

# Melazmada Güncel Tedavi Yaklaşımları

## Current Treatment Approaches for Melasma

Özlem Su KÜÇÜK 

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Melazma özellikle Asyalılarda ve Hispaniklerde görülen yaygın edinsel pigmenter bir hastalıktır. Yüzün güneşe maruz kalan yanaklar, alın, çene ve burun gibi bölgelerinde gri-kahverengi yamalarla karakterizedir. Hastalar üzerinde psikolojik bir etki yaratır ve yaşam kalitesini düşürebilir. Hem doktor hem de hasta açısından tedavisi uzun süredir hayal kırıklığına neden olan bir durumdur. Aralıksız sıkı bir güneşten korunma ve diğer tetikleyicilerden kaçınma esastır. Hidrokinon(HK) topikal monoterapi en sık kullanılan ajandır. Topikal üçlü kombinasyon formül tedavide halen altın standarttır. Kimyasal peeling ve lazerlerin postinflamatuar pigmentasyona yol açma riskleri yüksektir. Oral traneksamik asit (TA) konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren olgularda düşünülebilir, ancak bu ajan için etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarına gerek vardır. Melazma patogenezinde dermal değişikliklerin ve vaskülarizasyonun öneminin anlaşılması yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Melazma, edinsel pigmenter hastalık, güncel, tedavi yaklaşımları

### ABSTRACT

Melasma is a common acquired pigmentary disorder and is particularly seen among Asians and Hispanics. It is characterized by greyish-brown patches in areas of the face exposed to the sun, such as the forehead, cheeks, lips, and nose. Melasma has a psychological effect on affected patients and can reduce their quality of life. Since long, it has been a frustrating condition in terms of treatment for both dermatologists and patients. Continuous strict sun protection and avoiding other triggers are essential. Hydroquinone is the most commonly used agent in topical monotherapy. A topical triple-combination formula is still the gold standard for treating melasma. Chemical peels and lasers lead to a high risk of post-inflammatory pigmentation. Oral tranexamic acid may be considered for those who fail or who only partially respond to conventional therapy; however, further studies are required to fully elucidate the efficacy and safety of this agent. Understanding dermal changes and the importance of vascularization in the pathogenesis of melasma will result in the development of new treatment options.

**Keywords:** Melasma, acquired pigmentary disorder, current, treatment approaches

### Giriş

Melazma deride pigmentasyona neden olan en sık durumdur. Bazen kloazma veya gebelik maskesi olarak da adlandırılmaktadır. En sık güneşe maruz kalan yanaklar, alın, çene gibi yüz bölgelerinde edinsel olarak ortaya çıkar. Simetrik ve birbiriyle birleşen grimsi-kahverengi yamalarla karakterizedir. Bazen büyük emosyonel sorunlara neden olabilen kozmetik bir problem olarak karşımıza çıkar. Mevcut tedavilerin çoğunun sağladığı depigmentasyon geçicidir ve genellikle nüksler siktir. Bununla birlikte yarar sağlayan çeşitli tedavi yöntemleri vardır (1-3).

### Klinik ve Araştırma Etkileri

#### Tanım ve epidemiyoloji

Melazma, Grekçeden köken alan bir kelime olup *melas* siyah anlamına gelir. Yüzde ve nadiren boyun ve ön kollarda iyi sınırlı, kahverengi bazen grimsi-kahverengi yamalarla karakterize sık görülen bir hipermelanozistir. Kronik ve yaşam

Cite this article as: Küçük ÖS. Current Treatment Approaches for Melasma. Bezmialem Science 2018; 6: 54-62.

This study was presented at the "XXII. A Lütüfî Tat Sempoium, 18-22 November 2015, Ankara, Turkey".  
Bu çalışma, "XXII. A Lütüfî Tat Sempozyumu, 18-22 Kasım 2015, Ankara, Türkiye" sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Özlem Su KÜÇÜK, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: ozlemsukucuk2@yahoo.com.tr

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 01.06.2016  
Kabul Tarihi / Accepted: 13.02.2017

kalitesini olumsuz olarak etkileyen nükslerle seyreden bir durumdur. Tüm ırklarda görülmekle birlikte Latin Amerikalı, Asyalı, Afrikalı veya Ortadoğulu koyu derili kişilerde çok daha siktir (1, 2). Prevalansı Güney Amerika'daki Hispaniklerde %9 – Güneydoğu Asyalılarda %40 olmak üzere coğrafi değişiklikler göstermektedir (3). Melazma Hintilerde en sık görülen pigmentasyon bozukluğu olarak bildirilirken, siyah derililerde üçüncü en sık görülen pigmenter hastalık olarak rapor edilmiştir (4). Asıl olarak kadınlarda görülür. Öyle ki olguların %90'ı kadındır (1).

### Etyopatoneenez

Patogenez kesin olarak bilinmemekle birlikte biyolojik olarak aktif melanositlerin başlattığı bir durum olarak kabul edilir (5). Etyopatoneenezde rol oynadığı kabul edilen en önemli faktörler; genetik etkiler, ultraviyole (UV) ışığı ile temas ve kadın seks hormonlarıdır (1, 2). Diğer olası faktörler ise tiroid disfonksiyonları, kozmetikler, fototoksik ve anti epileptik ilaçlar, ovaryan , hepatik disfonksiyonlar ve nutrisyonel eksikliklerdir (1). UV, melanositler üzerine direkt etki ederek melazma gelişiminde temel tetikleyici ve şiddetlendirici bir faktör olarak rol oynar (1, 2, 6). Yapılan çalışmalarda genetik yatkınlığın melazma gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (7, 8). Melazmanın gebelikle, oral kontraseptif kullanımı ve östrojen replasman tedavisiyle ilişkili olarak görülme sıklığının artması nedeniyle doğal ve sentetik östrojen ve progesteronlar etyopatoneenezde suçlanmaktadır. Melanositler östrojen reseptörü içerdiklerinden, melazmalı hastaların melanositleri östrojenlerin ve olasılıkla diğer seks steroidlerinin uyarıcı etkilerine doğal olarak çok daha duyarlıdır (1). Melazma lezyonlarının histopatolojik değerlendirmelerinde artmış pigmentasyona ek olarak perilezyonel deride çok daha fazla elastozis ve vaskülarizasyon gösterilmiştir (1, 2, 9, 10). Bu bölgelerde melanosit sayısında artış saptanmamış, fakat melanositlerin daha büyük olduğu görülmüş ve oldukça belirgin dentritlerle birlikte bu melanositler daha yoğun boyanmışlardır. Melanogenesisinde artış saptanmıştır (1). Melazma lezyonlarında etraftaki sağlıklı deriye oranla vaskülarizasyonun arttığı konfokal mikroskopla da doğrulanmıştır (11). Son çalışmalar melazma patogenezinde kök hücre faktörü ve vasküler, dermal ve nöral komponentlerin rolüne dikkat çekmektedir (1, 2, 12, 13).

### Klinik bulgular

Melazma iyi sınırlı, düzensiz kenarlı açık- koyu kahverengi veya kahverengi –gri hiperpigmente yamalarla karakterizedir. Hiperpigmente yamaların sayısı tek bir lezyondan çok sayıda lezyona kadar değişebilir. Yamalar genellikle alın, yanaklar, burun dorsumu, üst dudak, çene bazen boyun V'si ve ön kollarında simetrik olarak lokalize olurlar. Ekstra-fasial melazma postmenapozal kadınlarda çok daha siktir. Lezyonların dağılımına göre üç farklı paternde görülebilir (1, 2).

**1. Senrofasial patern:** Bu patern en sık görülen paternidir. Alın, yanaklar, üst dudak, burun ve çene etkilenir.

**2. Malar patern:** Bu patern yanakları ve burnu etkiler.

**3. Mandibular patern:** Bu patern mandibula çıkıntısını etkiler.

Derinin Wood ışığı ile muayenesine göre pigment lokalizasyonu temel alınarak melazma 4 tipe ayrılır; epidermal, dermal, mikst ve belirlenemeyen tip.

**Epidermal tip:** Açık kahverengi renkte ve Wood ışığı altında artan pigmentasyondur.

Histolojik olarak bazal, suprabazal ve stratum korneumda melanin artışı ile karakterizedir.

**Dermal tip:** Kurşuni veya mavimsi-gri renkte ve Wood ışığı altında pigmentasyonda değişiklik olmayan tiptir. Histolojik olarak melanofajların çoğu yüzeysel ve derin dermistedir.

**Miks tip:** Koyu kahverengidir. Wood ışığı altında bazı bölgelerde pigmentasyonda artış görülürken bazı bölgelerde görülmez. Melanin epidermiste artmıştır .Dermal melanofajlar çok sayıdadır.

**Belirlenemeyen tip:** Koyu kahverengi derisi olan veya fototipi VI olan kişilerde Wood ışığı herhangi bir yarar sağlamaz. Dolayısıyla melazmanın tipi belirlenemez.

Melazma alan şiddet indeksi (MASI) skoru melazmanın şiddetini değerlendirmek için sık kullanılan bir yöntemdir. Daha çok klinik çalışmalarda melazmalı hastaları değerlendirmek için kullanılır. MASI (0-48) skorunu hesaplamak için 3 faktör sübjektif olarak değerlendirilir (1, 2, 6).

- Alan tutulumu (A)
- Renk koyuluğu (D)
- Renk homojenitesi (H)

A alın(f) %30, sağ malar bölge (rm) %30, sol malar bölge (lm) %30 ve çene (c) bölgesi %10 olmak üzere 4 bölge için hesaplanır. Bu dört bölgenin herbiri için tutulum alanı 0-6 arasında değişen sayısal değer ile ifade edilir (0=tutulum yok; 1=<%10;2 = %10-29;3=%30-49;4=%50-69;5=70-%89; 6=%90-100). D ve H 0 - 4 arasında değişen skala ile belirtilir (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3=belirgin; 4=çok şiddetli). MASI hesaplanırken koyuluk ve renk homojenitesinin derecesi toplanıp yüzdeki her bir bölgenin tutulum alanını ile çarpılır (2, 6).

**MASI total skoru** = 0.3 A(f) D(f) H(f)+0.3 A(lm) D(lm) H(lm)+0.3 A(rm) D(rm) H(rm)+0.1 A(c) D(c) H(c)

Hesaplama kişisel farklılıklar problem yaratabileceğinden son zamanlarda modifiye MASI m(MASI) geliştirilmiştir, mMASI'de homojenite bileşeni hesaplanmaz. Bu skorun hesaplanması klinisyen için daha pratiktir. mMASI skoru 0-24 arasındadır (2).

**mMASI total skoru** = 0.3A(f) D(f)+0.3A(lm) D(lm)+0.3 A(rm) D(rm)+0.1 A(c) D(c).

## Tanı

Melazmanın tanısı klinik olarak konur. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, aile öyküsü, güneş ışığı ile temas gibi medikal öykü tanıda ek olarak yarar sağlar (1).

## Ayırıcı tanı

Melazmanın ayırıcı tanısı post-inflamatuvar pigmentasyon, pigmente kozmetik dermatit, hipertiroidizm, aktinik liken planus, HIV ilişkili pigmentasyon, ilaca bağlı fasiyal pigmentasyon, Civatte poikilodermisi ile yapılmalıdır. Öykü (post-inflamatuvar pigmentasyon, kozmetik dermatiti ve ilaca bağlı pigmentasyon için), klinik bulgular (kozmetik dermatiti, aktinik liken planus, ilaca bağlı pigmentasyon ve Civatte poikilodermisi için) laboratuvar incelemeler (tiroid fonksiyon testleri, HIV serolojisi; hipertiroidizm ve HIV ilişkili pigmentasyon için) yama testleri (kozmetik dermatiti için) ve histopatoloji taniya varmada yarar sağlar (2).

## Tedavi

Tedavi 4 ana mekanizmayı hedeflemelidir (1).

1. Melanositlerin aktivitesinin baskılanması (güneş ışığından korunmak ve tetikleyici faktörlerden kaçınmak)
2. Melanın sentezinin baskılanması (renk açıcı ajanlar)
3. Melanın ortadan kaldırılması (kimyasal peeling)
4. Melanın granüllerinin dağıtılması (lazerler)

Tedavi klinik alt tip ve şiddete göre şekillendirilmelidir (1).

**1. Melanositlerin aktivitesinin baskılanması:** Güneş ışığı kaçınılması gerekli en önemli risk faktörlerinden biridir. Melazmada melanositler UVA, UVB ve aynı zamanda görünür ışık (VL) ile kolayca uyarılır. Geniş spektrumlu güneş koruyucular hem tedavi sırasında hem de sonrasında uygulanmalıdır. Güneşten korunmak için; gölgede kalmaya çalışmak ve özellikle 10-15 saatleri arasında güneşten kaçınmak, uzun kollu tişört ve geniş kenarlı şapka gibi güneşten koruyan kıyafetler

giymek, güneş koruma faktörü (SGF) en az 30 olan geniş spektrumlu ve titanyum dioksit gibi fiziksel koruyucu içeren kombine bir güneş koruyucu kullanmak ve gün içinde tekrarlamak gerekmektedir. Geniş spektrumlu güneş koruyucu kullanımı iki nedenden dolayı önemlidir. Çoğu çalışmada VL ve UV ışığının tüm deri tiplerinde deride pigment değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (1, 2). Geniş spektrumlu güneş koruyucular hidrokinonun etkinliğini artırır. Başka bir çalışmada UVA-1 ve görünür ışığın deri tipi IV- VI olan kişilerde, pigmentasyonu uyardığı ve bu uyarılan pigmentasyonun daha koyu ve kalıcı olduğu gösterilmiştir (14). Titanyum dioksit veya çinko oksit gibi opak güneş koruyucular (özellikle de demir oksit gibi pigment absorbe eden bir ajanın güneş koruyucuya eklenmesi) VL'a karşı korunmada kimyasal güneş koruyuculardan çok daha etkilidir. Zor olguların tedavisinde; özellikle demir oksit içeren opak güneş koruyucular akla gelmelidir. Yapay UV ışığından kaçınılması önerilmelidir. Güneşten korunma konusunda katı olunması D vitamini düzeyi ile ilgili kaygı uyandırabilmektedir. Net bir görüş olmamakla beraber hastanın bazal D vitamini düzeyinin bakılması ve desteğinin yapılması akılcı bir yaklaşım gibi gözükmektedir. Ancak bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (2).

**2. Melanın sentezinin baskılanması (renk açıcı ajanlar):** Melanın üretiminde hız sınırlayan basamak, tirozinin L-tirozinaz ile L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA)'e dönüşüm basamağıdır. Melazmanın topikal tedavisinde ana hedef L-DOPA'dır. Bu nedenle bu ajanların çoğu tirozinaz inhibitörleridir. Melanın yapımı tirozinden başlar. Melanozomlar içindeki tirozinaz enzimi sayesinde önce dopakinon, sonra da melanın oluşur. Melanın ile yüklü olan melanozomlar, melanositlerin dentritleri boyunca hareket ederek, keratinositler içine alınırlar. Böylece keratinositler renklenir. Renk açıcı ajanlar 3 bölüme ayrılır (Tablo 1) (1).

1. Fenolik bileşikler
2. Fenolik olmayan bileşikler
3. Kombinasyon formülleri

**Tablo 1.** Renk açıcı ajanlar

Renk	Açıcı	Ajanlar
Fenolik Bileşikler	Fenolik Olmayan Bileşikler	Kombinasyon Formülleri
Hidrokinon	Azeleik asit	Kligman'ın Formülü
4-izopropilkatekol	Retinoidler	Modifiye Kligman Formülü
4-hidroksiyanisol	L-askorbik asit	Triple Krem
Kojik asit	Tiyositik Asit	
N-asetil-glikozamin	N-asetilsistein	
4-metoksifenol	Licorice	
N-asetil-4-S-sistemilfenol	Kortikosteroidler	
	4-n-bütilesorsinol	
	Niasinamid	
	Arbutin	

## Fenolik bileşikler

**Hidrokinon (HK):** Tirozinaz inhibitörü olan hidroksifenolik bileşiktir. En eski ve en sık kullanılan renk açıcı ajandır. Melazma tedavisinde altın standarttır. Melanositlerin RNA ve DNA sentezini engeller, melanozomları parçalar, melanosit nekrozuna neden olur. Kolayca okside olur ve potensini kaybeder. Bu nedenle %0,1 sodyum bisülfat ve %0,1 askorbik asidin antioksidan olarak formülasyonda kullanılması gerekir. HK'nin renk açıcı etkisi uygulamadan birkaç hafta ile birkaç ay sonrası beklenebilir. Kontrollü kullanılıp takip edildiğinde yan etkiler minimaldir. Kısa dönem yan etkileri doza ve süreye bağlıdır. İritasyon, eritem, iğnelenme, iritan veya alerjik kontakt dermatit görülebilir. Tedavi edilen bölgelerde geçici halo şeklindeki hipokromi ortaya çıkabilir. Pratikte genellikle tretinoin, glikolik asit ve güneş koruyucu gibi ajanların hidrokinona eklenmesi aşırı iritasyondan sorumludur. Orta ve uzun dönem yan etkileri; milia oluşumu, paradoksal postinflamatuar hiperpigmentasyon (PIH), eksojen okronozis (özellikle koyu fototiplerde). Yüksek konsantrasyonlu HK formül uygulamalarından sonra "leukoderma en confetti" adı verilen persistan hipopigmentasyon görülebilir. Eksojen okronozis, tedavi edilen melazma alanlarında mavi-siyah pigmentasyon şeklinde görülen, histolojik olarak dermiste muz biçimli depozitlerle karakterize nadir bir tablodur. Esasen koyu derililerde, yüksek konsantrasyonlu hidrokinozun uzun süreli uygulanmasından sonra, özellikle rezorsinolle birlikte kullanımı sonrası görülür. Kısa süreli, düşük konsantrasyonda (%2) uygulanması sonrası farklı ırklarda nadir de olsa bildirilmiştir. Son dekatta hidrokinozun güvenliği ile ilgili bazı endişeler ortaya çıkmıştır. Dünyada pek çok ülkede %2 HK formüllerinin elden satışı yasaklanmıştır, ancak reçeteyle satılabilir (1, 2).

**Kojik asid:** Açılımı; 5-hidroksi-4-piran 4-1-2 metil'dir. Fungal bir metabolittir (*Aspergillus oryzae* ve *Penicillium spp.*). Tirozinazın kotekolaz aktivitesini engeller ve potent bir antioksidandır; %2-%4 tek başına ya da tretinoin, hidrokinon ve/veya kortikosteroid ile kombinasyon şeklinde kullanılır. Tek başına %2 hidrokinozdan daha az etkilidir. Ancak %10 glikolik asit ve %2 hidrokinon kombinasyonu ile sinerjistik etki gösterir (1).

### Fenolik olmayan bileşikler (1)

- Azelaik asit
- Topikal retinoidler
- L-askorbik asid (vitamin C, ASA)
- Arbutin
- *Licorice extract*
- Dioik asit
- Metimazol
- N-asetilsistein
- Niasinamid
- Flutamid

**Azelaik asit (AzA):** *Pityrosporum ovale* 'den üretilmiştir. Zayıf, reversibl, yarışmalı bir tirozinaz inhibitörüdür. Aynı za-

manda DNA sentezini ve mitokondriyal oksidoredüksiyonu etkiler. Normal melanositler üzerine etki göstermez, anormal melanositler üzerinde antiproliferatif ve sitotoksik etkisi vardır. Antiinflamatuar, antibakteriyel ve antioksidan etki gösterir (1). Deri tipi IV-VI olan epidermal melazmalı hastalarda yapılan randomize, çift kör, taşıyıcı karşılaştırmalı çok merkezli bir çalışmada %20'lik azelaik asid kullanan grupta anlamlı iyileşme görülmüştür (15). Bir çalışmada da %20'lik AzA %2'lik HK'ya üstün bulunmuştur (16). Bir başka çalışmada ise %20 AzA, %4 HK kadar etkili bulunmuştur (17). Son bir çalışmada %20 AzA, %4 HK ile 2 aylık tedavi süresince karşılaştırıldığında hidrokinoza göre anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmada objektif ölçülerle değerlendirme yapılmamıştır ve 2 aydan sonra klinik izlem eksiktir (18). Topikal tretinoin (%0,05) ve glikolik asit (%10-20) kombinasyonu ile etkinliğin arttığı görülür (1). AzA %10-20 konsantrasyonda günde 2 kez kullanıldığında yan etkiler minimaldir. En sık bildirilen yan etkiler eritem, yanma, skuam ve pruritusdur (2).

**Topikal retinoidler:** Topikal retinoidlerin melazma tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır (19).

Keratinositler, melanozomlar ve melanin sentezi üzerinde etkileri mevcuttur. Tirozinaz transkripsiyonunu inhibe eder. Hücre *turnover*'ını artırır. Bu şekilde epidermoposis yoluyla hızlı pigment kaybına neden olur (2).

- **Tretinoin;** %0,05-%0,1 konsantrasyonda genellikle gece uygulanır. Monoterapide etkili olmasına rağmen hidrokinoz veya kombinasyon tedavileri kadar etkili değildir; 20-40 haftalık bir tedavi periyodunu gerektirir. En sık görülen yan etkiler; yanma hissi, eritem, skuam gibi iritasyona bağlı yan etkilerdir. Yan etki görülme oranı %67-88'dir. Retinoid dermatiti özellikle koyu derili kişilerde postinflamatuar hiperpigmentasyona yol açar (1).
- **Adapalen;** %0,1 konsantrasyonda uygulanır. Diğer retinoidlerden daha az yan etkiye sebep olan sentetik bir retinoiddir. Epidermal melazma tedavisinde monoterapide etkili ve güvenlidir (20).

**L-askorbik asid (vitamin C, ASA):** Melanin oluşumunu engeller. Bakır iyonlarını bağlayabilme özelliği ile etkilidir (2). Genellikle %5-10 konsantrasyonda HK gibi diğer depigmentasyon yapan ajanlarla birlikte formüle edilir. Antioksidan, antiinflamatuar etkileri ve fotoprotektif özelliği mevcut (1). Yüksek oranda stabilitesi olmadığı ve hızla okside olduğu için monoterapide etkisiz kalan bir ajandır. Etkinlik artışı soya veya *licorice* ekstratlarıyla sağlanabilir. İyi bir yardımcı tedavi ajanı olup HK 'nu tolere edemeyen hastalarda birlikte kullanıldığında deri iritasyonunu azaltır (2). İyontoferez, C vitamini deriye girişini artırdığı için birlikte kullanılabilir (1, 2).

**Arbutin/deoksiarbutin:** Yaban mersini ve Amerikan üzümünde bulunan bir hidrokinoz derivativesidir; %3 arbutin deride açılma sağlayabilir fakat yüksek konsantrasyonlarda hi-

perpigmentasyona yol açar (21). Bu ajan çoğu reçetesiz satılan renk açıcı kremlerin içeriğinde yer almaktadır.

**Licorice ekstresi:** Aktif içerikleri; *liquiritin ve isoliquiritin*'dir. Tirozinazı inhibe eder ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Yirmi kadın hasta günde 2 kez *liquiritin* kremle taşıyıcı karşılaştırmalı bir çalışmada 4 haftanın üzerinde tedavi edilmiş ve *liquiritin* taşıyıcıya göre üstün bulunmuştur (22). Elden satılan birkaç renk açıcı kremin içeriğinde mevcut olup etkinliğine dair yeterli klinik kanıt yoktur.

**Rucinol (%0,3) serum:** Bir fenol dervesidir. Prospektif, çift kör, randomize, taşıyıcı kontrollü bir çalışmada 12 hafta sonra pigmentasyon skorunda anlamlı azalma bulunmuştur (23).

**Dioik asit:** Doksan altı Meksikalı kadının, günde 2 kez, 12 hafta süreyle tedavi edildiği bir çalışmada etkili bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Hidrokinonla (%2) arasında yan etki ve etkinlik açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Tedavi edilen hastaların %30'unda akne gelişmiştir (2).

**Metimazol:** Epidermal melazmalı 2 hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Oral antitiroid bir ajandır, topikal kullanıldığı zaman tiroid glandını etkilemeden deride depigmentasyon sağlar (24).

**Diğer ajanlar:** Pek çok deneysel ajan melazma tedavisinde araştırılmaktadır. Bitkisel ekstraktlar, aloesin, flavonidler, oregonin, yeşil çay, orşid ekstraktları, kumarik asit, *ellagic* asit bunlar arasında sayılabilir. Ancak bu ajanlar için etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları eksiktir (1, 2).

**Topikal flutamid:** Melazmada %4 HK ile %1 flutamid krem randomize paralel bir çalışmada karşılaştırılmış meksametre ölçümlerinde, HK kadar etkili bulunmuştur. Ancak MASI skoru ve hasta memnuniyeti flutamid ile daha iyi bulunmuştur (25).

### Kombinasyon Formülleri

**Kligman-Willis formülü;** %5 hidrokinon, %0,1 tretinoin, %0,1 deksametazon (etanol ve propilen glikol 1:1 veya hidrofilik pomad içinde) içerir. Hiperpigmentasyon için ilk geliştirilen kombinasyonlardan biridir, 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Klinik etkiyi sağlamak için günde 2 kez olmak üzere yaklaşık 3 haftanın üzerinde bir uygulama gerekir (maksimum 5-7 hafta). Antioksidanla korunmadığından hiçbir zaman bu formülasyon 30 günden eski olmamalıdır (1). İritasyonu en aza indiririrken etkiyi en yüksek dereceye ulaştırır. Bu etkiyi içeriğinde bulunan her bir ajanın tek başına yapabileceğinden daha kısa bir zamanda gerçekleştirir. Bu sayede hidrokinonun oksidasyonu ve steroid atrofisi önlenir ve epidermal transfer ve hücre *turnoveri* artar. Dolayısıyla topikal ajanların epidermise girişi kolaylaşır. Steroid hidrokinon ve tretinoinin iritasyon etkisini ortadan kaldırır. Etkinlik bu 3 bileşenden biri kaldırıldığı zaman azalır (2). Kombinasyon tedavileri monoteraplere göre çok daha etkilidir. Genellikle bu kombinasyon tedavileri gece uygulanır ve idamesinde %2 hidrokinonla devam edilir.

**Triple (Üçlü) Kombinasyon Kremi:** Kligman ve Willis formülünün modifiye edilmiş bir şeklidir; %4 Hidrokinon (HK), %0,05 Tretinoin (TR), %0,01 Fluosinolon asetonit (FA) içerir (2). Üçlü kombinasyon kremi güneş koruyucu (GKF 30) ile birlikte uygulandığında, melazmalı hastalarda tam veya tama yakın yanıt elde edilme oranı %77 bulunmuş, ikili tedavi alanlarda ise bu oran %47'de kalmıştır (26). Kombinasyon tedavilerinin yan etkileri eritem, yanma, iğnelenme, iritasyon, kserosis ve soyulmadır. Çoğu hastada bu yan etkiler hafiftir. Üçlü kombinasyon kremi, deri rengine bağlı olarak deri iritasyonu ve PIH riski taşır. Bu nedenle uygulamaların daha küçük miktarda ve daha az sıklıkta yapılması daha uygundur. Birkaç hafta sonra iritasyon görülmezse günlük uygulamaya geçilir. Karışım veya ticari olarak bulunan bu kremin tekli veya ikili tedavilere üstünlüğü kanıtlamıştır; 6 aylık kullanım sonrası atrofi gözlenmez ve yarar/zarar oranı üstün bulunmuştur (2).

### Diğer Kombinasyon Tedavileri

- **Hidrokinon, hyaluronik asit ve glikolik asit kombinasyonu;** 15 Latin Amerikalı melazma hastasında günde 2 kez 12 hafta süreyle kullanılmış, MASI skorunda ve dar bant reflektans spektrofotometresinde (meksametre) anlamlı azalma görülmüştür (27).
- **Hidrokinon %4, tamponlanmış glikolik asit %10, askorbik asit ve E vitamini güneş koruyucu** ile birlikte meksametre ile ölçümlerde (%75) sadece güneş koruyucu gruba göre (%13) anlamlı yarar sağlamıştır (28).
- **Linoleik asit %2 + %2 linkomisin + %0,05 betametazon valerat;** 47 melazma hastasında 6 hafta süreyle çift kör randomize bir çalışmada kullanılmış ve anlamlı olarak etkili bulunmuştur. Yeni lipozomal (%0,1) formülasyonlar eski formüllere göre çözünürlükte artış sağlar ve böylece düşük konsantrasyonda etkinlik artar (29).

**Melaninin ortadan kaldırılması (kimyasal peeling):** Peeling yıllardır melazma tedavisinde özellikle dirençli olgularda ve topikal tedaviyle birlikte kullanılmaktadır (yardımcı tedavi). Sonuçları değişkendir. Epidermal tip melazmada ve açık renk derililerde çok daha etkilidir. Tedavi başarısı için doğru peeling seçimi kadar, etkinliği artırmak ve PIH'ı minimize etmek için tedavi öncesi ve sonrası kullanılan rejimler de önemlidir. Uygulanan ajanın tipi, konsantrasyonu, sıklığı ve uygulama süresi optimum başarıya ulaşmada önemlidir (2).

- **Glikolik asit (GA):** En sık kullanılan alfa hidroksi asit peeling'dir (%20-70 konsantrasyonda). Topikal tedaviye en fazla yardımcı olan peeling şeklidir; 2-3 haftada bir 4-6 seans uygulanır. İşlem öncesi 2 hafta hidrokinonla tedavi hem iyileşmeyi artırabilir hem de pigmentasyon riskini azaltır (2). Melazma tedavisinde GA ile salisilik asidi karşılaştıran yayınlanmış bir çalışma olmamasına rağmen GA'nın salisilik asit kadar etkili ve güvenli olduğu henüz gösterilmemiştir (2).
- **Salisilik asit (SA):** Betahidroksi asit peelingdir. Antiinflamatuvar ve diffuz beyazlatıcı etkisiyle PIH'ı azaltır. Bir çalışmada derisi koyu olan melazmalı hastaların

%75'inde orta dereceli iyileşme saptanmıştır. Yan etki %16 oranında hafif ve geçici olarak görülmüştür (30).

- **Trikloroasetik asit (TCA):** Deri rengi açık olan epidermal melazmalı hastalarda %10-20 konsantrasyonda kısa sürede iyi sonuçlar sağlarken deri rengi koyu olanlarda peeling sonrası PIH ve skar riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (2).
- **Laktik asit (LA):** Çok az çalışmada deri rengi koyu olanlarda GA ile karşılaştırılabilir sonuçlar gösterilmiştir (2).
- **Tretinoin:** Haftalık uygulanan %1'den daha düşük konsantrasyonların deri renginde açılma oluşturabilmesi için 4-6 aylık tedavi süresine ihtiyaç duyulur (2).
- **Diğer peeling çeşitleri:** Piruvik asit, SA ve mandelik asit kombinasyonları, fitik asit, Obagi mavi peelingi ve amino meyve asidi ,hafif Jessner peeling'i (2).

**Melanin granüllerinin dağıtılması (lazerler ve ışık kaynakları):** Bu teknolojiler dirençli olgularda kullanılmalıdır. PIH en önemli yan etkidir ve özellikle deri fototipi yüksek olanlarda tedavi öncesi ve sonrası renk açıcı ajanlara ihtiyaç duyulur (1). Melazma tedavisinde yoğun atımlı ışık (IPL), fraksiyonel lazerler, radyofrekans veya pigment lazerleri (mikrosaniye , pikosaniye, Q-anahtarlı) kullanılabilir (31).

**Lazerler:** Çeşitli lazerler ve ışık sistemleri melazma tedavisinde kullanılmakta ve değişken sonuçlar alınmaktadır. Çok sayıda tedaviye ihtiyaç duyulur ve yinelemeler siktir. Asıl kromofor melanin, lazerin hasarı başlatacağı ana hedef melanozomlardır (1). Sheth ve ark. (32) Q-anahtarlı *ruby* ve erbium-YAG lazerlerin melazmayı kötüleştirdiğini bildirmişlerdir. CO2 lazer ve Q-anahtarlı *alexandrite* lazer kombinasyonu melazma tedavisinde yarar sağlamaz, aynı zamanda deri rengi koyu olanlarda PIH'ı başlatabilir. Melazma tedavisinde umut veren sonuçlarıyla 2003 yılında FDA tarafından onaylanan tek lazer sistemi ablatif olmayan fraksiyonel lazerlerdir (1, 33). Derinin büyük kısmını sağlam halde bırakarak birden fazla mikroskopik ısı hasarı alanı oluştururlar (34). Bu sınıfta en çok kullanılan 1550 nanometre dalga boyuna sahip ve bir erbiyum fiber lazeri olan *Fraxel* lazerdir (34, 35). *Fraxel* lazer ablatif lazerler kadar etkili olmakla birlikte onlara göre çok daha az yan etki ve komplikasyon riski taşır. Hiperpigmentasyon riskinden kaçınmak için (özellikle PIH öyküsü olanlarda) düşük akımlarda ve değişken atımlarla uygulama ve işlem öncesi 6 haftaya kadar HK kullanımı önerilmektedir (1). Melazma tedavisinde, anjiojenik lazerlerin kullanımı (*copper bromide* lazer) melazma lezyonlarında etrafındaki deriye oranla artmış vaskülarizasyonun gösterilmesi kanıtına dayanır (1, 2, 9). Passeron ve ark. (36) Kligman'ın formülünü karşılaştırmalı olarak tek başına veya PDL (spot genişliği 7 mm; atım süresi 20 ms; enerji, 10 j/cm<sup>2</sup>, dinamik soğutucu cihaz, 30/40) ile birlikte kullandıklarında kombinasyon tedavisinin anlamlı olarak daha iyi sonuçlar verdiğini ve daha az yineleme görüldüğü göstermişlerdir.

**Yoğun atımlı ışık (IPL):** Lazer olmayan bir ışık kaynağıdır ve 515-1200 nm dalga boyları arasında ışık yayar. Değişik

deneyimlerde epidermal melazmada, bazalin %70-100'üne varan oranda temizlenme sağlayabildiği görülmektedir, fakat PIH riski yüksektir. Bununla birlikte dermal ve mikst melazmada sonuçlar zayıf veya kötüdür. En iyi yaklaşım düşük enerji kullanılarak ve atımlar arasındaki gecikme zamanını uzun tutarak yapılan uygulamalardır (1).

### Sistemik Tedavi

**Oral traneksamik asit (TA):** Geleneksel olarak kanama diyeti ve menoraji için kullanılan bir ajandır. Ancak Japonya'da melazma tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (37). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tirozinaz aktivitesini azaltmaktadır. Olası etkinliğinde vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) ve alfa MSH hormonunda artışa yol açma gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (38). Topikal ve intradermal formları da kullanılmaktadır. Fakat birkaç raporda oral formun daha potent ve melazma tedavisi için daha uygun olduğu belirtilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, menstrual düzensizlik, bulantı ve sırt ağrısıdır. Kadın sağlığı ile ilgili literatürlerde 3,9-4 g/gün (her sıklısta 4-5 gün) kadar kullanıldığı görülmüştür. Yan etkiler az veya hafiftir. Bu dozlarda herhangi bir trombotik olaya sebep olduğu yönünde kanı yoktur (39). Cho ve ark. (37) melazma için oral TA 'in adjuvan olarak klinik etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Toplam 51 Koreli kadına ya 500 mg TA /gün+ IPL ya da 3-4 seans düşük akımlı Q anahtarlı Nd-YAG veya birlikte IPL ve Q anahtarlı Nd-YAG tek başına vermişlerdir ve TA ile tedavi edilen grupta daha üstün sonuçlar bildirilmiştir (%44/%24). Sonuçlar dermatolog tarafından m-MASI ile değerlendirilmiştir. Na ve ark. (40) TA'in lezyonlu ve lezyonsuz deride farklı etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır. Melanosit indeks skoru meksametre kullanılarak ölçüldüğü bu çalışmada lezyonlu deride melanosit indeks skoru azalırken, lezyonsuz deride melanosit skorunun arttığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada Shin ve ark. (38) mMASI skoru kullanarak 8 hafta süreyle 750 mg/gün TA verilmesinin düşük akımlı Q anahtarlı Nd-YAG lazerin etkinliğini artırdığını saptamışlardır. Bu randomize 48 Koreli kadını kapsayan çalışmada TA iyi tolere edilmiş ve yalnız bir hastada gastro-özafageal reflü ve bir diğer hastada da bulantı görülmüştür. Melazma tedavisinde flusinolone bazlı üçlü kombinasyon kreminin tek başına ve oral TA ile kombine kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada TA 'in kullanıldığı grupta tedavi etkinliği daha hızlı başlamış ve remisyon süresi daha uzun olmuştur. Ancak bu tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedavinin geniş spektrumlu bir güneş koruyucu ve topikal bir retinoid ile idamesi ideal yaklaşımdır (41).

### Gelecek tedaviler

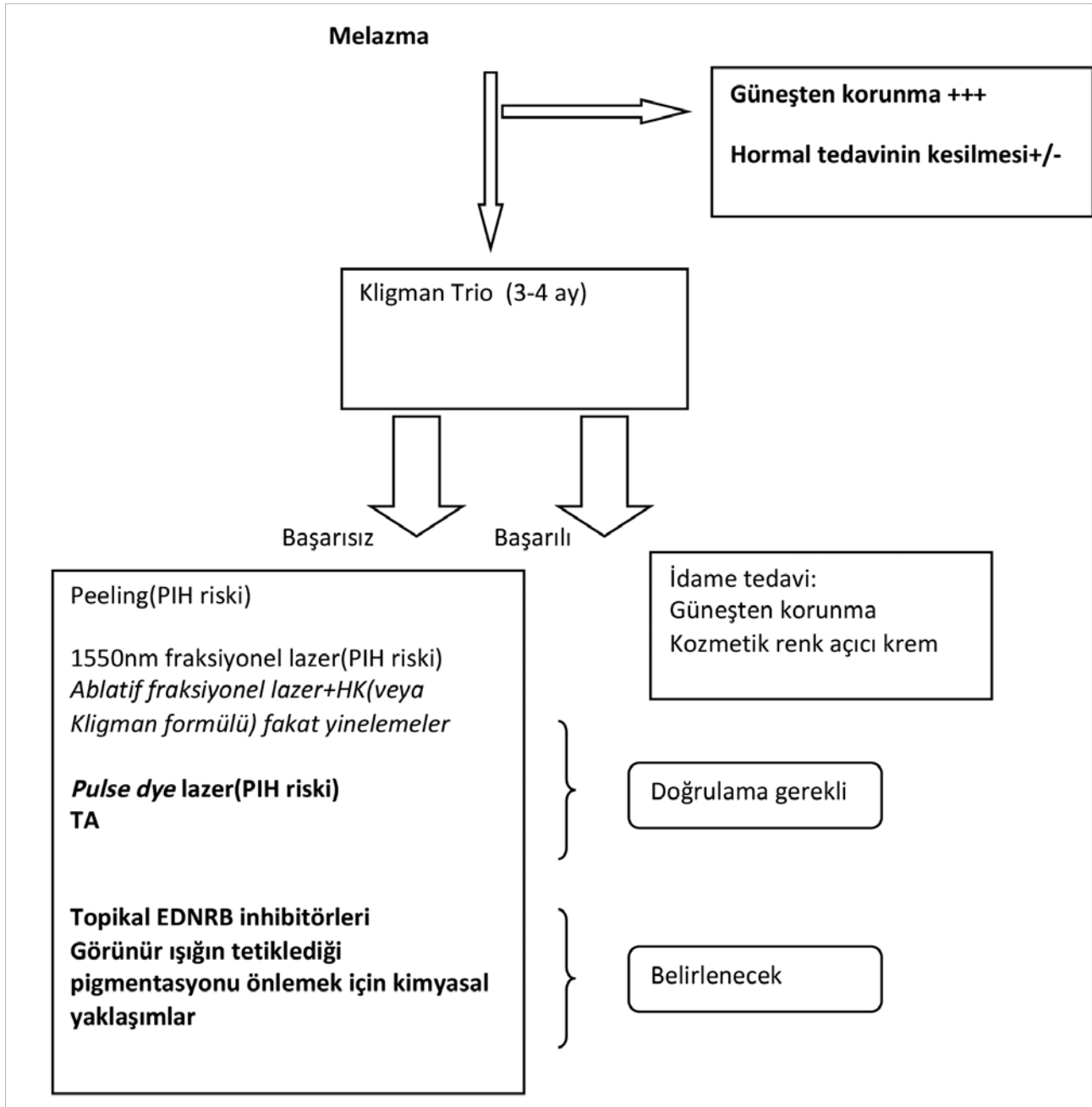
**Endotelin B reseptör inhibitörleri (EDNRB):** Melanojenik intrasellüler sinyal yolağında yer alan endotelin(EDN)-1 ve *stem cell* faktörün uyarılması melanogenesis aktivasyonuna yol açar .Dolayısıyla endotelin B reseptör (EDNRB) inhibitörleri melanogenesisi baskılayabilir (42).

**Kimyasal yaklaşımlar:** Görünür ışığın sebep olduğu pigmentasyonu önlemek için yeni kimyasal(melanin sentezini baskılayacak yeni ajanlar) yaklaşımlar yarar sağlayabilir.

## Sonuç

Melazma tedavisi hem doktor hem de hasta için uzun süren bir hayal kırıklığıdır. Yeni tedaviler heyecan yaratmaktadır. Sıkı bir güneşten korunma ve tetikleyicilerden kaçınma esastır. Topikal üçlü krem tedavide halen altın standarttır. HK (%3-4) topikal monoterapide en sık kullanılan ajandır. Tedavide yeni topikal ajanlar geliştirilmektedir ancak etkileri HK ile karşılaştırılabilir düzeydedir, üstelik HK oldukça

ucuzdur. Düşük atımlı Q anahtarlı Nd:YAG lazer ile başarılı tedaviler bildiren çalışmalar olmakla birlikte bu seçenek dikkatli seçilecek dirençli olgulara saklanmalı ve topikal tedavi ile kombine edilmelidir.Oral TA konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren olgularda düşünülebilir, ancak bu ajan için etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarına gerek vardır.Yeni geliştirilecek tedaviler umut vericidir.Melazma tedavisinde konvansiyonel ve yeni geliştirilmiş ve geliştirilecek olan tedaviler Şekil 1'de özetlenmiştir (43). Tedaviye ilişkin randomize kontrollü çalışma sayısının çok az oluşu, çalışmaların metodolojilerinin kötü olması, standardize değerlendirme ölçümlerinin olmaması ve çalışma sürelerinin kısa olması eldeki verileri yetersiz kılmaktadır. Ancak patogeneizde dermal



Şekil 1. Melazma tedavisi

PIH: post-inflamatuvar pigmentasyon; EDNRB: endotelin B reseptör inhibitörleri

değişikliklerin ve vaskülarizasyonun da önem kazanması yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Dessinioti C, Lotti TM, Stratigos AJ, Damevska K, and Katsambas AD. Melasma. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, editors. *European Handbook Dermatological Treatments*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2015, p 613-9.
- Rodrigues M, Pandya AP. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Austral J Dermatol* 2015; 56: 151-63. [CrossRef]
- Sivayathorn A. Melasma in Orientals. *Clin Drug Invest* 1995; 10(Suppl 2): 34-40.
- Halder RN, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney JA Jr. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis* 1983; 32: 388-90.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 689-97. [CrossRef]
- Eshghi G, Khezrian L, Esna Ashari F. Comparison between Intralesional Triamcinolone and Kligman's Formula in Treatment of Melasma. *Acta Med Iran* 2016; 54: 67-71.
- 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: 1254-62.
- Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006; 45: 285-8. [CrossRef]
- Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007; 46: 111-6. [CrossRef]
- Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(Suppl 1): 5-6.
- 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: e228-33.
- Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY. Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 635-40. [CrossRef]
- Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28: 648-60. [CrossRef]
- Mahmoud BH, Ruvalo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2092-7. [CrossRef]
- Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther* 1998; 20: 945-59. [CrossRef]
- Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 58-61.
- Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991; 30: 893-5. [CrossRef]
- Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10: 282-7. [CrossRef]
- Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993; 129: 415-21. [CrossRef]
- Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol* 2002; 29: 539-40. [CrossRef]
- Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20: 308-13. [CrossRef]
- Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000; 39: 299-301. [CrossRef]
- Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 156: 997-1004. [CrossRef]
- Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatol Ther* 2013; 26: 69-72. [CrossRef]
- Adalatkah H, Sadeghi-Bazargani H. The first clinical experience on efficacy of topical flutamide on melasma compared with topical hydroquinone: a randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4219-25.
- Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, de Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 36-9. [CrossRef]
- Guevara IL, Werlinger KD, Pandya AG. Tolerability and efficacy of a novel formulation in the treatment of melasma. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 215-8.
- Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42: 966-72. [CrossRef]
- 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; 17: 518-23. [CrossRef]
- Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999; 25: 18-22. [CrossRef]
- Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and Post Inflammatory Hyperpigmentation: Management Update and Expert Opinion. *Skin Therapy Lett* 2016; 21: 1-7.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 699-715. [CrossRef]
- Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis - an update. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 137-44. [CrossRef]



34. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5: 93-103. [\[CrossRef\]](#)
35. Rahman Z, Alam M, Dover JS. Fractional Laser treatment for pigmentation and texture improvement. *Skin Therapy Lett* 2006; 11: 7-11.
36. Passeron T, Fontas E, Kang HY, Bahadoran P, Lacour JP, Ortonne JP. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1106-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 292-6. [\[CrossRef\]](#)
38. Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial. *Dermatol Surg* 2013; 39: 435-42. [\[CrossRef\]](#)
39. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health* 2012; 4: 413-21.
40. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1035-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Padhi T, Pradhan S. Oral Tranexamic Acid with Fluocinolone-Based Triple Combination Cream Versus Fluocinolone-Based Triple Combination Cream Alone in Melasma: An Open Labeled Randomized Comparative Trial. *Indian J Dermatol* 2015; 60: 520. [\[CrossRef\]](#)
42. Imokawa G and Ishida K. Inhibitors of Intracellular Signaling Pathways that Lead to Stimulated Epidermal Pigmentation: Perspective of Anti-Pigmenting Agents. *Int J Mo Sci* 2014; 15: 8293-315. [\[CrossRef\]](#)
43. Passeron T. Melasma and its treatments. Pigmentary disorders (D1T03.2) . 25th Congress of European Academy of Dermatology and Venerology (October 8,2015,Copenhagen, Denmark (Speaking)).