

# Melazma Etyolojisi

Uzm. Dr. Zekayi KUTLUBAY<sup>1</sup>, Dr. Tuba ZARA<sup>1</sup>, Doç. Dr. Burhan ENGİN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Server SERDAROĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

### Melazma Etyolojisi

Melazma sık görülen, edinsel bir hipermelanoz tablosudur ve derinin özellikle güneş gören alanlarında düzensiz açık kahverengi, gri-kahverengi tonlarda makül ve yamalar şeklinde görülür. Hiperpigmentasyon çoğunlukla yüzde, daha nadir olarak da boyunda ve ön kollarda görülür. Melazma her yaş, cinsiyet ve etnik grupta görülebilmese rağmen kadınlarda, koyu ten rengine sahip kişilerde ve yüksek ultraviyole indeksine sahip ülkelerde yaşayanlarda daha sık görülür. Melazmanın etyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Melazma patogenezi içindeki majör etyolojik faktörler genetik yatkınlık, ultraviyole maruziyeti ve kadın cinsiyet hormonlarıdır. Diğer faktörler gebelik, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, tiroid fonksiyon bozukluğu, kozmetikler, fototoksik ve anti-epileptik ilaçlar, hepatik disfonksiyon, endokrinopatiler, besinsel eksiklik ve emosyonel faktörlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Melazma, etyoloji

## ABSTRACT

### Aetiology of Melasma

Melasma is a common, acquired hypermelanosis characterized by irregular light-brown to gray-brown macules and patches on the sun-exposed areas of the skin. Hyperpigmentation is seen mostly on the face and occasionally in the neck and forearms. Although no gender, age or ethnic group are free from this disease, melasma is far more frequent in women, dark-skinned individuals and people living in high ultraviolet-index countries. The etiology of melasma has not been clearly identified. The major etiologic factors in the pathogenesis of melasma include genetic influences, exposure to ultraviolet radiation, and female sex hormones. Other factors associated with melasma include pregnancy, oral contraceptives, hormone replacement therapy, thyroid autoimmunity, cosmetic ingredients, phototoxic drugs, anti-epileptic drugs, hepatic dysfunction, endocrinopathies, nutritional deficiency and emotional factors.

**Key Words:** Melasma, aetiology

## Giriş

Melazma Yunanca bir kelime olan 'melas'dan türetilen bir terimdir ve 'siyah renk' veya 'siyah leke' anlamına gelir. Kloazma ve gebelik maskesi melazmanın sinonimleridir. Melazma sık görülen, edinsel bir hipermelanoz tablosudur ve özellikle derinin güneş gören alanlarında görülür (1, 2). Bu durumda hiperpigmentasyon çoğunlukla yüzde, daha nadir olarak da boyunda ve ön kollarda görülür (3). Kahverengi, gri, mavi veya siyah tonlarda makül ve yamalar özellikle yanaklar, alın, üst dudak, burun ve çenede yerleşir (4, 5).

Melazmanın gerçek insidansı bilinmemektedir. Bu tablo en çok kadınlarda görülmekle birlikte tüm vakaların %10'unu erkekler oluşturur (6). Bütün ırklar etkilenebilir ancak melazma derisi koyu renkli kişilerde (Fitzpatrick deri tipleri 4-6 olanlarda) ve özellikle Doğu Asya, Güneydoğu Asya insanlarında ve İspanyol kökenlilerde daha yaygındır (2, 3). Hintlilerde en sık görülen pigment bozukluğudur (7). Melazma doğurgan çağıdaki kadınlarda daha yaygın görülmesine rağmen menapozdan sonra da başlayabilir. Başlangıç yaşı genelde 30-55'dir. Yapılan çalışmalarda hamile kadınlarda melazma prevalansı %50-70 olarak bildirilmiştir (8).

### Klinik Bulgular

Çoğunlukla yüzün her iki tarafında ve bazen boynun V böl-

gesinde düzensiz, asimetrik, sınırları belirgin, kahverengi, gri veya mavi renkli maküller birleşerek düzensiz sınırlı yamaları oluşturur (1, 3, 9). Lezyonların dağılımına göre üç klinik tip tanımlanmıştır; sentrofasial tip en yaygın görülen tiptir ve olguların 2/3'ünü oluşturur. Bu tipte alın, burun, çene ve yanakların medial kısımları tutulur (1, 3, 10). Malar tip, olguların %20'sinde görülür, yanaklar ve burun tutulur. Mandibular tip ise vakaların %15'ini oluşturur ve mandibulanın ramusunu örten deri etkilenir (1, 3, 9).

Melazma Wood ışığı muayenesi ile 4 tipe ayrılır:

- 1- Epidermal tip: En fazla görülen ve tedaviye en iyi yanıt veren tiptir, epidermiste melanin artmıştır ve Wood ışığında normal deri ile hastalıklı deri arasında pigment artışı görülür.
- 2- Dermal tip: Dermiste melanin yüklü makrofajlarla karakterizedir ve Wood ışığında renk kontrastında artış görülmez.
- 3- Mikst dermo-epidermal tip: Wood ışığında aynı hastada bazı lezyonlarda renk kontrastında artış görülürken bazılarında görülmez.
- 4- Belirsiz (indetermine) tip: Çok koyu ten rengine (Fitzpatrick deri tipi 5-6) sahip kişilerde Wood ışığı muayenesi bir bulgu vermez (1, 5, 10).

### Etyoloji

Melazmanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojisinde birden çok faktör suçlanmaktadır. Bunlardan en

önemlileri genetik yatkınlık, ultraviyole ışınlarına maruziyet ve hormonal etkilerdir. Etiyolojideki diğer faktörler gebelik, oral kontraseptifler, östrojen-progesteron tedavileri, tiroid fonksiyon bozukluğu, kozmetikler, fototoksik ve antiepileptik ilaçların kullanımıdır (3, 11). Melazmada melanosit sayısında hafif bir artış ve melanosit fonksiyonunda artış vardır. Pigmentasyonun şiddeti aktif melanosit sentezi, melanozomların büyüklüğü ve bunların keratinositlerdeki yüzdesiyle ilişkilidir (2).

Epidermal melanizasyonun düzenlenmesinde derideki keratinositler, fibroblastlar ve melanositler arasındaki parakrin mekanizmanın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli uyarılara yanıt olarak insan keratinositleri insan melanositleri için mitojen veya melanojen özellik gösteren bazı sitokinleri salgırlar. Bunlar endotelin-1, kök hücre faktörü (stem cell factor-SCF), temel fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor) ve  $\alpha$ -melanosit stimulan hormondur ( $\alpha$ -MSH). İnsan fibroblastları SCF ve hepatosit büyüme faktörü gibi bazı melanogenik sitokinleri salgılar ve dermal fibroblastların bu sitokinleri aşırı eksprese etmesi sonucu epidermisteki melanositleri aktive ettiği düşünülür. Fibroblastlardan salgılanan bu sitokinlerin kültürdeki insan melanositlerinin proliferasyonu ve melanogenezini uyardığı gösterilmiştir (12).

Melazma hastalarının ailesel kümelenme göstermesi ve hastalığın Latin ve Doğu kökenlilerde daha yaygın olması genetik yatkınlığın rolünü gösterir fakat kesin bir kalıtım şekli belirlenememiştir (6, 13). Melazmalı hastaların %30'undan fazlasında aile hikayesi pozitifdir (11). Sanchez ve ark.'ı yaptıkları çalışmada %20'den fazla olguda aile hikayesini pozitif saptamışlar ve tüm hastalar güneş ışığı ve kozmetik kullanımıyla melazmanın şiddetlendiğini belirtmişlerdir (14).

Melazma gelişiminde en önemli çevresel faktör güneş ışınlarına maruziyettir. Güneş ışınlarının tüm dalga boyları (görünen spektrum da dahil olmak üzere) melazmaya neden olabilmesine rağmen, melaninin anormal şekilde birikmesine neden olan şey ultraviyole ışınlarına aşırı maruziyettir. Ultraviyole ışınları hücre zarlarındaki lipidlerin peroksidasyonuna neden olarak serbest radikaller oluşturur böylece anormal melanin üretimi gerçekleşir (9). Güneşe kontrolsüz maruziyette melazmanın şiddetlendiği fakat güneşten korunulduğunda veya kış mevsiminde tablonun gerilediği görülür (15). Bazı çalışmalarda UVB maruziyetinden sonra keratinositlerin interlökin-1, endotelin-1, alfa-melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ürettiği gösterilmiştir, bunların hepsi insan melanositlerinde proliferasyonu ve/veya melanogenezini artırır (16, 17).  $\alpha$ -MSH ve ACTH pro-opiomelanokortinden (POMC) üretilir ve melanokortin-1 reseptörüne (MC1-R) bağlanır ve siklik AMP (cAMP) oluşumu sağlar, bununla birlikte tirozinaz aktivitesi artar ve bu da melanosit proliferasyonu uyarıp melanin üretiminde artış sağlar (18).

Yapılan çalışmalarda melazmadaki hiperpigmente alanlarda epidermis ve dermiste melanin depolanmasının arttığı görülmüştür. Bu alanlarda melanosit sayısında artış yoktur

ancak bu hücreler daha büyük ve daha fazla sayıda dendrite sahiptir ve bu hücrelerde özellikle ömelaninin üretildiği artmış melanogenez görülür (19, 20).

Melazmalı deride perilezyonel deriye göre önemli oranda solar elastoz görüldüğü bildirilmiştir (19). Melazmadaki artmış solar elastoz birikmiş güneş maruziyetinin melazma gelişimi için gerekli olduğunu düşündürür. Dermisteki solar hasar epidermiste hiperpigmentasyon gelişimini etkileyebilir. Kang ve ark.'ının yaptığı bir çalışmada melazma lezyonlu dermiste immünohistokimyasal boyamada SCF'nin belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Ancak lezyonlu ve lezyon dışı epidermiste SCF ekspresyonunda önemli bir farklılık görülmemiştir. Bu bulgudan dermisteki SCF'nin melazma gelişiminde rol oynayabileceği sonucu çıkarılmıştır (21).

Solar elastoz gelişiminde mast hücrelerinin fibroblastlar tarafından elastin üretimini tetiklediği veya indirekt olarak fibroblastlardan elastin üretimini artıran diğer hücre tiplerine veya sitokinlere aracılık ettiği gösterilmiştir (22). Hernandez-Barrera ve ark.'ının yaptığı çalışmada aynı hastanın lezyonlu derisinde lezyonsuz deriye göre artmış mast hücre sayısı ve lökosit infiltrasyonu görülmesi kronik deri inflamasyonunu düşündürmüştür (23). Bu histolojik bulgu genişlemiş kan damarlarının artan sayısı veya neovaskularizasyonla ilişkili olduğu düşünülen ve kalorimetreye ölçülen kırmızılıkla desteklenmiştir. Kronik deri inflamasyonunun sadece fotoyaşlanmayla değil melazmayla da ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır (23). Bu çalışmadaki bulgular kümülatif güneş maruziyetinin pigmentasyonda değişime neden olduğunu düşündürmüştür. Bu değişim inflamatuvar hücrelerin özellikle mast hücrelerinin dermisi infiltrate ettiği kutanöz fotoyaşlanma mikroçevresinde meydana gelmekte ve keratinosit, fibroblast ve mast hücreleri arasındaki hücre etkileşimleri pigmentasyon değişiminde anahtar rolü oynamaktadır (23).

Doğal ve sentetik östrojen ve progesteron melazma patogenezinde suçlanmıştır. Çünkü gebelik, oral kontraseptif kullanımı, postmenapozal kadınlarda östrojen kullanımı ve prostat kanserli erkeklerde dietilstilbesterol kullanımıyla melazma sık birliktelik gösterir (6). Östrojen melazmayı tetikleyebilir. Melazma kadınlarda daha sık görülür ve tüm olguların %90'ını oluştururlar. Hamile kadınların %50-70'inde ve oral kontraseptif kullanan kadınların %10-20'sinde görüldüğü bildirilmiştir (5, 24). Meksikalı kadınların yaklaşık %66'sında gebelik sırasında melazma gelişmekte ve bunların üçte birinde pigmentasyon hayat boyu devam etmektedir (25). Doğumdan sonra melazma geriler fakat tamamen yok olmaz ve diğer gebeliklerde tekrarlama yaygın olarak görülür (24). Östrojen replasman tedavisi, hafif over veya tiroid disfonksiyonu östrojenin melazma patogenezinde rol aldığını gösterir (26). Melazmalı erkek hastalarda kan LH seviyesi yüksek ve serum testesteron seviyesi düşük bulunur (6). Bazı in-vitro çalışmalarda östradiolün insan melanositlerinde tirozinazı ve tirozinaz ilişkili protein-1 ve tirozinaz ilişkili protein-2'yi düzenlediği gösterilmiştir (27).  $\beta$ -östradiolün melanositlerde MSH ve MC1-R ekspresyonunu

artırdığı gösterilmiştir (28). Progesteronun ise deri pigmentasyonundaki etkileriyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Progesteronun hücre sayısını ve melanositlerdeki tirozinaz aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (18). Tam tersine monokültürde melanosit proliferasyonunda önemli inhibitör etkileri olduğu da bildirilmiştir (29). Jang ve ark.'i ise yaptıkları bir çalışmada epidermiste özellikle stratum bazale ve stratum spinosumda progesteron reseptörünün nükleer ekspresyonunun arttığını bulmuşlar ve progesteronun melazmalı derideki melanositlerin hiperpigmentasyon cevabıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (26). Melazma klinik olarak gebelik sırasında en yaygın görülen pigmenter kutanöz değişiklik olduğu için, bu çalışmada gebelik sırasında melazma gelişen 5 olgu ER (östrojen reseptörü) ve PR (progesteron reseptörü) boyanma kalıpları açısından çalışmadaki diğer olgularla karşılaştırılmış, melazma lezyonlarında ekspresyon daha yüksekken ilginç olarak gebeliğe bağlı melazma gelişenlerde epidermal lezyonlarda ve etkilenmemiş deride daha belirgin ERβ ve PR ekspresyonu görülmüş ve böylece özellikle gebelikte östrojen ve progesteronun katlamalı olarak veya sinerjistik olarak melanositlerdeki melanogenezi uyarak hiperpigmentasyon yaptığı sonucuna varmışlardır ancak bu çalışmadaki örneklem sayısı az olduğu için bu sonuç genellenemez (26).

Sacre ve ark.'nın idiyopatik melazmayla ilgili yaptığı bir çalışmada hastaların tirotropin, prolaktin ve gonadotropin seviyeleri ve over ve tiroid fonksiyonları normal bulunmuş ve bu çalışmaya göre hormon seviyeleri ve melazmanın bu tipi arasında ilişki kurulamayacağı sonucuna varılmıştır (30).

Etyolojideki diğer faktörler arasında kozmetikler, fototoksik ve antiepileptik ilaçlar, besinsel eksiklik ve emosyonel faktörler sayılabilir. Stresle indüklenen MSH salınımı bazı vakalarda melazmanın strese bağlı gelişebileceğini düşündürmüştür (31). Melazmanın etkilediği derideki keratinositlerde α-MSH antijeninin güçlü eksprese edildiğine dair kanıtlar vardır. Böylece α-MSH'nin melazmalı derideki hiperpigmentasyonda anahtar rol oynadığı düşünülür (18). Bazı kozmetiklerin içerikleri (okside linoleik asit, salisilat, sitral, prezervatifler) ve bazı ilaçların kullanımı (antiepileptik ajanlar) güneşe maruziyetle kombine olduğunda melazmaya neden olabilir (32).

### Kaynaklar

1. Trout CR, Levine N, Chang MW. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. Baskı. London, Mosby, 2008; 975-976.
2. Shweta K, Khozema S, Meenu R, Anupama S, S. K. S, Neelima S. A Systemic Review on Melasma: A Review. *Int J Cur Bio Med Sci* 2011; 1: 63-68.
3. Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, Clinical Presentation, and Diagnosis of Facial Hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25: 321-326.
4. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone com-

bined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42: 966-972.

5. Cestari T, Arellano I, Hessel D, Ortonne JP. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 760-772.
6. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 195-202.
7. Gilchrist BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR. Localization of melanin pigmentation with Wood's lamp. *Br J Dermatol* 1977; 96: 245-248.
8. Wong RC, Ellis CN. Physiologic changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 929-940.
9. Zoccali G, Piccolo D, Allegra P, Giuliani M. Melasma Treated with Intense Pulsed Light. *Aesth Plast Surg* 2010; 34: 486-493.
10. Özpoyraz M, Acar MA. Pigmentasyon Bozuklukları. *Dermatoloji*'de. Ed. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1445-1528.
11. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1453-1457.
12. Imokawa G, Yada Y, Morisaki N. Biological characterization of human fibroblast-derived mitogenic factors for human melanocytes. *Biocchem J* 1998; 330: 1235-1239.
13. Costin GE, Birlea SA. Is There An Answer? What is the mechanism for melasma that so commonly accompanies human pregnancy? *IUBMB Life* 2006; 58: 55-57.
14. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 698-710.
15. Perez-Bernal A, Munoz-Perez MA, Camacho F. Management of facial hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 261-268.
16. Luger TA, Schwarz T. Evidence for an epidermal cytokine network. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 100-104.
17. Schauer E, Trautinger F, Kock A ve ark. Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. *J Clin Invest* 1994; 93: 2258-2262.
18. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 165-167.
19. Kang WH, Yoon KH, Lee ES ve ark. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002; 146: 228-237.
20. Grimes PE, Yamada N, Bhawan L. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 96-101.
21. Kang HY, Hwang JS, Lee JY ve ark. The dermal stem cell factor and

- c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1094-1099.
22. Lavker RM, Kligman AM. Chronic heliodermatitis. A morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage with emphasis on the role of mast cells. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 325-330.
23. Hernandez-Barrera R, Torres- Alvarez B, Castaneda-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 305-308.
24. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006; 45: 285-288.
25. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 59-66.
26. 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; 24: 1312-1316.
27. Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, Bernd A, Kaufmann R. Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR regulation by steroid hormones. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 364-367.
28. 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: 433-439.
29. Wiedemann C, Naegle U, Schramm G, Berking C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception* 2009; 80: 292-298.
30. Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M. Melasma idiopático: avaliação das funções tireoidiana, prolactínica e gonadal feminina. *An Bras Dermatol* 1996; 71: 195-198.
31. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991; 125: 192-193.
32. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 18: 91-98.