

Melazmada Etyopatogenez ve Klinik Özellikler

Etiopathogenesis and Clinical Findings in Melasma

Dr. Ümit TÜRSEN^a

^aDermatoloji AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ümit TÜRSEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD,
Mersin, TÜRKİYE
drutursen@yahoo.com

ÖZET Melazma, epidermal melanosit hiperaktivitesi sonucu normal deri pigmentasyonunda değişikliklerle karakterize bir dermatozdur. Sonradan oluşan bu hiperpigmentasyon çoğunlukla ultraviyole ile ilişkilidir. Klinik olarak melazma açık-koyu kahverengi maküller şeklinde genellikle yüz, daha nadiren ise servikal, ön göğüs duvarı ve üst gövde bölgesinde oluşabilmektedir. Doğurgan yaş kadınlarda, ara deri fototiplerinde melazma daha sık gelişmektedir. Fizyopatogenik mekanizma tam olarak anlaşılmasına karşın, genetik ve hormonal faktörler, ilaç ve kozmetik kullanımı, endokrinopatiler ve güneşe maruziyetle ilişki saptanabilmektedir. Bu makalede ana yönleriyle melazma etyopatogenezi ve klinik bulguları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Melanozis; etioloji; tanı

ABSTRACT Melasma is a common dermatosis that involves changes in normal skin pigmentation, resulting from the hyperactivity of epidermal melanocytes. The consequent hyperpigmentation is mostly induced by ultraviolet radiation. Clinically, melasma is characterized by light to dark brown macules that usually occur on the face, although they can also affect the cervical and anterior thoracic regions and upper members. Fertile age women and those with intermediate skin phototypes are most likely to develop melasma. Most of its physiopathogenics is not yet fully understood, but there is a relation with genetic and hormonal factors, drugs and cosmetics use, endocrinopathies and sun exposure. In this article, we discuss the etiopathogenesis and clinical findings of melasma.

Key Words: Melanosis; etiology; diagnosis

Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2011;4(2):16-22

Melazma genetik olarak predispoze kadınlarda gebelik, oral kontraseptifler ile oluşabilen tablo olup, burun ve yanağın birlikte tutulduğu en sık sentrofasyal klinik tipinin görüldüğü bir pigmentasyon hastalığıdır. Melazmanın diğer klinik tiplerinden malar veya mandibuler formları da gözlenebilir.¹ Melazma adı Yunan dilinde kullanılan “melas”, yani siyah kelimesinden türetilmiştir. Kloazma ise aynı anlamda kullanılmasına karşın, Yunancada grimsi anlamında kullanılan “cloazein” kelimesinden türetilmiştir.² Melazma %80-90 oranında kadınlarda gözlenir ve olguların 1/3’ü idyopatik olarak tespit edilir. Doğum kontrol hapı kullananlarda %30 oranında melazma görülebilmektedir. En sık gözlenen hiperpigmentasyon nedenini melazma oluşturmaktadır. Melazmada aile hikayesi %50 oranında gözlenip, hastalığın etyopatogenezinde genetik fak-

törler de rol oynamaktadır. Melazmalı epidermiste melanosit sayısı ve aktivitesi artarken, dermiste melanofaj sayısı artmaktadır.³

EPİDEMİYOLOJİ

Her iki cinsiyeti ve tüm ırkları etkileyebilmesine karşın, orta deri tiplerinde ve Asya veya Hispanik kökenli tropikal bölgelerde yaşayanlarda daha sık oluşmaktadır. Doğurgan yaş erişkin kadınlarda sık görülebilmeye karşın menapoz sonrası da gelişebilmektedir. Başlangıç yaşı genellikle 30-55 yaş arası iken, melazmalıların %10 kadarı erkek cinsiyettedir. Hispanik kökenlilerde daha sık gözlenmesine rağmen, tam bir prevalansı tespit edilememiştir. Yaklaşık Meksikalı kadınların %66 kadarı gebelik dönemlerinde melazma geçirirken, bunların 1/3 kadarı ise daha sonraki yaşamlarında bu sorundan muzdarip olmaya devam etmektedir.^{2,3}

ETYOPATOGENEZ

Melazma etyolojisinde sayısız faktör suçlanmasına karşın, bunların tek birinin hastalığa yol açmadığı ve birden fazla faktörün aynı anda hastalığa yol açabileceği görüşü ön plandadır. Bu etyolojik faktörler arasında kalıtsal faktörler, UV-A, UV-B, ve görünür ışık maruziyeti, hormonlar, gebelik, otoimmün tiroid disfonksiyonu gibi endokrinopatiler, psikosomatik bozukluklar, hepatik disfonksiyon, sistemik hastalıklar, parazitozlar, kozmetikler, fotosensitize edici ilaçlar dışında, özellikle antiko-vülzanlardan hidantoin suçlanmaktadır. Genel olarak melazmanın genetik predispozisyonu olan bireylerde güneş ışığına maruziyet sonucu oluştuğu düşünülmektedir ki, bunu gösteren bulgu ise melazma lezyonlarının güneşe maruziyet boyunca veya hemen sonra meydana gelmesidir. Erkeklerde ise idyopatik olup hormonal faktörlerin rol oynamadığı düşünülmektedir.¹⁻³

PATOGENEZ

Melazmalıların melanositleri östrojen ve progesteron değişiklikleriyle, ultraviyoleye karşı aşırı duyarlıdır. Gebelikte östrojen ve progesteron artışları melanogenezi uyarabilmektedir. Melazma patogenezinde aşağıdaki değişiklikler olmaktadır;

1. Melanozom üretimi artar.
2. Bazal/suprabazal keratinositlere melanozom transferi artar.
3. Melanosit dendritlerinde dallanma artışı ve melanosit proliferasyonu oluşur.

Melazmada sitokinlerin de melanogenezi artırdığı gösterilmiş olup, özellikle LT-B₄, PG-D₂, PG-E₂, endotelin, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın da patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.⁴

Melazmada güneş ışığı, hormonlar, inflamasyon ve diğer bir takım faktörlerle genetik olarak belirlenmiş kişilerde melanositlerin lokal fenotipik pigmentasyon yapma mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Melazmadan etkilenen deride, normal deriye oranla epidermal tüm tabakalarda melanin ve melanozom miktarları artarken, melanosit sayısının artmadığı ve dermal elastosisin arttığı gösterilmiştir. Dermal pigmentasyonun ise normal deriyle karşılaştırıldığında artmadığı gösterilmiş ve bu bilginin Wood ışığı ile inceleme sonucu melazmanın epidermal, dermal ve kombine olarak sınıflanmasına tezat bir bulgu olduğu öne sürülmüştür.²

Son çalışmalarda insan derisindeki melanositler ve birçok pigmentasyon hastalığı üzerinde otokrin ve parakrin düzenlemede rol oynayan birçok peptit suçlanmaktadır. Bu peptitler arasında endotelin-1 (ET-1), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), ve membran bağımlı kök hücre faktörü (SCF) temel olarak öne çıkmaktadır. Büyüme ilişkili onkogen, melanosit ve keratinositler arasında ilişkiyi düzenlemekte birlikte, hepatosit büyüme faktörü ile eriyebilir kök hücre faktörleri ise fibroblast ve melanositler arası ilişkiyi kontrol etmektedir.⁵⁻⁷

Melanositlerde eksprese edilen spesifik reseptörlerden endotelin-B, kök hücre faktör ve c-KIT gibi reseptörlerin etkileşimleri de patogeneze suçlanmaktadır. İntrinsek olarak bu reseptörlerin fazla aktivasyonu veya baskılanması pigmentasyon değişiklikleriyle giden birçok epidermal hastalıkta melanositik fonksiyonlarında uyarıma yol açabilmektedir.^{8,9}

İmmunohistokimyasal bulgular, melazmalı derideki α -MSH immunreaktivitesinin hastalık patogenezi içinde gelen faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir. Güneşe maruz alanlar ile α -MSH immunreaktivitesinin artış mekanizması arası ilişki henüz tam aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte henüz bilinmeyen bir sinyalle MC1-R ekspresyonunda artış sonucu, α -MSH immunreaktivitesinin artışı arası ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Melazmalı etkilenen deri bölgelerindeki keratinositlerde α -MSH antijeni ekspresyonunun fazlalığı, α -MSH'in melazmalı derideki pigmentasyonda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Melazma lezyonlarındaki epidermal α -MSH ve MC1-R ekspresyonlarının sağlıklı perilezyonel deriyle karşılaştırılma çalışmalarına ihtiyaç olduğu ve bunun hastalığın fizyopatolojik yolağının anlaşılmasını sağlayabileceği aşikârdır. Üstelik melanositlerde α -MSH ve MC1-R ekspresyonlarının β -östrodiol artışına yol açabileceği de gösterilmiştir. Son çalışmalarda gösterilen melazmalı deride östrojen reseptörlerinde artışın, gerçekte melazma fizyopatolojisindeki öneminin olup olmadığının da araştırılması gerekmektedir.^{10,11}

DİĞER ETYOPATOGENEZDE SUÇLANAN FAKTÖRLER

Genel olarak melazma etyopatogenezi ultraviyole, cinsiyet hormonları ve genetik yapının hep birlikte suçlandığı gözlenmektedir. Son yapılan 324 melazmalı kadın hastanın bulunduğu bir çalışmada tetikleyiciler olarak gebelik, doğum kontrol hapları, aile öyküsü, melazma başlangıcından önce güneşe ışığına maruziyet ilişkisi varlığı tespit edilmiştir. Bu çalışma melazmanın daima gebelik veya doğum kontrol hapı kullanımıyla ilişkili olmadığını göstermiştir. Melazma başlangıç zamanının %40 olguda gebelik sonrası, %30 kadarında gebelik öncesi, ve %25 kadarının ise gebelik sırasında olduğu tespit edilmiştir. Çoğu hastada ultraviyole maruziyeti, aile öyküsü ve yaşın melazma gelişmesinde birlikte etkili olduğu bulunmuştur.¹²

Ultraviyole

Hem UVA, hem UVB hem de görünür ışık melazmayı tetiklerken, selektif olarak o bölgeleri de koyulaştırır. Ultraviyole melazmayı tetikleyen ve

agreve eden en önemli faktörlerden biridir. Melazmada ultraviyole maruziyeti boyunca keratinositlerin rolü düşünülmektedir ve ultraviyole maruziyeti keratinositlerden POMC derive α -MSH ile ACTH sentezini arttırmaktadır. Bu peptitler melanositlerin proliferasyonunu ve tirozinaz ile TRP-1 uyarımı sonucu melanin sentezinde artışa yol açabilmektedir.^{12,13} Bunu doğrulayan bulgu ise lezyonel melazmalı deride normal deriye oranla istatistiksel olarak daha fazla α -MSH ekspresyonu bulunmasıdır.¹⁰ Ayrıca son yapılan çalışmalarda dermiste melazma gelişiminde pigmenter değişikliklere ilave olarak dermal değişikliklerin olduğu da gözlenmiştir. Melazmalı dermal deri, perilezyonel normal deriye oranla baskın solar hasar bulguları göstermektedir. Lezyonel deride de solar elastoz varlığı gözlenmiştir. Melazmada gelişiminde fibroblast ve kan damarlarının rollerinin olabileceğinden de şüphelenilmektedir¹⁴. Melazmada c-kit ve fibroblastlardan köken alan büyüme faktörü ekspresyonu artışı gözlenmiştir. Fibroblast deri ve büyüme faktörleri kültüre melanositlerde melanogenez ve proliferasyonu uyaramaktadır.⁵ Bu yüzden ultraviyole birikimiyle uyarılan dermal inflamasyonla, fibroblast aktivasyonu ve sonuçta dermal melanogenez artışına yol açan büyüme faktörleri artışı ortaya çıkabilmektedir. Son zamanlarda klinik ve histolojik olarak melazmalı lezyonel deride vaskülarite artışı da gözlenmiştir. Kan damar sayısının melazmalı lezyonel deride epidermal pigmentasyonla pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Vasküler endotelial büyüme faktörü, ultraviyoleye maruz kalmış deride majör anjiyojenik faktör olup, melazmalı lezyonel deride normal deriye oranla artmaktadır. İnsan melanositlerinin fonksiyonel VEGF reseptörleri ekspresyonları gösterilmiştir. Lezyonel deride nitrik oksit ekspresyonları da artmış olup, bu bulgu melazmada vaskülarite artışı hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte melazma patogenezi de kutanöz kan damarlarının rolü kesin olarak anlaşılamamaktadır. Baskın vaskülaritenin ultraviyole hasarına bağlı basit bir epifenomen mi olduğu veya melazmanın majör melanogenetik faktörü mü olduğu konusu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.¹⁴⁻¹⁶

Genetik ve İrksal Faktörler

Melazmada irksal faktörler de rol alıp, hastalık Latin ırk, Ortadoğu ve Uzakdoğu bölgesinde sık olarak gözlenmektedir. Yüksek aktinik ışık maruziyeti hastalıkta önemli rol alıp, olgulara tropikal ülkelerde sık rastlanmaktadır. Genetik yatkınlık ailesel olguların varlığı yüzünden düşünülmektedir. İrksal faktörler özellikle Hispanik hastalarda sık görülmesi yüzünden düşünülmektedir². Sanchez ve ark yaptıkları çalışmada aile öyküsünün %20' den fazla olguda pozitif olduğunu ve olgularının tümünde güneş ışığına maruziyet ve kozmetik kullanımı sonrası aktivasyon olduğunu tanımlamıştır.¹

Endokrinopatiler

Melazmada tiroid disfonksiyonuna normalden 4 kat fazla sıklıkta rastlanmaktadır. Bu hastalarda hepatik disfonksiyona da sık rastlanabilir. Sacre ve ark ise idyopatik melazmalılarda yaptığı bir çalışmada tirotropin, prolaktin ve gonadotropin seviyeleri ile birlikte over ve tiroid fonksiyonlarının da melazmalı hastalarda normal olduğunu göstermişlerdir.^{2,17} Kliniğimizden yapılan bir çalışmada ise erkek melazma hastalarının tiroid ve seks hormonlarının normal olduğu tespit edilmiştir.¹⁸

İlaçlar

İlaçlar melazmaya neden olabilirken, ön kolda melazma postmenapozal östrojen replasmanı alan kadınlarda sık olarak oluşmaktadır. Fenitoin melazmaya sık yol açabilirken, isotretinoin ve spirinolakton da neden olabilmektedir.^{19,20}

Gebelik ve Hormonal Faktörler

Gebelikte ve doğum kontrol hapı kullanımıyla melazma oluşabilir. Menstrüasyonla melazmanın rengi koyulaşabilir. Gebelikte melazma oluşabilmesine karşın, anovulatuvar ilaçlarla indüklenen melazmalı olgularda hastalık ilaçların kesilmesiyle dahi gerilememekte ve ayrıca doğum kontrol hapı nedeniyle melazma gelişen hastaların %87'sinin daha önce gebelik öyküsü bulunabilmektedir. Melazma %10-15 oranında gebe kadınlarda oluşurken, doğum kontrol hapı kullananlarda da %10-25 oranında melazma gelişebilmektedir.^{20,21}

Endokrinolojik olarak melazmalı hastalarda ACTH, prolaktin, ve MSH disfonksiyonu görülebilmektedir. Melazmayla ilişkili olarak özellikle 3. trimestır gebelerde östrojen, progesteron ve MSH artışı gösterilmiştir. Bazı idyopatik melazmalılarda hafif derecede over disfonksiyonu olabilir. Hormonlardan LH ve FSH artışı, östrojen düzeyinde azalma saptanabilir. Hormon salgılayan over tümörleri melazmaya yol açabilir. Ancak melazmalılarda genel olarak net bir hormonal bozukluk saptanmaz. Postmenapozal kadınlarda östrojen tedavisinde bile melazma gelişmeyebilir. Melazmada 1/3 hasta idyopatik olup, altta bir neden saptanmaz. HIV hastalığının da melazmayı indükleyebileceği düşünülmektedir. Melazmalı hastalarda epidermal lezyonlarda östrojen- β ve progesteron reseptörleri ekspresyonlarının immunohistokimyasal incelemede arttığı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda ise kültüre insan melanositlerinin östrojen reseptörleri eksprese ettiği, östrodiolün ise insan melanositlerinde özellikle TRP-2 gibi melanogenetik enzim seviyelerini arttırdığı bilinmektedir. Bunlara ek olarak lezyonel deride melazmalı hastalarda östrojen reseptör seviyeleri artar. Bu yüzden, melazmalı hastalardaki melanositlerin kalıtsal olarak östrojen ve ihtimali olarak diğer seks hormonları artışına duyarlı olduğu veya ultraviyole ışığı gibi ek sinerjistik faktörlerle etkili olabileceği düşünülebilir.^{16,23,24}

Hep beraber düşünüldüğünde melazma gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerin kronik güneş hasarı boyunca melanositler, keratinosit, fibroblast ve belki de vaskülariteyle birlikte hücrel etkileşimler olup, bu etkileşimler sonucu melanositler uyarılıp epidermal hiperpigmentasyonun olduğu düşünülmektedir. Melanositleri değişik uyarılara duyarlı hastalarda, güneş ışığı ve/veya hormonal maruziyet sonrası melazma oluşabilir. Ayrıca uzun süreli güneşe maruziyet melanojenik faktörler üreten keratinosit, fibroblast veya endotelial hücreleri uyarabilmektedir. Bu kombine süreç sonucunda epidermal hiperpigmentasyonla birlikte melazma oluşmaktadır. Bazı hastalarda güçlü veya tekrarlayıcı uyarılar melanositik proliferasyon, hiperaktif melanosit ve/veya melanofajların oluşumuna yol açabilir.^{1,2,20}

KLİNİK

Melazma sık gözlenen akkiz hipermelanotik bir hastalık olup, simetrik koyu kahverengi sınırları keskin irregüler konturlu maküller şeklinde özellikle yüz, şakak ve daha nadiren ise burun, göz kapakları, çene ve üst ekstremitelerde gözlenmektedir. Melazma sınıflaması için tam bir görüş birliği olmamasına karşın, fasyal melazma için sentrofasyal paterni olarak tanımlanan alın, dudak, ağız, supralabyal alan ve çeneyi tutan varyant, ve zigomatik bölgeyi tutan malar varyant olarak 2 tipte tanımlanırken, bazı otörler mandibuler varyant olarak daha az gözlenen bir klinik tip de tanımlanmaktadır.^{25,26} Ponzio ve Cruz, bir çalışmada melazmaların %80 kadarının sentral, %20 kadarının ise periferal olduğunu gözlemişlerdir.²⁰ Türkiye'den Özdemir ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada gebelerde melazma gelişimi ile annede melazma varlığı ve cilt tipinin 3 olması ile anlamlı ilişki saptarken, yaş, gebelik öncesi vücut kitle indeksi ile gebelik sürecinde oluşan vücut kitle indeksi, gravite, parite, çocuk cinsiyeti ve kilosu ile anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Yüz dışı tutulumu sadece 1 gebede (%1) saptayıp, yüzde en sık olarak (%72.8) santrofasyal tip gelişimini gözlemişlerdir.²⁷

Melazma klinik olarak 3 tipte karşımıza çıkmaktadır;

1. Sentrofasyal tip: En sık gözlenen form olup %65 oranında oluşmaktadır. Yanak, alın, burun, çene ve üst dudakta lezyonlar oluşur.

2. Malar tip: Malar tip %20 oranında 2. sıklıkta gözlenen tiptir. Yanak ve burun yatay hattında lezyonlar oluşmaktadır.

3. Mandibuler tip: Mandibuler tip melazma %15 oranında gözlenir ve mandibula ramusunda 2 taraflı lezyonlar oluşmaktadır.

Beyaz ırkta sentrofasyal tip melazma sık gözlenirken, siyahlarda malar tip melazmaya daha sık rastlanmaktadır.^{1,2}

Histopatolojik olarak pigment depolanmasına göre ise melazma 4 gruba ayrılmaktadır;

1. Epidermal melazma: En sık gözlenen tiptir. Bazal ve supra bazal pigment depolanması gözlenirken, papiller dermiste az sayıda melanofaj bu-

lunmaktadır. Genellikle açık kahverengi renkte olup, Wood ışığı ile rengi belirginleşerek renk kontrastı oluşturan tiptir. Epidermal tip depigmente edici ajanlara karşı duyarlıdır.

2. Dermal melazma: Histopatolojisinde yüzeysel ve derin dermiste, damar çevresinde dermal melanofajlar gözlenir. Wood ışığı ile sınırları netleşmez ve belirsiz gözlenir. Kızıl ötesi ışınlarla sınırları netleşebilir. Epidermal pigmentasyon hafif olup tedaviye dirençlidir. Dermal pigmentin epidermisten köken alıp almadığı konusu tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

3. Mikst tip: Bulgular karışık olarak görülür. Açık kahverenginde olup, Wood ışığı ile bazı bölgeler belirginleşir. Hem dermis hem de epidermiste pigment depolanır.

4. İndetermine tip: Wood ışığı ile incelenmesi faydasızdır. Zencilerde ve deri tipi 4 olanlarda gözlenen tiptir. Klinik olarak kategorize edilemez.^{1,3,20}

TANI

Dermatolojik tanı klinik muayene ile kolaydır ve tipik olarak kronik sık tekrarlayan ve önceki tedavilere oldukça dirençli olan lezyonlarla tanı konabilmektedir. Wood ışığı ile inceleme faydalıdır. Epidermal melazmada normal deri ile hastalıklı deri arası pigment artışı gözlenirken, dermal tip melazmalarda bu kontrast gözlenmez. Ayrıca çok koyu tenli kişilerde de Wood ışığı muayene bulgusu saptanamayabilmektedir. Ultraviyole kamerasıyla inceleme de faydalı olup, ultraviyole filtresi içeren özel bir kamera sistemidir. Derideki pigment değişiklikleri ve melazmayı tanımlandırabilir. İn vivo reflektans konfokal mikroskopi pigmenter hastalıkların tanısında kullanılan yeni bir cihazdır. Reflektans konfokal mikroskopiyle melazma muayenesinde melazmalı lezyonel deride epidermal pigmentasyon varlığı gözlenmektedir. İlave olarak reflektans konfokal mikroskopi bazı olgularda aktive melanositlerin varlığını da gösterebilmektedir. Ayrıca bu inceleme ile melanofaj artışı da saptanabilmektedir. İlginç olarak reflektans konfokal mikroskopi ile melanofajların topoğrafik dağılımlarının bir melazmalı bölgeden diğerine göre değişik olabileceğini gösterebilmektedir.²⁸⁻³⁰

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik incelemede epidermal tipte bazal ve suprabazal tabakalarda melanin artışı ve bazal hücrelerde vakuoler dejenerasyon gözlenirken, dermal tipte ise yüzeysel ve orta dermiste perivas-küler melanin yüklü makrofajlar gözlenebilir. Lezyonel derinin histopatolojik incelemesinde epidermiste melanin depolanmasında artış gözle-nirken, bunu yanı sıra melanositlerin etkilenen deri bölgelerinde daha geniş, dendritlerinin daha belirgin olup, daha fazla melanozom içerdiği göz-lenmektedir ve bu durum melazmada melanosit-lerin hiperfonksiyonel olduğunu düşündürmek-tedir. Lezyonal deride melanositlerin artıp artma-dığı konusu ise tartışmalıdır. Melanosit immün-boyaması NKI/beteb ile artış gözlenmesine karşın, Mel-5 boyaması ile doğrulama yapılamamıştır. Lezyonel derinin MITF boyaması ile de genel ola-rak melanosit artışı gözlenememiş iken, sadece ba-zı olgularda lezyonel deride melanosit artışı bulunmuştur.^{31,32}

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda melazma gibi yüzde kahverengi leke oluşumuna yol açan tablolardan lentigolar, efelid, postinflamatuar hiperpigmentasyon, ilaçlara bağlı hiperpigmentasyon, Riehl melanozu, hipertiroidi, Ota nevüs, Becker melanozisi, nevüs spilus, ailesel periorbital hiperpigmentasyon ve Cafe-au-lait ma-küllerinin düşünülmesi gereklidir.²⁵

PROGNOZ

Melazma kendiliğinden iyileşmeyip kalıcı seyreder ve sık nükseder. Nadiren UV teması kesilince geri-leyebilir. Doğum kontrol hapı kesilse bile devam edebilir. Gebelikte ise 1. yıl sonunda azalmasına karşın genellikle tekrarlar. Koyu tenlilerde tedavi-si problemlidir. Gebe, lohusa ve doğum kontrol hapı kullananlarda tedavi önerilmemektedir.²⁶ Ge-

nellikle melazma dermatoloji uzmanları arasında sık gözlenen benign pigmentasyon hastalığı olarak gözlenmesine karşın, kozmetik kaygı nedeniyle emosyonel ve psikolojik etki yaratarak sosyal ha-yatta kısıtılığa ve intihara bile yol açabilme eğili-mi yaratabilmektedir. Bu yüzden dermatologların hastaları bu açıdan dikkatli takibi önerilmektedir. Balkrishnan ve ark., 2003 yılında melazmalı kadın-larda yaşam kalitesi üzerine yaptığı bir çalışmada, melazmanın sosyal yaşam ve emosyonel durumu etkileyebildiğini göstermiştir.^{33,34}

SONUÇ

Melazma genel popülasyonda sık gözlenen, hasta-ların yaşam kalitesi üzerine önemli etkisi olabilen, tedavi geliştirilebilmesi için klinik ve farmakotik çalışmaların gerektiği bir hastalıktır. Lokalize pig-mentasyon hastalıklarında seksüel steroidlerin ro-lünün anlaşılabilmesi için, sağlıklı ve etkilenmiş alanlarda epidermal melanositler üzerindeki östro-jen reseptörlerinin araştırılması gerekmektedir. Güneşe maruz kalan alanlarda pigmentasyonun gözlenmesini MC1-R alelik varyantlarının ekspre-se edilmesi açıklayabilmektedir. Sağlıklı ve hasta-lıklı deriden alınan keratinosit ve melanosit kültür-lerinin, gen ekspresyonu temelindeki farklı fenoti-pik davranışlarının incelenmesi gerekmektedir. Melazma lezyonlarındaki α -MSH'ın MC1-R reseptörleriyle yarışan AGOUT proteinleri üzerinde kli-nik çalışmalar, hastalıktan sorumlu MSH/MC1-R sisteminin fizyopatolojisini aydınlatabilecektir. Sağlıklı ve etkilenmiş derideki melanogenetik sitokin ekspresyonlarını uyaran tetikleyici faktör-lerin araştırılması melazma oluşumunu açığa çık-a-rabilecektir. Sonuç olarak popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmalar veya melazmalı hamile kadınlar, post-menapozal kadın veya erkekler gibi subgruplarla yapılan çalışmalar melazmanın doğal öyküsü ve fizyopatolojisi üzerine katkı sağlayabi-lecektir.¹⁻³

KAYNAKLAR

1. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004;8(2):97-102.
2. Young Kang H, Ortonne JP. Melasma update. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(2):110-3.
3. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28(2):77-85.
4. Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: insights and perspectives. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18(2):124-9.
5. Hattori H, Kawashima M, Ichikawa Y, Imokawa G. The epidermal stem cell factor is overexpressed in lentigo senilis: implication for the mechanism of hyperpigmentation. *J Invest Dermatol* 2004;122(5):1256-65.
6. Mizoguchi M, Murakami F, Ito M, Asano M, Baba T, Kawa Y, et al. Clinical, pathological, and etiologic aspects of acquired dermal melanocytosis. *Pigment Cell Res*. 1997;10(3):176-83.
7. Imokawa G, Yada Y, Kimura M, Morisaki N. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is an intrinsic keratinocyte-derived growth factor for human melanocytes in UVA-induced melanosis. *Biochem J* 1996;313 (Pt 2):625-31.
8. Teraki E, Tajima S, Manaka I, Kawashima M, Miyagishi M, Imokawa G. Role of endothelin-1 in hyperpigmentation in seborrheic keratosis. *Br J Dermatol* 1996;135(6):918-23.
9. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1094-9.
10. Miot LD, Miot HA, Poletini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic Changes and the Expression of Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone and Melanocortin-1 Receptor in Melasma Lesions: A Comparative Study. *Am J Dermatopathol* 2010;9:1-10.
11. Nocetto C, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimone TN. Evidence that the effect of melanocortins on female sexual behavior in preoptic area is mediated by the MC3 receptor; Participation of nitric oxide. *Behav Brain Res* 2004;153(2):537-41.
12. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(11):1254-62.
13. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tucakar N, Herman R, et al. Chloasma--the mask of pregnancy. *Coll Antropol* 2008;32(2):139-41.
14. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002;146(2):228-37.
15. Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2002;15(6):433-9.
16. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol* 2008;7:463-5.
17. Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2001;24(8):628-38.
18. Yazıcı AC, Baz K, İkizoğlu G, Üzümlü H, Demirseren D, Tamer L, et al. [THE role of sex and thyroid hormones in the etiopathogenesis of melasma in men]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(3):240-4.
19. Burkhart CG. Chloasma in a man due to oral hormone replacement. *Skinmed* 2006;5(1):46-7
20. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol* 2009;84(6):623-35.
21. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tucakar N, Herman R, et al. Chloasma--the mask of pregnancy. *Coll Antropol* 2008;32 (2):139-41.
22. Hexsel D, Rodrigues TC, Dal'Forno T, Zechmeister-Prado D, Lima MM. Melasma and pregnancy in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(3):367-8.
23. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 1996;9(4):204-12ç
24. Furuya R, Yoshida Y, Moro O, Tsunenaga M, Aoki H, Kishimoto J, et al. Immunohistochemical survey of the distribution of epidermal melanoblasts and melanocytes during the development of UVB-induced pigmented spots. *J Dermatol Sci* 2009;55(2):99-107.
25. Baba M, Yücel A, Denli G, Karakaş M, Memişoğlu HR. [Diagnostic approach for the brown spots on the face]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2001;11(1):56-60.
26. Anadolu R, Çalıkoğlu E, Türsen Ü, Gürgey E. Melazma tedavisinde topik %20 azelaik asit-%0.25 tretinoin kombinasyonu, %20 azelaik asit, %0.25 tretinoin, %4 hidrokinon ve spf15 güneşten koruyucu uygulamalarının etkinliğinin karşılaştırılması. *Turkderm* 1999; 33 (1):25-8.
27. Özdemir S, Özdemir M. Gebelikte Melazma. *Turkderm* 2006;40 (3):98-100.
28. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol* 2010;19(8):228-33.
29. Kang HY, Bahadoran P, Ortonne JP. Reflectance confocal microscopy for pigmentary disorders. *Exp Dermatol* 2010;19(3):233-9.
30. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg* 2009;35(8):1244-50.
31. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol* 2005;27(2):96-101.
32. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;23:1-10.
33. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol* 2003;149(3):572-7.
34. Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T, McMichael AJ, Feldman SR, Balkrishnan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. *J Dermatolog Treat* 2007;18(1):5-9.