Venkataramiah LD, Prabhu N. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013 Jul;6(3):139-43.
109. Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Annunziata MC, Mauriello MC, Monfrecola A, Cameli N. Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. *Plast Surg Int*. 2011;2011:158241.
110. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol*. 2009 Aug;48(8):896-901.
111. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1578–1582.
112. Lee J, Chung W, Kwahck H, Lee K. Fokal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of acne scars method. *Dermatol Surg* 2002;28:17-21