

Leke Tedavisinde
Topikal Tedaviler/
Peelingler

Prof Dr Berna Őanlı

Leke Tedavisi:

Melazma

Postinflamatuar hiperpigmentasyon (PIH)

- Fotokoruma
- Topikal tedaviler
- Peelingler
- ~~Sistemik ilaçlar~~
- ~~Girişimsel işlemler~~

Dirençli ve tekrarlayan doğası nedeniyle uygun bir tedavi seçmek zor!!!

Melazma

- Deri rengi (deri tipi III-VI)
- Etnik köken (siyahlar ve latinler)
- Coğrafi konum
- Gebelik
- Cinsiyet (kadın)

- UV ışığı
- Görünür ışık (VL)
- Aile öyküsü
- Hormonal etkiler

Melazma

Patogenez

UV ile

ROS ↑, melanogenezis ↑

Keratinositlerden VEGF ↑, melanosit aktivitesi ↑

Melazmalı deride lipid metabolizması ile ilişkili genlerin ↓
cildin bariyer fonksiyonu bozular

VL ve UV ile

Tirosin kinaz reseptörü c-kit'in ligandı olan kök hücre faktörü **pigmentasyonu** ↑

Hormonlar melasma lezyonlarında epidermiste östrojen ve progesteron res ↑

Postinflamatuar Hiperpigmentasyon

- Ciltteki endojen ve ekzojen faktörler (örn sivilce veya cilt travması)
- İnflamasyon
- Melanin üretimi ↑, pigment dağılımında düzensizlik

Postinflamatuar Hiperpigmentasyon

Epidermal PIH

- İnflamatuar mediatörler ve ROS ile ilişkili melanosit aktivitesi ↑
(*PG E2, PG D2, LT-C4, LT-D4, tromboksan 2, IL-1, IL-6, EGF, nitrik oksit, TNF vd sitokinler*)

Dermal PIH

- Bazal keratinositlerde inflamasyon, melanin salınımı ↑
- Fagositozla melanofajları oluşur
- Melanofajlar daha sonra üst dermiste yerleşir, mavi-gri bir yama olarak görünür

Topikal Tedaviler

Güneş kremi / fotokoruma

- UV'nin fotobiyolojik etkileri ile:
 - eritem, pigmentasyon artışı, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez
- Visual light (VL, 400-700 nm)
- VL, kalıcı pigmentasyon, eritem ve DNA hasarına neden olur.
 - yeryüzüne ulaşan güneş radyasyonunun ~%50'sidir
 - UV radyasyonunun ise %5'idir
- Minimal miktarda UVA1 sinerjik etki ile pigmentasyon değişikliklerini ↑

Güneş Koruyucular

Usage	Chemical nature	UV spectrum	Compound (Conc. used)
Topical Sunscreens	Organic	UVA	<ul style="list-style-type: none"> Avobenzone (3%) (butyl-methoxy-dibenzoyl methane)
		UVB	
		UVA & UVB	
	Inorganic ^a	UVA, UVB & Visible light	<ul style="list-style-type: none"> Zinc oxide, Titanium oxide, Iron oxide Calamine, Kaoline, Ichthamol Red veterinary petrolatum
Systemic Sunscreens			Antimalarials, β -carotene, Ascorbic acid, α -tocopherol, Retinol, Selenium, Corticosteroids, PABA

Topikal Tedaviler

Güneş kremi / fotokoruma

- **Fiziksel** güneş koruyucular (VL için çok önemli)
(çinko oksit, demir oksit, titanyum dioksit ve silikon (dimetikon, siklometikon))
- **Foto koruyucu** ve **kamuflaj** etkisi sağlar
- Tek başlarına veya kombinasyon olarak kullanılabilirler
- İyi kamuflaj etkisi sağlasa da messy, görülebilir ve komedojenik olabilirler

Topikal Tedaviler

Hidrokinon (HQ)

- Yüz hiperpigmentasyonunun tedavisinde **altın standart**
- Tirozinazı inhibe eder
- Melanosit tahribatını uyararak melanozomların bozulmasına neden olur
- Hidrokinon monoterapisinde en sık %2-4 kons kullanılır
- %4 HQ melazma tedavisinde kullanımı için **en güçlü kanıtlara sahip**

Topikal Tedaviler

Hidrokinon Yan Etkiler

- İrritasyon, alerjik temas dermatiti, eritem, kseroderma ve batma hissi
- %4'ten fazla konsantrasyonda kontrolsüz kullanımı, **okronozis** ve **kolloid miliuma** neden olabilir
- Paradoksal kalıcı pigmentasyon görülebilir
- Genellikle uzun süreli tedavi kullanımında görülür

Topikal Tedaviler

Hidrokinon Yan Etkiler

- **Normal cilde uygulandığında hipopigmentasyon** gelişebilir

→küçük veya sayıca fazla hiperpigmentasyon maküllerinde (örn, akne kaynaklı PIH) dikkatli

kullanılmalı

- "**HİDROKİNON HALO**" tedavi edilen bölgelerin etrafında hipo-pigmentasyon
- Nadiren, özellikle Afrika kökenlilerde uygulama bölgesinden uzak bölgelerde **lökoderma** oluşturabilir
- Lökoderma gelişirse, derhal kesilmeli ve yayılmasını önlemek için **oral steroid tedavisi** başlanmalı

- Topikal hidrokinonun %25 ile %45'i sistemik olarak emilir

Topikal Tedaviler

Kortikosteroidler

- Melanogenezin non-selektif baskılayarak pigmentasyonu ↓
- Anti-inflamatuar
- Tek başına kullanıldığında depigmentasyon ajanlarına üstünlük sağlama olasılığı düşük
- Melazma tedavisinde uzun vadeli faydalarına ilişkin kanıt yok
- Uzun süre kullanımda telejektazi, akne, atrofi, hipopigmentasyon riski ↑
- Kombinasyonda kullanılır

Topikal Tedaviler

Retinoidler

- Diğer ajanlarla kombinasyon (örn TCC) veya tek başına
- Hücre proliferasyonunu düzenler ve anti-infl etkili
- Melanosome transferini azaltır
- Tirosinaz transkripsiyonunu inhibe eder ve melanin sentezini kesintiye uğratır
- Özellikleriyle cilt rengini açma konusunda etkili
- En yaygın reçete edilen retinoidler: **tretinoin, tazaroten ve adapalen**
- Koyu tenlilerde PIH'i tetikleyebilir
- Retinoidin düşük doz başlanması ve konsantrasyonun yavaşça artırılması riski azaltabilir

Topikal Tedaviler

Hidrokinon, retinoid ve kortikosteroid kombinasyonu

TCC, Triple Combination Cream, Kligman Formülü

Birçok RCT ve bir Cochrane derlemesine göre

TCC, HC monoterapisine kıyasla daha etkili

8 hafta, günde 1 , sonra 6 ay, haftada 2 kez

Topikal Tedaviler

Azelaik asit (AA)

- Melanositler üzerinde seçici sitotoksik ve antiproliferatif
- *Tirosinazı rekabetçi olarak inhibe eder*
- *Serbest radikal oluşumunu azaltır*
- Çeşitli çalışmalarda %20 **azelaik asit** %2, %4 **HQ** kadar hatta daha etkili bulunmuş

Yan etkiler genellikle geçici:

- Eritem, irritasyon, kuruluk, yanma ve kaşıntı

Topikal Tedaviler

Kojik Asit (KJA)

- Çeşitli mantar türleri tarafından üretilen doğal bir metabolit
- Tirosinazı inhibe eder ve reaktif oksijen türlerini temizler
- Genell melazması olan hastalarda araştırılmış
- Hindistan'da bir çalışmada melazmada KJA, HQ'ya göre **daha az etkili** bulunmuş
- **Diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında etkin**

Yan etkiler geçici:

- Eritem, alerjik kontakt dermatit

Topikal Tedaviler

Traneksamik Asit (TXA)

- Akut kan kaybında hemostaz sağlamada kullanılır
- Plazmin inhibitörü
- UV'nin indüklediği plazmin aktivitesi ↓ ve prostaglandin-araşidonik asid ↓
- Sonuçta tirozinaz aktivitesi ↓ melanogenezis bozulur
- **Kanıtlar karışık**
- **Genel önerilerde bulunulmadan önce daha fazla kanıt gerekli**

Yan etki daha az:

- Geçici eritem, pul pul dökülme ve kuruluk

Topikal Tedaviler

Sisteamin

- Memeli hücr.de doğal olarak bulunan bir **aminotiyol**
- Tirosinaz ve peroksidazın inhibisyonu
- Dopakinonun temizlenmesi
- Melanin sentezi için gereken metal iyonlarının şelatlanması
- Antikanser etkileri olduğu da düşünölmekte

- Yan etkiler hafif ve geçici kuruluk, yanma ve belirgin bir koku (sülfür kokusu)
- 2 RCT'da sisteamin plaseboya göre melazma tedavisinde **etkili** bulunmuş
- **Olumlu güvenlik profili ve umut verici sonuçlarıyla melazmada HQ veya TCC'ye alternatif**

Topikal Tedaviler

Askorbik asit (C vitamini)

- UVA'ya bağımlı melanogeneze karşı koruma sağlar
- Tirozinaz aktif bölgesinde bakır iyonları ile etkileşime girer ve okside dopakinonu indirger

Niasinamid

- Epidermal keratinositlere melanozom transferini inhibe eder

Arbutin

- Reversible tirozinaz aktivitesi indükler

Topikal Tedaviler

Bakuchiol

- Retinoik asit reseptör genlerini düzenler, kollajen ve hücre dışı matriks sentez enzimlerini yükseltir
- Alfa-melanosit uyarıcı hormon aktivasyonunu engelleme ve tirozinazı bloke etme rolü de olabilir

Tiamidol

- Kompetitif tirozinaz inhibitörüdür

Topikal Tedaviler

Fitokimyasallar

- Bitkilerden elde edilen veya türetilen doğal bileşikler
- Çeşitli mekanizmalarla melanogenezi inhibe ederler

Ancak,

- *doğal ajanların genellikle alerjik ve fototoksik reaksiyonlar gibi birçok risk taşıdığı,*
- *bazen kortikosteroidlerle sahtecilik yapıldığına dikkat etmek önemlidir*

Topikal Tedaviler

Fitokimyasallar

Aloesin

- Aloe vera'dan elde edilen bir glikoprotein
- Doza bağı olarak **anti-tirozinaz** aktivitesi gösterir.
- Hidrofilik ve yüksek moleküler ağırlıklı olması nedeniyle str korneum penetrasyonu zayıf
- Daha etkili olması için yeni taşıyıcı sistemlere ihtiyaç var

Hesperidin

- Çeşitli narenciye meyvelerinden elde edilen bir flavonoid
- **Anti-tirozinaz**, anti-enflamatuar, fotokoruyucu ve antioksidan

Ellajik asit

- **Tirozinaz inhibitörü**, bir polifenol
- 30 kadın melazma hastasında, ellajik asitin melanin üretimini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiş (Ertam et al., 2008).

Topikal Tedaviler

Fitokimyasallar

Pycnogenol, silymarin ve resveratrol, isoimperatorin, imperatorin, glabridin, likvirtin, alpha-bisabolol, likiritin, Rumex occidentalis, tiamidol

- UV kaynaklı oksidatif stresin ↓, DNA hasarının ↓, apoptozun ↓
gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla fotokoruyucu özellikler gösterirler

Kimyasal Peeling

- Hafif ve geçici yan etkilerden (yanma, cilt tahrişi gibi)
- Ciddi yan etkilere (skar, enfeksiyonlar ve istenmeyen pigment değişiklikleri vb)

PIH iskini azaltmak için:

- Fotokoruma
- Uygulamadan önce HQ kullanımı

Kimyasal Peeling

Glikolik asit

- Doğal bir α -hidroksi amid
- % 20 - 70 arasında konsantrasyonlarda
- Tedavi kombinasyonlarında kullanıldığı pek çok çalışma var
- İnce kırışıklıkları ve güneş hasarlı cildi iyileştirebilir
- Yan etkiler: geçici tahriş, yanma ve deri dökülmesi
- Koyu ciltlerde bile kullanım kolaylığı
- 5%-10% kons keratolitik (korneosit kohezyonunu ↓ ve stratum granülozumun kalınlığını ↑)
- 50%-70% kons epidermolitik (uzun süreli temas sonrasında yüksek konsantrasyonlarda)
- Anti-enflamatuar ve antioksidan
- Fibroblastları uyararak dermal remodellemeyi indükler



Kimyasal Peeling Glikolik asit

Kimyasal Peeling

Laktik asit

- Glikolik asit ile benzer bir etki mekanizmasına sahip
- Desmozomların bozulmasına ve deskuamasyon
- Melanin dispersiyonuna neden olur
- Kollajen ve glikozaminoglikan sentezini ↑
- Tirozinazı inhibe eder

Kimyasal Peeling

Salisilik asit

- Bir beta hidroksi asit
- Keratolitik ve akantolitik (keratinosit membran rüptürü yapar)
- Lipofilik yapısı pilosebase üniteye yüksek bir afinite sağlar
- Dermise hızlı nüfuz eder
- Antimikrobiyal
- Sebo-regülatör
- Kollajen ve elastik lif sentezini ↑

Kimyasal Peeling

Salisilik asit (SA)

- Yan etkiler kuruluk, kaşıntı ve kızarıklık
- Nötralizasyon gerektirmez
- Rahatsızlığı hafifletmek için su ile temizlenebilir
- ***% 4 HQ, Jessner solüsyonu (JS) ve topikal tretinoin ile melazma tedavisinde etkili bulunmuş***

Kimyasal Peeling

Jessner solüsyonu (JS)

- Resorsinol + salisilik asit + laktik asit + etanol %95 etanol içinde
- Corneolysis, increasing the effect of other keratolytic agents
- Resorsinol potansiyel alerjik old için yeni modifiye edilmiş JS kombinasyonları daha popüler
- % 20 TCA ile karşılaştırmada daha az PIH, benzer etkinlik
- % 15 TCA ile kombinasyonda tek başına tedaviden daha etkili olmuş,
daha az PIH, daha az postinflamatuvar eritem

Kimyasal Peeling

Trikloroasetik asit

- Anorganik bir madde
- Dermal ve epidermal proteinlerde koagülatif nekroz
- Keratolitik (deskuamasyon)
- Etki derinliği çeşitli faktörlere bağlı:
 - Uygulanan tabaka sayısı
 - Etkisini arttıran maddelerle (kroton yağı, Jessner solüsyonu) kombinasyon
 - Dermal penetrasyonunu düzenleyen saponinler gibi maddelerle kombinasyon
- Bir meta-analize göre TCA monoterapisi GA kadar etkili ancak yan etki riski yüksek, bu nedenle daha az tercih edilmeli ? ancak:
- ***Düşük konsantrasyonlarda JS ve GA ile kombinasyon halinde kullanıldığında umut verici sonuçlar var***

Kimyasal Peeling

Trikloroasetik asit

- Konsantrasyona bağlı olarak yüzeysel, orta veya derin
- Yüksek konsantrasyonlar
 - daha hızlı nüfuz eder
 - daha fazla protein denatürasyonu yapar
 - daha derin bir peeling
 - daha yüksek komplikasyon riski

Kimyasal Peeling

Trikloroasetik asit

- Yüksek fototiplerde PIH riski yüksek
- Cildin önceden hazırlanmalı

(**topikal retinoidlerle cildi önceden hazırlamanın** rejenerasyon sürecini iyileştirdiğini gösteren plasebo kontrollü çalışmalar bulunmaktadır)

- Neden olduğu irreversible protein koagülasyonu penetrasyonunu sınırlar ve sistemik emilimini engeller
- **Bu nedenle nötralize edilmesi gerekmez**

Kimyasal Peeling

Retinoidlerle kombine uygulama

- Keratin tabakasını sıkılaştırır
- Epidermal kalınlığı ↑
- Glikozaminoglikan konsantrasyonunu ↑
- Vaskülarizasyonu ↑
- Melanin sentezini ↓
- Epidermal rejenerasyonu hızlandırır
- Komplikasyon riskini ↓
- ***Tdv optimizasyonu için peelingden önceki 3-4 hf önce retinoik asit veya retinol kullanımını önerilir***

Gelişen tedaviler

- Alternatif araçların kullanılması

Katı lipid nanopartikülleri kullanımı

Lipozomlar, nanozomlar

Nano/mikroemülsiyonlar gibi diğer ilaç taşıyıcıları

Katı lipid nanopartiküller (SLN) / Nano yapılandırılmış lipid taşıyıcılar (NLC) 3

- Cilt yüzeyinde oklüzyon oluşturarak
stratum korneumu hidrate eder
ilaç penetrasyonunu artırır
- İlaç yükleme kapasitesi yüksek
- Stabilitesi yüksek
- Biyoyararlanımı yüksek
- Örneğin hidrokinon SLN, kojik asit SLN, kurkumin SNL çalışılmış ve daha etkili bulunmuş

Liposomlar

- Konsantrik bir fosfolipid ve kolesterol çift tabakadan oluşan
 - Hidrofobik ve hidrofilik ilacı içerebilen mikroskopik, küresel veziküllerdir
 - Hücre zarıyla kolayca birleşebilir ve
 - zarın akıcılığını değiştirerek ilacın etkin bir şekilde iletilmesini ve
 - stratum korneum penetrasyonunu artırmasını sağlar
-
- Arbutin, azelaik asit ve retinol kombinasyonu içeren liposomal tedavisi, lipozomla kapsüllenmiş aloe vera çalışılmış

Nanosomlar

- Liposomlara çok benzerler
- Ancak yalnızca tek bir lipid monokatmana sahip
- Örneğin topikal C vitamini nanosomu

Nano/Mikro emülsiyonlar

- İki karışmayan fazı içeren nanoteknoloji taşıyıcılarıdır
- Suda çözünen faz ve yağ fazı surfaktanların yardımıyla bir araya getirilir
- Hidrofilik ve lipofilik ilaçların çözünürlüğünü artırma gibi avantajlara sahiptirler
- Hidrokinon, kojik monooleat nanoemülsiyon, azelaik asit ve hijalüronik asit nanoemülsiyonu ile çalışmalar sonuçları olumlu

Birinci Basamak Topikal Tedaviler

GÜNEŞTEN KORUNMA/GÜNEŞ KORUYUCU (TAVSİYE GÜCÜ: B)

- Tedavinin temel taşıdır
- Demir oksit içeren SPF 30'dan yüksek güneş koruyucular tercih edilir

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER (TAVSİYE GÜCÜ: A):

Hidrokinon %4, hidrokinon içeren kombinasyonlar, üçlü kombinasyon tedavisi

- Max tdv süresi 6 ay
- Yan etkiler: kızarıklık, yanma, kaşıntı ve soyulma
- Ochronosis nadir ancak olası bir yan etkidir

Tretinoin %0.1 / adapalen %0.1 / tazaroten %0.1

- Birinci basamak tedavide kullanılabilir (tavsiye gücü: B)
- Aknede eşlik eden hastalarda faydalı olabilir
- Yan etkiler: yanma, cilt kuruluğu, retinoid dermatiti ve postinflm hiperpigmentasyon

İkinci basamak topikal tedaviler

Azelaik asit, kozmosötik ürünler, topikal traneksamik asit, kojik asit ve sisteamin

- Tavsiye gücü: B
- Kojik asit ile kontakt dermatit riski yüksek
- Bu tedavi seçenekleri, hidrokinon tedavilerine kıyasla daha az kanıta sahip

Kimyasal peeling

- Tavsiye gücü: B
- Dirençli veya kalıcı lezyonlar için
- Deri rengi koyu olan hastalarda post-enflamatuvar pigment değişiklikleri riski artmıştır.

Sonuç

Melasma ve PIH

- Topikal **hidrokinon** tek başına veya bir **retinoid ve kortikosteroid** ile hala en etkili tedavi yöntemi
- **Güneş kremi** yardımcı bir tedavi olarak önemli
- Kimyasal peeling, lazer, enerji bazlı tedavi sonuçları değişken
- Özellikle koyu tenli bireylerde yan etki riskini yüksek

Sonuç

Melasma ve PIH

- Yönetimi zor olan yaygın tekrarlayan bozukluklardır
- Çok iyi fotokoruma (hem UV hem de VL bloke eden koruyucu önlemler
- HQ ve HQ içeren kombinasyonlar (TCT gibi) (en iyi araştırılmış)
- Sisteamin ve topikal TXA makul alternatifler
- GA ve JS gibi kimyasal peelingler, bazı hastalar için yardımcı bir tedavi olb
- Koyu cilt tonlarındaki hastalarda işlem seçenekleri düşünülürken,
yüksek nüks oranı
tedavi sonrası pigmentasyon anormallikleri riski nedeniyle son derece dikkatli olunmalıdır

Melasma

Çok faktörlü etiyojolojiye sahip:

inflamasyon

vaskülarite

pigmentasyon

hormonal etkiler

Tedavi etkinliği çeşitli faktörlere bağlı değişken:

linik

cinsiyet

cilt fototipi

etnik köken

Önemli psikososyal etkileri var

Tedavisi zor

Çok yönlü tedavi gerektirir

teşekkürler...