

Melazma Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Olası Toksik Etkileri

Current Approaches For Melasma Treatment and Possible Toxic Effects

Hülya TEZEL¹

ORCID: 0000-0002-1843-3424

Aylin BALCI ÖZYURT¹

ORCID: 0000-0002-0060-271X

Pınar ERKEKOĞLU¹

ORCID: 0000-0003-4713-7672

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Ankara TÜRKİYE

Corresponding author:

Pınar Erkekoğlu

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye.

e-posta: erkekp@yahoo.com,

erkekp@hacettepe.edu.tr

Tel: +90 312 3052178

Fax: +90 532 5151400

Received date : 07.10.2021

Accepted date : 01.03.2022

DOI: [10.52794/hujpharm.1005810](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1005810)

ABSTRACT

Melazma epidermiste melanosit sayısının ve aktivitesinin artmasına bağlı olarak epidermis ve/veya dermiste artan melanin birikimiyle ortaya çıkan kronik ve lokalize bir pigmentasyon bozukluğudur. Bu bozukluk sıklıkla da yüzün güneşe maruz kalan bölgelerinde görülür ve hipermelanoz şeklinde kendini gösterir. Başarılı bir şekilde tedavi edilse dahi tekrarlayabilir. Melazma vakalarının çoğu, yüksek ultraviyole radyasyonun olduğu bölgelerde yaşayan daha koyu ten rengi tonlarına sahip (Fitzpatrick cilt tipi IV – VI) üreme çağındaki kadınlarda görülür. Ancak, her yaştan, ırktan ve ten renginden insanda da görülebilir. Epidermal melanositler, keratinositler, dermal fibroblastlar, mast hücreleri ve vasküler endotelial hücreler arasında karmaşık etkileşimler sonucunda oluştuğu düşünüldüğünden, melazmanın patogenezi komplike ve değişkendir. Etiyopatogenezinde güneşe maruz kalma, genetik yatkınlık, gebelik, oral kontraseptif ve steroid kullanımı, yumurtalık tümörleri, irritan kozmetik ürünlerin kullanımı ve fotoduyarlılığa sebep olan ilaçların kullanımı gibi bazı faktörler tanımlanmasına rağmen, melazmanın kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu derlemede melazmanın patogenezindeki ve tedavisindeki en son gelişmeler hakkında bilgiler özetlenecek, mevcut ve yeni tedavi seçeneklerinin etkinlikleri ve toksik etkileri tartışılacaktır.

Keywords: hiperpigmentasyon, melazma, hidrokinon, lazer, depigmentasyon

ÖZET

Melasma is a chronic and localized pigmentation disorder that arises from increased melanin accumulation due to the enhanced number and activity of melanocytes in epidermis and/or dermis. This disorder appears on the parts of face, which are highly exposed to light and seen as hypermelanosis. Even if treated successfully, it can relapse. Most cases of melasma are seen in dark skin-toned (Fitzpatrick skin type IV – VI) and reproductive-aged women who are living in regions with high ultraviolet radiation. However, it is also encountered in different people with every age, race and skin color. Pathogenesis of melasma is complicated and variable and it is thought to occur because of complex interactions between epidermal melanocytes, keratinocytes, dermal fibroblasts, mast cells and vascular endothelial cells. Although some factors like sun exposure, genetic predisposition, pregnancy, oral contraceptive and steroid use, ovary tumors, use

of irritant cosmetic products and use of drugs that cause photosensitivity were described for its etiopathogenesis, the accurate cause of melasma is not known. In this review, recent developments in the pathogenesis and treatment of melasma will be summarized, and the efficacy and toxic effects of current and new treatment options will be discussed.

Anahtar kelimeler: hyperpigmentation, melasma, hydroquinone, laser, depigmentation

1. GİRİŞ

Melazma, deride kronik ve lokalize hiperpigmentasyona neden olan bir melanogenez disfonksiyonudur [1]. Güneş, gebelik, over tümörleri, iritan kozmetik ürünlerin kullanımı, oral kontraseptif, steroid ve fotoduyarlılığa sebep olan ilaçların kullanımı gibi bazı tetikleyici faktörler tanımlanmasına rağmen, melazmanın kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir [1]. Tedavide sıklıkla depigmentasyon ajanları, kimyasal soyucular, lazer ve ışık tedavileri kullanılmaktadır [2,3]. Her tedavi protokolünün kendine göre değişen başarı oranı ve tedaviyle ilişkili riskleri vardır. Melazmanın tedavisi, sık tekrarlamaya eğilimli olduğundan oldukça zordur. Ayrıca, geniş spektrumlu güneş koruması, hiperpigmentasyonu önlemek ve melazmanın tekrar etmesini engellemek için oldukça önemlidir [2].

2. Melazma nedir?

Melazma epidermiste melanosit sayısının ve aktivitesinin artmasına bağlı olarak epidermis ve/veya dermiste artan melanin birikimiyle sıklıkla yüzün güneşe maruz kalan bölgelerinde, bazen de boyun, yanak, alın, üst dudak, burun ve çenede lekeli, düzensiz desenli kahverengi veya bazen gri-kahverengi hiper-melanoz şeklinde kendini gösteren pigment bozukluğudur [4]. Yunanca “siyah” anlamına gelen “melas” kelimesinden türetilmiştir [5]. Melazma, yüksek ultraviyole (UV) radyasyonun olduğu bölgelerde yaşayan daha koyu ten rengi tonlarına sahip (Fitzpatrick cilt tipi IV – VI) üreme çağındaki kadınlarda daha sık görülür [6, 7].

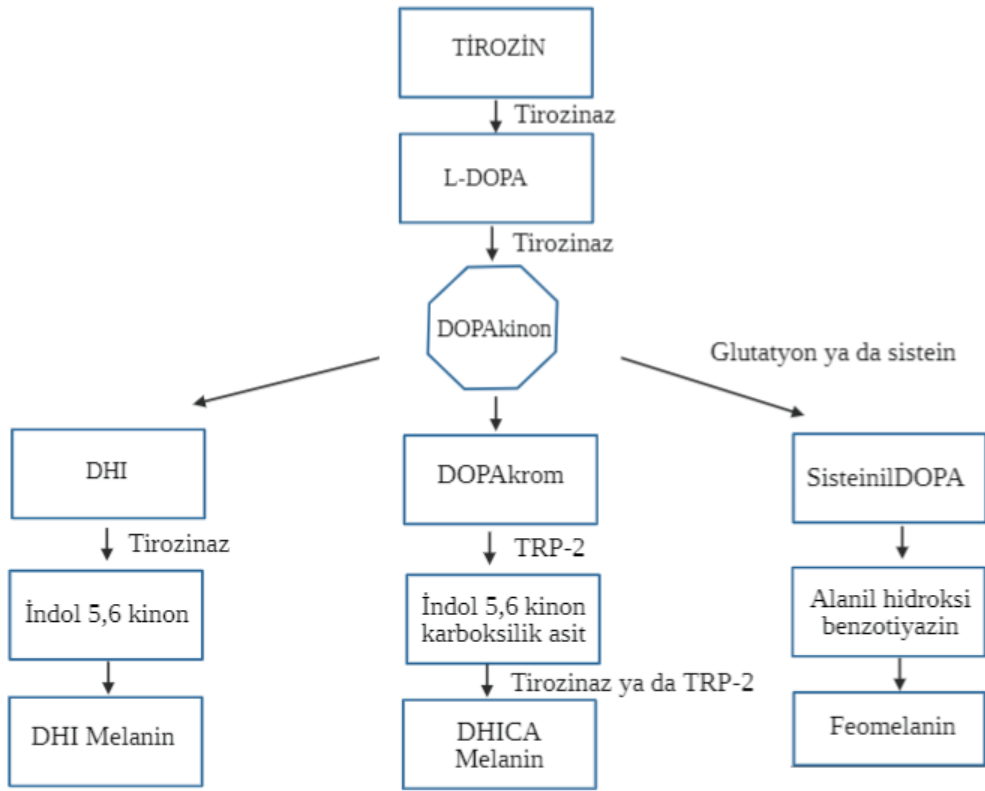
3. Melazma ve Patofizyolojisi

Melazmanın patofizyolojisinde “melanin sentezi yolağı” önem taşımaktadır. Melanositler, pigment üreten hücrelerdir. Epidermisin bazal hücreleri arasında bulunan melanositlerde gerçekleşen melanin sentezi ve dağıtım süreci “melanogenez” olarak adlandırılır. Melanositler, yapılarında yer alan ve “melanozom”

adı verilen özel organellerde melanin sentezini gerçekleştirmek ve keratinositleri UV ışınlarından koruyabilmek için melanozomları komşu keratinositlere aktarmakla görevlidir [8, 9]. Keratinositlere aktarılan melanin, UV ışınlarının absorpsiyonunu/saçılmasını sağlayarak UV kaynaklı DNA hasarına karşı koruma sağlar. Sonrasında *Stratum corneum*'un periyodik olarak yenilenmesine bağlı olarak melanozomlar ve melanin pigmenti ciltten uzaklaştırılır [4].

UV ışınları doğrudan veya dolaylı olarak keratinositlerden veya fibroblastlardan salınan melanosit stimüle edici hormon (MSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi proopiomelanokortin (POMC) kaynaklı peptitler, endotelin-1 (ET-1), kök hücre faktörü (SCF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), sinir büyüme faktörü (NGF) veya mast hücrelerinden sentezlenen histamin gibi melanogenez faktörlerinin protein kinaz C (PKC), nitrik oksit (NO) ve siklik AMP (cAMP) gibi hücre içi sinyal iletim yollarını aktive etmesi aracılığıyla melanogenez indükler (Şekil 1) [4, 9, 10].

Melanogenez UV dışında hormonlar, genetik yatkınlık, gebelik, tiroit disfonksiyonu, inflamasyon, kozmetikler, ilaçlar ve reaktif oksijen türevleri (ROS) gibi birçok faktör nedeniyle de indüklenebilir [9, 10]. Oral kontraseptifler, menstrüel döngüdeki değişiklikler ve gebelik nedeniyle meydana gelen östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler MSH salınımını arttırabilir. Östrojen, nükleer reseptörler üzerinden tirozinaz ekspresyonunu arttırarak melanogenez indükleyebilir. İlaçlarla indüklenen hiperpigmentasyonun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, ilacın veya metabolitlerinin ciltte akümüülasyonunun fotoduyarlılığa neden olarak melanogenez indükleyebileceği düşünülmektedir [9, 10]. İmmunohistokimyasal çalışmalarda “kök hücre faktörü” gibi melanogenez faktörlere bağlı olarak elastik doku birikiminin gerçekleştiği, vasküler endotelial büyüme faktörünün artmasına bağlı olarak kan damarlarının sayısında, boyutunda ve yoğunluğunda artış meydana geldiği ve bazal membranın incelmeye bağlı olarak melanositlerin ve melaninin dermise göçünün kolaylaştığı belirlenmiştir [11, 12].



Şekil 2. Melanin biyosentezi [9].

L-DOPA: 3,4 dihidroksi fenilalanin; **DHI:** 5,6-dihidroksiindol; **DHICA:** 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik asit; **TRP-2:** Tirozinazla ilişkili protein-2.

saçılması olmak üzere dört temel mekanizma üzerinden gerçekleştirilir [4, 5].

3.1. Melanosit aktivitesinin baskılanması (Güneş ışığından korunma ve tetikleyici faktörlerden kaçınma)

UV ışınları doğrudan veya dolaylı olarak keratinositlerden veya fibroblastlardan melanojenik mediyatörlerin salınmasına neden olarak melanogenezi indükler [4]. Melazmanın nüksetmesini veya şiddetlenmesini önlemek için güneş ışınlarından korunma önemlidir. Melazma hastalarına mümkünse gölgede kalmaları ve özellikle 10.00-15.00 saatleri arasında güneşten kaçınmaları, uzun kollu giysiler ve geniş kenarlı şapkalar gibi koruyucu önlemler almaları önerilmektedir. En az 30+ güneş koruma faktörüne sahip bir güneş koruyucu kullanılmalıdır [13].

Her yıl birçok farklı güneş koruyucu ürün piyasaya sürülmektedir. Güneş kremleri fiziksel ve kimyasal güneş koruyucular olmak üzere genel olarak ikiye ayrılır. Kimyasal güneş kremleri UV ışınlarını absorbe

ederken, fiziksel güneş kremleri zararlı ışınları yansıtarak ciltten uzaklaştırır [14]. Fiziksel güneş koruyucu bileşenlere çinko oksit ve titanyum dioksit, kimyasal güneş koruyucu bileşenlereyse oktokriolen, homosalat, benzofenon-3 örnek verilebilir [15]. UVA ve UVB'den daha kısa dalga boyları olan görünür ışık melanositlerde opsin 3 yoluyla hiperpigmentasyonu tetiklediği için melazma tedavisinde geleneksel UVA ve UVB korumasına ek olarak görünür ışıktan da kaçınılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda UVA/UVB ışınlarına ek olarak görünür ışığı da bloke eden demir oksit içeren güneş kremlerinin, tek başına geniş spektrumlu UVA/UVB korumasına kıyasla yaz aylarında melazmanın nüksetmesini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, klorokin, indometasin, C vitamini, E vitamini, beta karoten, balık yağı ve yeşil çayın da sistemik olarak uygulandığında UV spektrumuna karşı koruyucu etkisi olabileceği ifade edilmektedir [4].

3.2. Melanin sentezinin baskılanması

3.2.1. Hidrokinon

Topikal tedavi, melazma dahil hiperpigmentasyona neden olan durumlar için ana tedavi seçeneğidir. Tedavide sıklıkla kullanılan antimelanojenik ajan olan hidrokinon (HQ), melanogenez sürecindeki hız kısıtlayıcı basamak olan L-3,4-dihidroksifenilalaninin (L-DOPA) melanine dönüşümünü sağlayan tirozinaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder. Hidrokinonun oksidatif metabolitlerinin de tirozinaz enzimi dahil olmak üzere membran lipid ve proteinlerini tahrip ederek antimelanojenik aktivite gösterdiği belirlenmiştir [5]. Ayrıca, melanositlerde DNA ve RNA sentezini inhibe ederek, melanozomların ve melanositlerin yıkılmasına neden olur. Tedavide kullanılan hidrokinon konsantrasyonları %2-4 arasında değişir; refrakter melazma için %6-10 gibi daha yüksek konsantrasyonlarda da kullanılabilir [4].

Hidrokinonla tedavi hekim tarafından takip edildiğinde ve kontrollü kullanıldığında yan etkiler minimum düzeydedir. Kullanılan doz ve süreye göre tahriş, kızarıklık, karıncalanma hissi, alerjik kontakt dermatit görülebilir. Yüksek konsantrasyonlu hidrokinon formülasyonlarının uygulanmasıyla orta-uzun vadede paradoksal postinflatuar hiperpigmentasyon (PIH), özellikle koyu tenli kişilerde tedavi edilen melazma bölgelerinde mavi-siyah pigmentasyon ve dermiste histolojik olarak muz şeklindeki tortularla karakterize ekzojen okronoz, lökoderma en konfeti olarak adlandırılan kalıcı hipopigmentasyon gibi yan etkiler görülebilir. Orta-uzun vadede ortaya çıkan istenmeyen etkilerin kısa süreli düşük konsantrasyonlu (%2) hidrokinon uygulamasından sonra nadiren görüldüğü bildirilmiştir [16].

Kısa süreli, tek doz hidrokinon içeren kremlerin uygulamasıyla maddenin %45 oranında hızla emildiği; birinci saatin sonunda %30'unun hızlı bir şekilde sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiştir. İnsanlarda, hidrokinonun az kısmının karaciğerde metabolize olmadığı ve küçük bir kısmının, p-benzokininon metabolitine dönüştüğü saptanmıştır. Hayvan çalışmaları metabolize edilmemiş hidrokinonun ve p-benzokininonun glutatyonla konjuge edildiğini; glutatyon konjugatlarının, özellikle de 2,3,5-tris(glutatyon-S-il) konjugatının mitokondri fonksiyonunun bozulmasına neden olan güçlü bir nefrotoksik ajan olduğunu göstermiştir. Sistemik dolaşıma ulaşan hidrokinonun %35 oranında serbest

hidrokinon, %35 oranında proteine geri dönüşümlü bağlanan hidrokinon, %10 oranında da proteine geri dönüşümsüz olarak bağlanan hidrokinon şeklinde bulunduğu belirlenmiştir. Hidrokinonun büyük kısmının karaciğerde glukuronit ve sülfat konjugatlarına dönüştüğü ve suda çözünen bu metabolitlerin böbrekler yoluyla atıldığı tespit edilmiştir [16]. Hidrokinonun dermal kullanımında ilk geçiş etkisine uğradığı, hidrokinon formlarının tüm vücuda dağıldığı ve metabolize edilmemiş halde kemik iliğine ulaştığında yüksek miyeloperoksidaz aktivitesi nedeniyle, p-benzokininon metabolitine dönüştüğü gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda p-benzokininonun, DNA'ya kovalanabildiği, ROS oluşumuna neden olduğu ve tek zincir DNA kırıkları, granülosit/monosit koloni oluşumunun baskılanması, DNA katım ürünlerinin oluşumu, DNA/RNA sentezinin engellenmesi, mikrotübül polimerizasyonunun inhibisyonu, mitojen uyarımı ve lenfosit büyümesinin engellenmesi gibi mekanizmalarla potansiyel karsinojenik risk oluşturduğu saptanmıştır. Hidrokinon içeren kremlerin uygulanmasından kaynaklanan kanser oluşumunu gösteren bir çalışma olmasa da, bu potansiyel risklerinin farkında olunması gereklidir [16]. Hidrokinon ve metabolitlerinin toksisiteleriyle ilgili çalışmaların artmasıyla hidrokinonla ilgili endişeler gündeme geldiğinden, çoğu ülkede %2 hidrokinon içeren preparatların reçetesiz satışı yasaklanmıştır. Ülkemizdeyse, farklı oranlarda hidrokinon içeren iki müstahzar reçete ile satılmaktadır [12,16,17].

Ekzojen okronoz ve kalıcı depigmentasyon olarak bilinen potansiyel komplikasyonları nedeniyle Avrupa Birliği Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (SCCS) tarafından hidrokinonun kozmetik ürünlerde kullanımı 1 Ocak 2001 tarihi itibarıyla yasaklanmıştır [12]. Ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından 23.05.2005 tarihli Kozmetik Yönetmeliği'nde kozmetik ürünlerin Kozmetik Yönetmeliği'nde yer alan yasaklı maddeleri veya belirlenen sınırlamalar ve şartların dışında yer alan maddeleri içermemesi gerektiği; bu kapsamda hidrokinon gibi yasaklı bileşen içeren cilt rengini açıcı ürünlerin kozmetik ürün kapsamında değerlendirilemeyeceği "Kozmetik Ürünler ile Sınır Teşkil Eden Ürünlere İlişkin Kılavuz Sürüm 3.0"de açık bir şekilde ifade edilmiştir [17].

3.2.2. Azelaik asit

Pityrosporum ovale'den elde edilen azelaik asit, melanositlerin mitokondriyal oksidoredüktaz aktivitesini

inhibe eder. Antiproliferatif/sitotoksik etkilere sahiptir. *In vitro* çalışmalarda tirozinazın zayıf yarışmalı inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. Melazma tedavisinde %15-20 konsantrasyonda azelaik asit içeren krem formülasyonları kullanılmaktadır [5, 6]. 24 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada %20 azelaik asit ile %2 hidrokinonun etkinliği karşılaştırılmıştır. Azelaik asit ile tedavi edilen kişilerde %73 oranında iyi-mükemmel sonuçlar edilirken, hidrokinon ile tedavi edilen kişilerde bu oran %19 olarak belirlenmiştir [6, 18].

Melazma tanısı koyulan 329 kadında yürütülen çok merkezli bir çalışmada %20 azelaik asit ile %4 hidrokinonun etkinliği karşılaştırılmıştır. Hidrokinon grubunda %71,9 oranında iyi-mükemmel sonuçlar elde edilirken, azelaik asit grubunda bu oran %64,8 olarak belirlenmiştir. Genel yanıt veya pigment yoğunluğundaki azalma açısından iki grup arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir [4]. Azelaik asit günde iki kez %10-20 konsantrasyonda kullanıldığında yan etkilerin oranı (eritem, yanma hissi, kaşıntı ve pitriyazis benzeri pullanma) düşük bulunmuştur [5].

3.2.3. Retinoidler

Tretinoin, izotretinoin, adapalen gibi topikal retinoidlerin, tirozinaz transkripsiyonunun inhibisyonu, melanositlerden keratinositlere pigment transferinin engellenmesi, epidermal dönüşümün hızlanmasıyla keratinositlerden hızlı pigment kaybının azaltılması gibi birçok etki mekanizması bulunmaktadır [5].

Tretinoin

Tretinoin, melazma tedavisinde %0,05-0,1 konsantrasyonlarda genellikle geceleri kullanılmaktadır. Afrikalı-Amerikalı gönüllülerde %0,1 konsantrasyonda tretinoin içeren kremin melazma tedavisindeki etkinliğinin değerlendirdiği 40 haftalık çalışmada, uzman hekim tarafından kolorimetri ve tedavi öncesi ve sonrası histolojik bulguların klinik olarak değerlendirilmesiyle iyileşmenin 24. haftada başladığı ve MASI skorunun tretinoin grubunda %32 oranında, plasebo grubunda ise %10 oranında azaldığı tespit edilmiştir [19].

Tretinoin tedavisinde sık görülen (%67-88) yan etkiler yanma hissi, eritem, kaşıntı, retinoid kaynaklı dermatit ve irritasyondur [4, 5].

İzotretinoin

Orta/şiddetli melazma tedavisinde %0,05 oranında izotretinoin jelin etkinliğini araştırmak için 30

Taylandlı hastada yapılan 40 haftalık bir çalışmada, izotretinoin+güneş kremi veya plasebo+güneş kremi kombinasyonu kullanılmıştır. İzotretinoinin etkinliğinin değerlendirilmesinde MASI ile Melazma Alanı ve Melanin İndeksi (MAMI) skorları kullanılmıştır. Hastaların MASI ve MAMI skorlarında sırasıyla %68,2 ve %47 oranlarında azalma gözlenirken, plasebo grubu için sırasıyla %60 ve %34 oranlarında azalma gözlenmiştir. Skorlardaki farklılıklar klinik olarak önemlidir; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların %27'sinde retinoid kaynaklı hafif geçici dermatit gözlemlendiği bildirilmiştir [18].

Adapalen

Adapalen, diğer retinoidlere göre az yan etkisi olan sentetik bir naftoik asit türevidir. Hücre proliferasyonunu/farklılaşmasını kontrol eder ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir [6]. 30 Hintli hastada %0,1 adapalenle %0,05 tretinoinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı 14 haftalık randomize bir çalışmada MASI skorlarında sırasıyla %41 ve %37 oranında azalma belirlenmiştir. Yan etkiler değerlendirildiğinde tretinoinle tedavi edilen hastaların %63'ünde hafif eritem, kuruluk, kaşıntı ve yanma hissi görülürken; adapalenle tedavi edilen hastaların %8'inde yanma hissi ve %13'ünde kuruluk görüldüğü belirtilmiştir [6].

Retinoid türevleri

Kozmetik ürünlerde ilaç etkin maddeleri olan tretinoin, izotretinoin, adapalen yerine retinol, retinilpalmitat, retinilasetat ve retinaldehit gibi doğal veya sentetik retinoid türevleri kullanılmaktadır [2].

Retinaldehitin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada normal insan melanositleri ve keratinositleri içeren, yeniden yapılandırılmış üç boyutlu epidermis modeli olan MelanoDerm™ (MatTek, MA) kullanılmıştır. İki hafta boyunca iki günde bir %0,05 retinaldehit içeren 50 mg yağ/su (su içinde yağ) krem formülasyonu üç boyutlu epidermis modeline uygulanmıştır. Çalışmada histolojik analizler ve durdurulan 3,4 dihidro-oksi-fenilalanin (DOPA) reaksiyonunun tayini, hücre canlılığı ve melanin tayini gibi parametreler değerlendirilmiştir. Dokudaki hücre canlılığı MTT yöntemiyle belirlenmiştir. %0,05 retinaldehit uygulamasıyla melanositlerin canlılığının analiz başlangıcına göre %29, melanojenik melanositlerin yoğunluğununsa %44 oranında azaldığı belirlenmiştir [19].

Retinaldehitin melanositler üzerine aktivitesini inceleyen başka bir *in vitro* çalışmada iki aylık kobayların

kulaklarından birine 12 gün boyunca %0,025 retinaldehit içeren yağ/su krem formülasyonu, diğer kulaklarına ise plasebo uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda kobaylara anestezi uygulanarak her kulaktan 6 mm büyüklüğünde biyopsi örnekleri alınmış; histolojik ve kimyasal analizler doğrultusunda %0,025 topikal retinaldehit uygulamasıyla kobayların kulaklarındaki aktif melanositlerin yoğunluğunun %43 oranında azaldığı, epidermal melanin konsantrasyonunda da %54'lük azalma olduğu belirlenmiştir [20].

Retinaldehidin melazma üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hiperpigmentasyonu olan hastalarda retinol ve retinaldehitlerin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir [19].

3.2.4. Topikal kortikosteroidler

Steroidler, antiinflamatuvar etkileri sayesinde UV indüklenen endotelin-1 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) salgılanmasını inhibe ederek melanogenez üzerindeki etkilerini gösterir. UVB radyasyonuna maruziyet sonucunda sentezi artan GM-CSF'nin melanogenez üzerinde uyarıcı olduğu bilinmektedir. Deksametazonun GM-CSF üzerinde inhibe edici etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada HaCaT keratinosit hücre hattı kullanılmıştır. HaCaT keratinositleri UVB radyasyonuna maruz bırakılarak GM-CSF sentezinin indüklenmesi sağlanmıştır. UVB maruziyetine bağlı olarak artan GM-CSF konsantrasyonu ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. GM-CSF sentezi artan HaCaT keratinositlere 10^{-6} M- 10^{-8} M konsantrasyonlarda uygulanan deksametazonun GM-CSF mRNA ekspresyonunu etkili şekilde inhibe ettiği, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle belirlenmiştir [21].

Monoterapi olarak kortikosteroidler melanogenez baskılama konusunda etkili olmalarına rağmen, steroidlerin diğer tedavilerden üstün olduklarına ve melazma tedavisinde uzun süreli etkinlik gösterdiklerine dair yeterli kanıt bulunamamıştır [22]. Topikal steroidler monoterapi yerine daha çok sinerjistik etkileri nedeniyle ve tretinoin gibi tedavide kullanılan diğer ajanlardan kaynaklanan tahrişi azaltmak için kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda hidrokinon ve retinoik asitle çeşitli kombinasyonlarla iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir [23]. Uzun süreli steroid kullanımı telanjiektazi, akne, epidermal atrofi, striya ve hipopigmentasyona yol açabilir [22].

3.2.5. C vitamini (L-askorbik asit)

C vitamini, doğada L-askorbik asit ve D-askorbik asit izomerleri olarak eşit oranda bulunur. Ancak bu izomerlerden yalnızca L-askorbik asit biyolojik olarak aktiftir; bu nedenle tıbbi amaçlı olarak sadece L-askorbik asit kullanılır [23]. C vitamini, tirozinazın aktif bölgesinde bulunan bakırla etkileşime girerek tirozinaz enziminin etkisini inhibe eder. Enzim inhibisyonu dopakinonun DOPA'ya dönüşümünü azaltarak melanogenezin baskılanmasını sağlar [14]. Ayrıca, melanogenez tetikleyen ROS üretimini engelleyerek hem UVA hem de UVB'ye karşı fotokoruyucu etki gösterir [14, 22]. Oksidasyona yatkın olduğu ve dermal emilimi az olduğundan askorbik asitin farmasötik ve kozmetik ürünlerde kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, magnezyum askorbil fosfat, askorbil tetra izopalmitat, sodyum askorbil fostat, askorbil palmitat, askorbil-2-glukozit, askorbil miristat gibi askorbik asitle benzer etkinliğe sahip ancak kimyasal olarak daha stabil olan askorbik asit türevleri sentezlenmiş, farklı farmasötik/kozmetik taşıyıcı sistemler ve uygulama yöntemleri geliştirilmiştir [14].

Melazma tedavisinde L-askorbik asitin etkinliğinin araştırıldığı 30 kadın hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada cilt temizlendikten sonra, yaklaşık 45-60 dakika mikroigne uygulaması yapılacak alanlara topikal anestezi lidokain krem uygulanmıştır. Uygulama yapılacak deri gergin hale getirilerek dikey, yatay ve her iki çapraz yönde %20 konsantrasyonunda saf L-askorbik asit cilde uygulanmıştır. Uygulamanın ardından hastalara güneşten korunmaları gerektiği konusunda uyarılarda bulunulmuştur. Mikroigneye L-askorbik asit uygulaması 2 haftada bir olmak üzere toplam 3 ay boyunca devam etmiştir. İyileşmenin değerlendirilebilmesi için her seansın öncesinde ve sonrasında fotoğraf çekilmiş; MASI skorları hesaplanmıştır. Seansların sonunda tüm hastalarda iyileşme görüldüğü, ilk seansta $8,61 \pm 4,45$ olan ortalama MASI skorunun son seansta ortalama $5,75 \pm 4,16$ olduğu; mikroigneye L-askorbik asit uygulamasının epidermal melazma tedavisi için etkili ve güvenli bir tedavi olabileceği belirlenmiştir [25].

Melazması olan 20 kadın hastada yapılan 12 haftalık başka bir çalışmada magnezyum askorbil fosfat (MAP) içeren veziküler ilaç taşıyıcı sistem olan aspazomlar kullanılmıştır. Askorbik asitin hidrofilik türevi olan magnezyum askorbil fostat, stabilite ve dermal emilimin artırılabilmesi için krem formülasyonu şeklinde uygulanmıştır. Aspazomal formülas-

yonda 20:80 oranında askorbil palmitat: kolesterol, %10 oranında lesitin kullanılmış; aspazomlara %60 oranında magnezyum askorbil palmitat yüklenmiştir. Yüzün sağ tarafına uygulanan magnezyum askorbil fosfatın etkinliği yüzün sol tarafına uygulanan %15 trikloroasetik asitle karşılaştırılmıştır. İyileşmeyi değerlendirmek için uygulamanın başlangıcında, 6. ve 12. haftalarda Hemi-MASI skorundaki değişim hesaplanmıştır. Magnezyum askorbil fosfatın uygulandığı yüzün sağ tarafı için hesaplanan ortalama hemi-MASI skorunda başlangıçtan 6. haftaya kadar %27,8 oranında (2,43±1,115) ve başlangıçtan 12. haftaya kadar %47,36 oranında (4,13± 0,968) azalma olduğu belirlenmiştir. %15 trikloroasetik asit uygulanan yüzün sol tarafında ise 6. haftada ortalama hemi-MASI skorunda %22,51 oranında (1,83± 0,89) azalma olduğu ve 12. haftada %36,16 (2,94±0,85) oranında azalma olduğu belirlenmiştir. Topikal C vitamini kullanımına bağlı gözlenen batma, kızarıklık ve kuruluk gibi yan etkilerin aspazomal krem formülasyonu ile uygulanan magnezyum askorbil fosfatla gözlenmediği, MAP aspazomal krem formülasyonunun yan etkisi olmayan yeni bir melazma tedavisi olarak kabul edilebileceği ve monoterapi olarak kullanımında etkinliği %15 trikloroasetik asit formülasyonundan daha etkili olduğu belirlenmiştir [14].

3.2.6. Kojik asit

Kojik asit, bazı *Acetobacter*, *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri tarafından sentezlenen bir organik asittir. Tirozinaz enziminin aktif bölgesinde yer alan bakır iyonlarını yakalar; tirozinaz aktivitesinin artmasını ve melanin sentezini önler [2].

Kojik asitin melazmadaki etkinliğinin incelendiği 40 kadın hastada yapılan çalışmada yüzün bir tarafına %10 glikolik asit ve %2 hidrokinon içeren formülasyon uygulanırken, diğer tarafına %10 glikolik asit ve %2 hidrokinon formülasyonuna ek olarak %2'lik kojik asit jel uygulanmıştır. Ekstra kojik asit uygulamasına bağlı olarak %60 oranında iyileşme görüldüğü, sadece glikolik asit ve hidrokinon uygulanan tarafta ise iyileşme oranının %47,5 olduğu belirlenmiştir [26].

Kojik asit melazma tedavisinde genellikle %1-4 oranında kullanılmaktadır. Ancak, yüksek konsantrasyonlarda iritan özelliğinden dolayı SCCS tarafından topikal olarak %1 konsantrasyonda kullanılması önerilmektedir [27, 28].

3.2.7. Arbutin-Deoksiarbutin

Arbutin, *Uva ursi* yapraklarından elde edilen bir glikonopiranosittir. mRNA ekspresyonunu etkilemeden tirozinaz aktivitesini azaltır ve melanozomun olgunlaşmasını engeller. Arbutinin yapısındaki glikozidik bağın, *in vivo* olarak hidrolize edilmesiyle kontrollü olarak hidrokinon salınmasının gerçekleştiği belirlenmiştir. Arbutin hidrokinona göre daha az toksiktir. %3'lük konsantrasyonlarda çeşitli pigment açıcı preparatlarda kullanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonlar düşük konsantrasyonlardan daha etkilidir. Ancak, yüksek konsantrasyonlarda postinflamatuar hiperpigmentasyona neden olduğundan paradoksal bir pigment koyulaşması oluşturabilir. Arbutinin sentetik formu olan deoksiarbutinin arbutine göre daha fazla tirozinaz inhibisyonu sağladığı belirlenmiştir [13, 28]. Arbutin ve deoksiarbutin, reçetesiz satılan birçok cilt aydınlatma kreminde bulunmasına rağmen melazma tedavisindeki etkinliği net olarak kanıtlanamamıştır. Ancak yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, arbutinin ve deoksiarbutinin hiper melanotik bozukluklar için güvenli ve etkili tedavi olabileceğini göstermiştir [13, 23].

3.2.8. Meyan kökü ekstresi

Glycyrrhiza glabra (meyan kökü) bitkisinden elde edilen glabridin, yağda çözünen bir bileşendir. Deneysel çalışmalar glabridinin tirozinazı inhibe edici ve antiinflamatuar etkisi olduğunu göstermiştir. Glabrin gibi likiritin de meyan kökü ekstresinden elde edilen bir başka bileşendir [5].

20 kadın hasta ile 4 hafta süreyle yapılan çalışmada likiritin (%20) kreminin etkinliği plaseboyla karşılaştırılmıştır. Krem 4 hafta boyunca günde iki kez birer gram olarak yüzün sadece bir tarafına uygulanmıştır. Yüzün diğer tarafına plasebo uygulaması yapılmıştır. Dördüncü haftanın sonunda likiritin kremiyle tedavi edilen 20 hastadan 18'inde melazma tamamen ortadan laybolmuş, ancak likiritin uygulamasıyla hafif tahriş görülmüştür. Araştırmacılar likiritinin, melazma için potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak bu konuda daha fazla klinik çalışmanın gerekli olduğunu belirtmişlerdir [30].

3.2.9. Rusinol (4-n-butilrezorsinol)

Rusinol, hem tirozinaz hem de tirozinazla ilişkili protein-1 üzerinde inhibe edici etkiye sahip bir rezorsinol türevidir [13]. Yaşları 32-50 arasında olan 23 Koreli kadında yapılan bir araştırmayla %0,1 konsantras-

yonunda rusinol içeren lipozomal kremin etkinliği plaseboyla karşılaştırılmıştır. İyileşmenin değerlendirilmesinde mexsametre ile ölçülen melanin indeksi (MI) değeri kullanılmıştır. 8 hafta sonunda, rusinol uygulanan cildin ortalama MI değerinin %7,51 oranında azaldığı, plaseboda ise bu azalmanın %3,26 oranında gerçekleştiği belirlenmiştir. Rusinol uygulamasına bağlı hafif kızarıklık, kuruluk, soyulma ve deskuamasyon gibi yan etkilerin lipozomal formülasyonla görülmediği belirtilmiştir [31].

3.2.10. Metimazol

Yapılan çalışmalarda topikal olarak uygulanan metimazolün güçlü bir peroksidaz inhibisyonu ile melanin sentezini inhibe ettiği ve depigmentasyon sağladığı gösterilmiştir [5, 32]. Topikal olarak uygulanan %5 konsantrasyonunda metimazolün tiroit fonksiyon testlerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Kahverengi kobayların kulaklarına 6 hafta boyunca topikal olarak uygulanan %5 metimazolün, epidermal melanin miktarında önemli bir azalma sağladığı; böylece kutanöz depigmentasyon oluşturduğu görülmüş; sonrasında bu etki B16F10 murin melanositlerde de araştırılmıştır. Metimazol, 5:3:2 oranında propilen glikol:etanol:su içeren çözünürde çözülerek art arda dört gün boyunca 0-880 mM arasında değişen konsantrasyonlarda uygulanmıştır. Beşinci günde melanositler ortamdaki izole edilmiş, sonikasyon ve santrifüjün ardından spektrofotometrik olarak 405 nm'de melanin tayini yapılmıştır. Beşinci günde, MTT deneyiyle keratinositler ve melanositlerde hücre canlılığı belirlenmiştir. Melanositler için, melanogenez inhibisyonu, melanin içeriğinin indirgenmiş MTT miktarına bölünmesiyle değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında metimazolün B16F10 melanositlerin melanogenez aktivitesini %50'den fazla inhibe etmesine rağmen en yüksek konsantrasyonda (880 mM) bile hücreler tarafından iyi tolere edildiği MTT deneyiyle gösterilmiştir. Melanin/MTT oranının konsantrasyona bağlı olarak azalma göstermesi metimazolün melanositler üzerindeki depigmente edici etkisinin melanin sentezinin inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği anlamına gelmektedir [32].

İş kazası sonucu oluşan asit yanığına bağlı postinflamatuar hiperpigmentasyonu olan 27 yaşında bir erkek hastada %5 metimazolün günde bir kez geceleri uygulanmasıyla gerçekleştirilen çalışmada 6 haftada hiperpigmente lezyonlarda orta-belirgin bir iyileşme olduğu, topikal metimazolün hasta tarafından iyi tolere edildiği; serum tiroit hormonlarının seviyesinde

herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Metimazolün hiperpigmentasyon tedavisinde umut vadeden bir ilaç olduğu; ancak etkinliğinin kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir [33].

3.2.11. Nikotinamid

Nikotinamid (B3 vitamini) suda çözünür bir amiddir. Nikotinamid etkisini melanozom transfer inhibisyonunu sağlayarak gösterir. 27 melazma hastasıyla 4 hafta boyunca yürütülen bir çalışmada yüzün bir tarafına %4 nikotinamid içeren krem formülasyonu ve diğer tarafına da %4 hidrokinon içeren bir formülasyon uygulanmıştır. İyileşmenin değerlendirilmesinde MASI skoru kullanılmıştır. 4 haftanın sonunda MASI skorunun nikotinamid grubunda %62; hidrokinon grubundaysa %70 oranında azaldığı, ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı ve nikotinamidin hiperpigmentasyon tedavisinde monoterapi olarak kullanımının doğrulanması için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. Kızarıklık, kaşıntı ve yanma gibi yan etkilerin nikotinamid grubunda %18 oranında gözlemlendiği, hidrokinon grubunda ise yan etki görülme oranının %29 olduğu saptanmıştır [2].

3.3. Melaninin uzaklaştırılması (Kimyasal soyma)

Alfa- ve beta-hidroksi asitler gibi kimyasal soyucu ajanlar yıllardır melazma tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanılacak ajanın tipi, konsantrasyonu, uygulama sıklığı ve süresi tedavideki optimum başarıyı etkileyen faktörlerdir. Bu ajanlar melazma tedavisinde nadiren monoterapi olarak yeterlidir. Koyu ten rengine sahip ırklarda postinflamatuar hiperpigmentasyon riski nedeniyle tedavide kullanılıp kullanılmayacaklarına dikkatli karar verilmelidir [5, 19].

3.3.1. Glikolik asit

Bir alfa-hidroksi asit olan glikolik asit, en yaygın kullanılan kimyasal soyucu ajandır. Melazma tedavisinde %20-70 arasında farklı konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda glikolik asitin soyucu etkisinin melazma görünümünde azalma sağladığı gösterilmiştir; ancak bu azalma hidrokinon monoterapisi veya ikili topikal kombinasyon ürünleriyle yapılan çalışmalardaki sonuçlara benzerdir. Ayrıca, glikolik asite bağlı olarak ağırlı cilt yanıkları, eritem ve postinflamatuar hiperpigmentasyon gibi yan etkiler görülebilir [5, 19].

Yapılan bir çalışmada 2 gruba ayrılan hastalarda 24 hafta boyunca %2 hidrokinon, günde iki kez %10 glikolik asit içeren jelle her 3 haftada bir %20-70 glikolik asit uygulamasının ve %2 hidrokinonla günde iki kez %10 glikolik asit içeren jelin etkinliği değerlendirilmiştir. Her iki grupta da melazma görünümünde iyileşme olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [19].

3.3.2. Salisilik asit

Bir beta-hidroksi asit olan salisilik asit, antiinflamatuar ve beyazlatıcı etkileri nedeniyle melazma tedavisinde kullanılan ajanlardan biridir [13]. Kodali ve ark.'nın 20 Latin Amerikalı kadın hastada yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada günde 2 defa %4 hidrokinonun ve günde 2 defa %4 hidrokinona ek olarak 2 haftada bir %20-30 oranında salisilik asit uygulamasının etkinliği karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da pigmentasyonda önemli azalmalar gözlenirse de, melazma tedavisinde %20-30 salisilik asit uygulamasının %4 hidrokinon kremin etkinliğini artırmadığı belirlenmiştir [34].

3.3.3. Laktik asit

12 hastada (11 kadın ve 1 erkek) 2-6 seans boyunca %92 oranında laktik asit uygulamasının hiperpigmentasyon tedavisindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, MASI skorlarının çalışmanın başlangıcında hesaplanan MASI skorlarına göre %56 oranında azaldığı, herhangi bir yan etkinin gözlenmediği, laktik asitin hiperpigmentasyon tedavisi için uygun bir kimyasal soyucu ajan olabileceği belirtilmiştir [35].

3.4. Melanin granüllerinin saçılması

Lazerler ve diğer ışık tedavileri üst dermisteki melanin granüllerini parçalayarak etkilerini gösterir. Lazer cihazları genellikle pigment bozukluklarını fototermal, fotomekanik ve ablatif etkileriyle tedavi etmek için kullanılır. Fototermoliz, iletilen ışığın dalga boyunun hedef molekül olan kromofor tarafından absorbe edilerek ışık enerjisinin, hedefe zarar vermek için belirli bir süre boyunca iletilmesi prensibine dayanır. Deride bulunan melanin, ışığı 600-1100 nm aralığında değişen geniş bir spektrumda absorbe eder. Bu dalga boylarını yayan cihazlar arasında yoğun atımlı ışık (IPL), Q anahtarlı (QS) lazerler ve ablatif olmayan atımlı lazerler bulunur [13].

Lazer tedavisi daha çok solar lentijenler, lentiginöz nevüsler, café-au-lait makülleri ve melazma gibi hiper-

pigmenter bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle koyu ten rengine sahip hastalarda postinflamatuar hiperpigmentasyon oluşma riski göz önüne alındığında son derece dikkatli kullanılması; diğer tedaviler yeterince denendikten ve başarısız olduktan sonra kullanılması önerilmektedir [5, 13].

3.4.1. Yoğun atımlı ışık tedavisi

Yoğun atımlı ışık (IPL), 515-1200 nm dalga boyu arasında ışık yayan lazer olmayan bir yöntemdir [5]. Dört haftalık aralıklarla dört seans boyunca 33 Asyalı hastaya yapılan bir çalışmada 17 hastaya yoğun atımlı ışık tedavisi uygulanmıştır. Postinflamatuar hiperpigmentasyonu önlemek ve tedavi etmek için çalışmada IPL'ye ek olarak %4 hidrokinon krem ve geniş spektrumlu güneş kremleri kullanılmıştır. Kontrol grubundaki 16 hasta ise sadece %4 hidrokinon krem ve güneş kremleriyle tedavi edilmiştir. Tedavi etkinliği, yansıma spektrofotometresi ve hasta memnuniyeti anketi kullanılarak değerlendirilmiştir. 16. haftada IPL grubundaki hastalarda nispi melanin indeksinde %39,8 iyileşme olduğu, kontrol grubunda ise %11,6 iyileşme görüldüğü, IPL grubundaki altı hastanın (%35) kontrol grubundaki iki hastaya (%14) kıyasla %50'den fazla iyileşme kaydettiği; ancak IPL grubundaki iki hastada, geçici postinflamatuar hiperpigmentasyon geliştiği ve son tedavi seansından 24 hafta sonra kısmi olarak hiperpigmentasyonun tekrarladığı belirlenmiştir [36].

3.4.2. Q anahtarlı lazerler (Quality-switched lasers)

Q anahtarlı lazerler (QSL) olan QS Nd: YAG, QS Alexandrite ve QS Ruby lazerleri, nanosaniye aralığında atım sürelerine sahiptir. Bu sayede melaninin küçük kromoforunu hedef alarak melanin yıkımına neden olan fotoakustik etkiyi oluşturur [3].

Q-anahtarlı Nd: YAG lazerin 1064 nm'de düşük atım enerjisiyle melazma tedavisindeki etkinliğinin, 25 kadın hastada klinik fotoğrafların retrospektif analizi ve hasta memnuniyet oranlarıyla değerlendirildiği bir çalışmada tedaviden sonraki 2 ay boyunca takip edilen 25 hastanın 11'inde (%44) belirgin klinik iyileşme olduğu, 7'sinde (%28) neredeyse tamamen klinik iyileşmenin görüldüğü, 5'inin ılımlı klinik iyileşme gösterdiği, 2'sinde ise minimal iyileşme olduğu veya hiç iyileşme olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma, düşük atım enerjili Q Anahtarlı Nd: YAG lazer yönteminin, melazma için etkili, kolay uygulanabilir bir tedavi ola-

bileceğini, ancak bu konuda daha detaylı araştırma yapılması gerektiğini göstermiştir [3].

Düşük atım enerjisine (694 nm) sahip olan QS Ruby lazerin melanin için seçici etkisi, 1064 nm QS Nd: YAG lazere göre daha fazladır. Bununla birlikte QS Ruby lazerle yapılan çalışmalarda tedavi sonrasında çoğunlukla çok az iyileşme görüldüğü veya melazmanın nüks ettiği bildirilmiştir [3].

3.4.3. Erbiyum Yttrium Alüminyum Garnet (YAG) lazer

Erbiyum YAG lazer, suyu hedefleyen ablatif bir lazer türüdür. 2940 nm dalga boyuna sahip olup deri tarafından oldukça hızlı algılanır. Isıyla bir hasar oluşturmadan su moleküllerinin lazer ışınlarını absorbe etmesiyle etkisini gösterir. Melazma tedavisi görüp topikal tedaviye veya kimyasal soyucu ajanlara yanıt vermeyen 10 kadının yüzünde cm² başına 5,1-7,6 J enerjisinde erbiyum YAG lazerin etkinliği incelenmiştir. Etkinliğin değerlendirilmesinde MASI skorları kullanılmıştır. Başlangıçtaki ortalama MASI skoru 19,1 iken lazer uygulamasının ardından yedinci ve onuncu günlerde ortalama MASI skorunun 4,1'e düştüğü, söz konusu skorun altıncı haftada 22,1'e yükseldiği ve altıncı ayda 10,6'ya düştüğü belirlenmiştir [6].

Bu yöntemin melazmadaki etkinliğini değerlendiren iyi planlanmış fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Fitzpatrick cilt fototipleri olan hastalarda yapılan bir çalışmada, lazer uygulamasının ardından 5 gün boyunca oral steroid tedavisi uygulanmasına rağmen hastalarda kalıcı eritem, enfeksiyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyon gibi istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, erbiyum YAG lazerin melazma tedavisinde etkisiz olduğu ve lazer tedavisi alan tüm hastalarda melazmanın tekrarladığı tespit edilmiştir [13].

4. Melazma tedavi seçeneklerinin olası toksik/ters etkileri

Günümüzde melazma tedavisinde kullanılabilen yöntem ve ajanların kullanımına bağlı görülebilecek toksik etkiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

5. Yeni kullanıma giren tedavi yaklaşımları ve ilgili çalışmalar

5.1. Traneksamik asit

Traneksamik asit, fibrinolizi önleyerek kan kaybını azaltmak için kullanılan bir plazmin inhibitörüdür. Traneksamik asit lizin aminoasitinin sentetik bir türevidir ve plazminojen molekülü üzerindeki lizin bağlanma bölgelerini bloke ederek plazminojen aktivatörünün (PA) plazminojeni plazmine dönüştürmesini engelleyerek etkisini gösterir [1, 5].

Plazminojen, insan epidermal bazal hücrelerinde de bulunmaktadır. UV radyasyona maruziyet, PA sentezini indükleyerek, keratinositlerde plazmin aktivitesini, prostanoidlerin bir öncüsü olan arazidonik asidin hücre içi salınımını ve plazmin aktivitesinin bir sonucu olarak alfa melanosit stimüle edici hormonun seviyesini artırır. Bu iki maddenin melanin sentezini indüklediği bilindiğinden traneksamik asitin plazmin inhibitörü olarak melazma tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmüştür [1].

Li ve ark. (2014) tarafından 35 hastayla yapılan bir çalışmada 4 ay boyunca günde üç kez kullanılmak üzere 500 mg oral traneksamik asit reçete edilmiştir. Melazmanın şiddetini değerlendirmek için çalışmanın başlangıcında, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda Cilt Tonu Rengi Ölçeğinde 5 puanlık bir puanlama sistemi kullanılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 32 hastadaki klinik bulgular sonucunda cilt lezyonlarının renginin ve boyutunun önemli ölçüde iyileştiği, hastalardaki iyileşme oranının 4. haftada %85, 8. ve 12. haftalarda %97 ve 16. haftada %100 olduğu belirlenmiştir [1].

Lee ve ark. (2016) tarafından 561 hastayla yapılan başka bir çalışmada da melazma tedavisinde oral traneksamik asitin etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi protokolü günde iki kez 250 mg traneksamik asit olarak belirlenmiştir. Ortalama 4 ay süren tedavinin ardından hastalar melazmanın nüks edip etmeyeceğinin belirlenebilmesi için ortalama 7 ay boyunca takip edilmiştir. Tedavinin sonunda hastaların %89,7'sinde iyileşme görüldüğü, %10'unda değişiklik olmadığı ve %0,4'ünde melazmanın kötüleştiği belirlenmiştir. İyileşme görülen 503 kişide iyileşmenin tedavi başlangıcından sonraki 2 ay içinde gerçekleştiği, traneksamik asit uygulaması kesildikten ortalama 7 ay sonra melazmanın %27,2 oranında nüks ettiği belirlenmiştir [1].

Oral traneksamik asit tedavisinin genellikle iyi tolere edildiği, yaygın olarak gastrointestinal rahatsızlık

Tablo 1. Melazma tedavi seçeneklerinin olası toksik/ters etkileri [1,4,-6,13,-16,19,22,28,30,31].

Etkin Madde	Etkli Mekanizması	Toksik Etkileri
Hidrokinon	Tirozinaz inhibisyonu	Postinflamatuar hiperpigmentasyon, eksojen okronoz, irritasyon, eritem
Azelaik asit	Mitokondriyal oksidoredüktaz ve tirozinaz inhibisyonu	Eritem, kaşıntı, yanma hissi
Tretinoin	Tirozinaz transkripsiyonunun inhibisyonu, melanositlerden keratinositlere pigment transferinin engellenmesi	Yanma hissi, eritem, kaşıntı, retinoid kaynaklı dermatit
İzotretinoin	Tirozinaz transkripsiyonunun inhibisyonu, Melanositlerden keratinositlere pigment transferinin engellenmesi	Retinoid kaynaklı dermatit
Adapalen	Tirozinaz transkripsiyonunun inhibisyonu, Melanositlerden keratinositlere pigment transferinin engellenmesi	Kuruluk
Kortikosteroidler	Endotelin-1 ve granülosit makrofaj koloni uyandırıcı faktörün (GM-CSF) inhibisyonu, antiinflamatuar	Telanjektazi, akne, epidermal atrofi
Vitamin C	Tirozinaz inhibisyonu, UV hasarına karşı fotokoruyucu	Batma, kızamıklık, kuruluk
Arbutin/Deoksarbutin	Tirozinaz aktivitesinde azalma ve melanozom olgunlaşmasının inhibisyonu	%3'ten yüksek konsantrasyonlarda postinflamatuar hiperpigmentasyon
Glycyrrhiza glabra ekstresi	Tirozinaz inhibisyonu, antiinflamatuar	Hafif irritasyon
Rucinol	Tirozinaz ve TRP-1 inhibisyonu	Hafif eritem, kuruluk, deskuamasyon
Metimazol	Peroksidad inhibisyonu	-
Nikotinamid	Melanozom transfer inhibisyonunu	İrritasyon
Glikolik asit	Kimyasal soyma	Ağrılı cilt yanıkları, eritem, postinflamatuar hiperpigmentasyon
Salisilik asit	Kimyasal soyma	
Laktik asit	Kimyasal soyma	-
Kojik asit	Tirozinaz enziminin aktif bölgesinde yer alan bakır iyonlarıyla şelasyon	İrritasyon, kontakt dermatit
Traneksamik asit (Oral)	Plazmin inhibisyonu, Vasküler endotelial büyüme faktörüyle indüklenen angiogenez inhibisyonu	Menstrüel düzensizlikler, GIS şikayetleri

ve menstrüel düzensizliklerin görüldüğü belirtilmiştir. Nadir olarak da derin ven trombozu, masif pulmoner emboli ve akut miyokard enfarktüsü gibi ciddi yan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir [1].

5.2. Metformin

Metformin, cAMP birikimini ve cAMP'ye bağlı protein fosforilasyonunu inhibe ederek mikroftalmiyle ilişkili transkripsiyon faktörü, tirozinaz, dopakrom tautomeraz ve tirozinazla ilişkili protein 1 gibi melanin sentezinde rol oynayan genlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur. Bu da melanositlerde melanin miktarının azalmasıyla sonuçlanır [37].

Metforminin melanogenez üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada B16-F10 murine melanoma hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler 72 saat boyunca propigmentasyon ajanları olan alfa-melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve forskolinle uyarılmıştır. Tek başına MSH, MSH ve metformin, tek başına forskolin ve forskolin ve metformin olmak üzere çalışma grupları oluşturulmuş ve MSH ve forskolinle uyarılmaya bağlı olarak melanom hücrelerindeki melanin miktarında meydana gelen artış spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Çalışmanın sonunda metforminin, forskolin ve MSH ile uyarılan hücrelerdeki melanin sentezini ve melanin miktarını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir [37]. Melazma tedavisinde topikal metforminin güvenliğinin ve etkinliğinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada %30 metformin içeren losyonun etkinliği %2 hidrokinoon, %0,025 tretinoin ve %0,01 fluosinolon asetonid içeren üçlü krem formülasyonu ile karşılaştırılmıştır. 40 hastayla 8 hafta boyunca devam eden çalışmada iyileşme MASI skorlarında meydana gelen değişimle değerlendirilmiştir. 8 haftalık tedaviden sonra metformin grubunda ortalama MASI skorunun $7,84 \pm 5,32$ 'den $6,71 \pm 5,04$ 'e düştüğü, üçlü krem grubunda da benzer şekilde ortalama MASI skorunun $6,43 \pm 5,39$ 'dan $5,2 \pm 5,08$ 'e düştüğü, gruplar arasındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Metformine bağlı yan etki görülmezken, üçlü krem formülasyonu uygulanan hastaların %10'unda yanma hissi olduğu ve hastaların %5'inde yanma hissi ve kızarıklık gözlemlendiği saptanmıştır. Üçlü krem formülasyonu eşit etkinliğe sahip ve görünürde hiçbir yan etkisi olmayan metformin hakkındaki bu çalışma umut vericidir, ancak etkinliğin ve güvenliliğin değerlendirilmesi için daha fazla sayıda hastayla daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır [37].

Metforminin melanogenez üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada SkinEthic yeniden yapılandırılmış insan epidermisi kullanılmıştır. Forskolin ve/veya metforminle 15 günlük stimülasyondan sonra yeniden yapılandırılmış insan epidermisi modelindeki kuyucukta forskolinin melanin ekspresyonunu artırdığı, metforminin ise melanin sentezini inhibe ettiği belirlenmiştir. Western blot analizi sonrasında forskolinin MITF ve tirozinaz gibi melanogenezde rol oynayan proteinlerin seviyelerini artırdığı, metforminin ise tam tersine bazal veya forskolin ile uyarılan koşullar altında bu proteinlerin ekspresyonunu tamamen ortadan kaldırdığı belirlenmiştir [38].

5.3. Omeprazol

Hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılabilecek yeni bileşiklerin araştırılması sırasında indol ve imidazol gruplarına sahip bileşiklerin melanogenez inhibisyonu için etkili olabileceği belirlenmiştir. Bu nedenle "2 pirdimetilsülfinilbenzimidazol" farmakofor grubunu içeren omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol gibi proton pompa inhibitörlerinin melanin sentezinin inhibisyonuna etkisi araştırılmıştır [39].

Omeprazolün melazma tedavisindeki etki mekanizması araştırıldığında, saflaştırılmış insan tirozinaz aktiviteleri veya tirozinaz mRNA seviyeleri, dopakrom tautomeraz veya MITF mRNA seviyeleri üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olmadığı anlaşılmıştır. Melanositlerde ATP4A'nın aksine trans-golgi ağında tirozinaz tarafından bakır alımı için gerekli olan bakır taşıyıcısı görevindeki P-tipi bir ATPaz olan ATP7A'nın eksprese edildiği, omeprazolün ise melanositlerdeki yükselmiş bakır konsantrasyonlarına yanıt olarak trans-golgi ağından plazma membranına ATP7A'nın lokalizasyonunu inhibe ederek hipopigmentasyona neden olabileceği belirlenmiştir [39].

Omeprazolün ve diğer proton pompa inhibitörlerinin melanogenez üzerindeki etkisinin araştırıldığı B16F10 fare melanom hücrelerinin ve insan epidermal melanositlerinin (NHEM) kullanıldığı bir çalışmada pigment baskılama aktivitesi için gereken omeprazol dozunu test etmek için, B16F10 melanoma hücrelerine $7,2-150 \mu\text{M}$ arasında ve normal insan epidermal melanosit modeline $15-30 \mu\text{M}$ arasında farklı konsantrasyonlarda omeprazol uygulanmıştır. Sonuçta, tek tabakalı melanosit kültürlerinde, azalmış melanin seviyelerinin, omeprazol uygulandıktan 72 saat sonra belirgin olduğu, ancak 12, 24 ve 48.

saatlerde önemli bir azalma görülmediği, mikromolar düzeyde omeprazolün herhangi bir sitotoksosite görülmesizin melanogenezi inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, esomeprazol, lantoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve tenatoprazol gibi diğer proton pompa inhibitörlerinin de B16F10 melanositlerinde melanogenezi inhibe ettiği ancak omeprazole kıyasla daha yüksek sitotoksosite gözleendiği belirlenmiştir [39].

Melazma tedavisinde omeprazolün ve kojik asitin etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla, 3-D yeniden yapılandırılmış insan derisi (MEL-300-A) kullanılmıştır. Omeprazolün ve kojik asitin melanin sentezi ve sitotoksosite üzerindeki etkisi, deri modelinin yüzeyine 50 ml %10 propilen glikol (taşıyıcı), 50 ml 145 ve 290 µM omeprazol ve 50 ml 7 mM kojik asit uygulanarak değerlendirilmiştir. Uygulamaların ardından dokular 14 gün inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda hücre canlılığı ve hücrelerdeki eumelanin içeriği, MTT, alkalik H₂O₂ oksidasyonu ve HPLC yöntemleriyle belirlenmiş ve dokular histopatolojik olarak incelenmiştir [38]. Çalışmanın sonunda omeprazolün, kojik asite göre daha güçlü bir hipopigmentasyon etkisi sergilediği belirlenmiştir [39].

5.4. Küçük müdahaleci (interferez) RNA (siRNA veya RNAi)

Mikroftalmiyle ilişkili transkripsiyon faktörünün (MITF) gen ekspresyonunun susturulması [siRNA (MITF-siR)], tirozinaz, tirozinaz ile ilişkili protein 1 ve melanokortin 1 reseptörü (MC1R) düzeylerinin düşürülmesini indüklemektedir. Böylece siRNA'lar, melanin sentezini inhibe etmektedir. MITF gen ekspresyonunun susturulduğu MITF-siR krem formülasyonunun melazma tedavisindeki etkinliğinin magnezyum-L-askorbil-2-fosfatla karşılaştırıldığı 31 kişiyle yürütülen çalışmada tedavi bittiğinde, yapılan klinik ve kolorimetrik değerlendirmeler sonucunda siRNA ile tedavi edilen hastalarda cilt lezyonlarının renginin %90,4 oranında açıldığı belirlenmiştir. siRNA ile tedavi edilen 31 hastanın 6'sında (%19,4) yüz lezyonlarının iyileştiği, 11'inde (%35,5) yüz lezyonlarının oldukça hafiflediği, 11'inde (%35,5) yüz lezyonlarının hafiflediği, üçünde herhangi bir değişiklik olmadığı ve hiçbir hastada lezyonların başlangıca göre daha kötü hale gelmediği belirtilmiştir. Lezyonlarda iyileşmenin tedavinin başlamasından genel olarak 4 hafta sonra kaydedildiği ve çalışma boyunca giderek daha belirginleştiği, sadece bir hastada orta derecede eritem gözleendiği; eritemin tedavi kesildikten sonra kaybolduğu gözlenmiştir. Magnezyum-L-askorbil-2-fosfat

grubunda, 25 kişiden beşinin yüz lezyonları çok daha hafif olarak değerlendirilirken, 13'ünde herhangi bir değişiklik olmadığı, bu grupta toplam verimlilik oranının %20 olduğu ve bu oranın MITF-siR grubundan anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varılmıştır. MITF-siR'in hiperpigmentasyon ve malign melanomun önlenmesi ve tedavisi için umut verici bir terapötik ajan olabileceği belirtilmiştir [40].

6. Tartışma ve Sonuç

Melazmayı indükleyen mekanizmalar tam aydınlatılmamıştır. Ancak, melanogenezi tirozinaz aktivitesini, melanozom oluşumunu ve bunların keratinositlerdeki transferini ve organizasyonunu içeren karmaşık bir süreçtir [6]. Artan melanogenezi, hücre dışı matris değişiklikleri, inflamasyon ve anjiyogenezi melazmanın gelişiminde rol oynar. Hastalığın çok faktörlü yapısı, tedaviyi zorlaştırır. Başarılı tedavi sonrasında bile tekrarlama olasılığı yüksektir [41].

Çalışmalar, topikal uygulanan depigmentasyon ajanlarının, özellikle bir steroid ve retinoidle birlikte hidrokinon içeren formülasyonların, melazmanın tedavisi için en etkili tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak, hidrokinon tedavisine bağlı görülen yan etkiler ve hidrokinonun uzun süreli kullanımına bağlı güvenlikle ilgili endişeler, alternatif tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyacı arttırmıştır. Yeni tedavi seçenekleri için birçok önemli araştırma yürütülmektedir. Bu seçenekler arasında kimyasal soyucu ajanlar, lazer ve ışık tedavisinin özellikle koyu ten rengine sahip kişilerde, artan tahriş ve postinflamatuar hiperpigmentasyona neden olma riski nedeniyle melazma tedavisi için uzun vadeli sonuçları tatmin edici değildir [18].

Melazmanın etiolojisinin daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik, etkili ve minimal yan etkileri olan tedavilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır [18]. Son zamanlarda, melanogenezi düzenlemek için keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden gelen sinyal yollarının belirlenmesine yönelik yenilikçi çalışmalar sayesinde tirozinaz sentezi ve tirozinaz aktivitesi üzerinde etkili olabilecek, melanogenezi inhibe edebilecek veya melanositler için sitotoksik ajanlar ve melanozomların keratinositlere transferini inhibisyonunu sağlayabilecek ajanlar üzerinde çalışmalar hızlanmıştır [42]. Melazmanın patogenezinin aydınlatılmasını sağlayan bu çalışmalarla geliştirilecek topikal ajanların, mevcut tedavi yöntemleriyle kombine halde veya tek başlarına kullanımlarında melazmanın

daha etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilebileceği düşünülmektedir [11].

Çıkar Çatışması

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatologic Therapy* 2017, 30(3). doi: 10.1111/dth.12465.
2. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. *Dermatologic Therapy* 2020, 33(6):e14095. doi: 10.1111/dth.14095.
3. 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. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2017, 19(1):2-12. doi: 10.1080/14764172.2016.1229485.
4. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2011, 13(6):265-79. doi: 10.3109/14764172.2011.630088.
5. Küçük, Özlem Su. Current treatment approaches for melasma. *Bezmialem Science* 2018, 54-62. doi:10.14235/bs.2018.1155
6. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *Journal of American Academy of Dermatology* 2006, 54(5Suppl2):S272-S81. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.039.
7. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatologic Surgery* 2012, 38(7 Pt 1):971-984. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x. Epub 2012 May 14.
8. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncology Letters* 2019, 47(5):4183-4187. doi: 10.3892/ol.2019.10071.
9. Hee-Young P, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Disorders of Melanocytes. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller, AS, Leffell DJ, editör. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7. Baskı. A.B.D: McGraw-Hill Companies Inc.; 2008. p.591-608.
10. Sarkar R, Devadasan S, Choubey V, Goswami B. Melatonin and oxidative stress in melasma – an unexplored territory; a prospective study. *International Journal of Dermatology* 2020, 59:572-575.
11. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Experimental Dermatology* 2019, 28(6):704-708. doi: 10.1111/exd.13844.
12. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(6):824. doi: 10.3390/ijms17060824.
13. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australian Journal of Dermatology* 2015, 56(3):151-163. doi: 10.1111/ajd.12290.
14. Aboul-Einien MH, Kandil SM, Abdou EM, Diab HM, Zaki MSE. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment. *Journal of Liposome Research* 2020, 30(1):54-67. doi: 10.1080/08982104.2019.1585448.
15. Korać RR, Khambholja KM. Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacognosy Reviews* 2011, 5(10):164-73. doi: 10.4103/0973-7847.91114.
16. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2005, 4(2):55-59. doi: 10.1111/j.1473-2165.2005.40202.x.
17. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. 23.05.2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazete. Kozmetik Yönetmeliği. İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/kozmetik/kozmetik-mevzuati>. Son Erişim Tarihi: 23.12.2021.
18. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology* 2020, 21(2):173-225. doi: 10.1007/s40257-019-00488-w.
19. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology* 2013, 14(5):359-376. doi: 10.1007/s40257-013-0038-4.
20. Sorg O, Kasraee B, Salomon D, Saurat JH. The potential depigmenting activity of retinaldehyde. *Dermatology* 2013, 227(3):231-237. doi: 10.1159/000354294.
21. Kim DS, Kim HJ, Choi KH, Chung JH, Kim KH, Par KC. UVB-induced GM-CSF production is suppressed by dexamethasone in HaCaT cells. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine* 2001, 17(3):121-125. doi: 10.1034/j.1600-0781.2001.170303.x.
22. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatological Therapy (Heidelberg)* 2017, 7(3):305-318. doi: 10.1007/s13555-017-0194-1.
23. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian Journal of Dermatology* 2009, 54(4):303-309. doi: 10.4103/0019-5154.57602.
24. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal* 2013, 4(2):143-146. doi: 10.4103/2229-5178.110593.

25. Ismail ESA, Patsatsi A, Abd El-Maged WM, Nada EEAE. Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma. *Journal Cosmetic Dermatology* 2019. (ahead of print) doi: 10.1111/jocd.12878.
26. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatological Surgery* 1999, 25(4):282-284. doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.08236.x.
27. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on Kojic Acid. [Internet] European Commission [Erişim Tarihi: 02.03.2021]. Erişim Linki: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_098.pdf
28. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Final report of the safety assessment of Kojic acid as used in cosmetics. *International Journal of Toxicology* 2010, 29(6):244S-273S. doi: 10.1177/1091581810385956. PMID: 21164073.
29. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatological Therapy* 2007, 20(5):308-313. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00144.x. PMID: 18045355.
30. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *International Journal of Dermatology* 2000, 39(4):299-301. doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00943.x.
31. Huh SY, Shin JW, Na JI, Huh CH, Youn SW, Park KC. Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face trial. *Journal of Dermatology* 2010, 37(4):311-315. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00787.x.
32. Kasraee B, Hügin A, Tran C, Sorg O, Saurat JH. Methimazole is an inhibitor of melanin synthesis in cultured B16 melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1338-41. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22509.x.
33. Kasraee B, Handjani F, Parhizgar A, Omrani GR, Fallahi MR, Amini M et al. Topical methimazole as a new treatment for postinflammatory hyperpigmentation: report of the first case. *Dermatology* 2005, 211(4):360-362. doi: 10.1159/000088509.
34. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR, Daulat S, Blanco G, Boker A, et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *Journal of American Academy of Dermatology* 2010, 63(6):1030-1035. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.027.
35. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatological Surgery* 2005, 31(2):149-154; discussion 154. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31035.
36. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatological Surgery* 2004, 30(9):1196-1200. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30371.x.
37. Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, Rouaud F, Regazzetti C, Chignon-Sicard B, et al. Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin. *Journal of Investigative Dermatology* 2014, 134(10):2589-2597. doi: 10.1038/jid.2014.202.
38. Banavase Channakeshavaiah R, Andanooru Chandrappa NK. Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2020, 19(5):1161-1164. doi: 10.1111/jocd.13145.
39. Matsui MS, Petris MJ, Niki Y, Karaman-Jurukovska N, Muizzuddin N, Ichihashi M, et al. Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, inhibits melanogenesis by blocking ATP7A trafficking. *Journal of Investigative Dermatology* 2015, 135(3):834-841. doi: 10.1038/jid.2014.461.
40. Yi X, Zhao G, Zhang H, Guan D, Meng R, Zhang Y, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Molecular Therapy* 2011, 19(2):362-371. doi: 10.1038/mt.2010.263.
41. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatology Online Journal* 2019, 25(10):13030/qt47b7r28c.
42. Berardesca E, Rigoni C, Cantù A, Cameli N, Tedeschi A, Donne Dermatologhe Italia, Laureti T. Effectiveness of a new cosmetic treatment for melasma *Journal of Cosmetic Dermatology* 2020, 19(7):1684-1690. doi: 10.1111/jocd.13203.