

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**LONG EVANS RATLARDA KISMİ KALINLIKTAKİ DERİ
GREFTİNİN HİPERPİGMENTASYONUNU ÖNLEMELİK İÇİN
% 4 HİDROKİNON, % 0,1 RETİNOİK ASİT VE % 0,1
BETAMETAZON KREMLERİN KULLANILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Rafet ÖZBEY**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen tez danışmanım olan saygıdeğer hocam, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet. İhsan OKUR’a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olan, sayın hocam Doç. Dr. Alpagan. Mustafa YILDIRIM’a daima minnettar kalacağım.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığım tüm personel, hemşire ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez çalışmamın tamamlanmasında bana yardım ve desteğini esirgemeyen Dr. Ahmet ÇETİNBAŞ, Dr. Fatih ÇAKIR, Dr. Mehmet ÖZTAN ve Dr. Onur GÖKDEMİR’e ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında tecrübelerinden istifade etmemi sağlayan, yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ramazan BAL’a minnet ve teşekkür borçluyum.

Hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiğim eşim ve aileme, özellikle tezimin yazım aşamasını sabote eden tatlı oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Deri greftleri direkt kapamaya uygun olmayan yaralar için değerli bir seçenektir. Deri greftleri kendi kan dolaşımlarından tamamen ayrılırlar ve epidermisin bütünü ve dermisin bir kısmı veya tamamı ile birlikte başka bir bölgeye taşınırlar. Estetik görünüm yaraları kapamada önemli bir konudur. Graft ameliyatlarında ilerleyen zamanlarda greftin koyulaşması beklenen bir durum olmakla birlikte hastalar koyulaşan greftin estetik görünümünden rahatsızlık duyarlar. Graft koyulaşmasının tedavisi konusunda literatürde veri mevcuttur. Fakat önlenmesiyle alakalı ilk altı ay güneş ışığından korunma dışında veri yoktur.

Bu çalışmanın amacı Long Evans ratlarda görülen deri grefti hiperpigmentasyonunu önleyerek bu modeli insanlara uyarlamaktır.

Çalışmaya 9'u kontrol, 8'i çalışma grubu olmak üzere 17 adet Long Evans rat dahil edildi. Hayvanların sırtlarına kısmi kalınlıklı deri grefti uygulandı. Çalışma grubundaki hayvanların deri greftlerine postoperatif 15. günden başlayarak 60 gün boyunca günde 2 kez % 4 hidrokinon, % 0,1 retinoik asit ve % 0,1 betametazon kremler sürüldü. Kontrol grubuna hiçbir tedavi uygulanmadı. Tedavi etkinliği postoperatif 45. ve 75. günlerde Melazma Ağırlık Skalasıyla (MAS) görsel olarak, postoperatif 75. günde ise biyopsiyle histolojik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda kontrol grubunun 45. gün MAS puanlarının ortanca değeri 1,33 iken çalışma grubunun değeri 1,00'dir. Kontrol grubunun 75. gün MAS puanlarının ortanca değeri 1,00 iken çalışma grubunun değeri 0,66'dır. Kontrol grubunun S100 puan ortancası 3,00 iken çalışma grubunun 2,00'dir. Kontrol grubunun MF puan ortancası 3,00 iken çalışma grubunun 2,00'dir. Hem görsel hem de histolojik değerlendirme sonucu çalışma grubunda hiperpigmentasyonun daha az olduğu görüldü. Çalışmamızın bulguları bu tedavinin ratlarda greft hiperpigmentasyonunu önleyebileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Long Evans rat, greft, hiperpigmentasyon, önleme

ABSTRACT

THE USE OF 4 % HYDROQUINONE, 0,1 % RETINOIC ACID AND 0,1 % BETAMETHASONE CREAMS TO PREVENT HYPERMIGMENTATION OF PARTIAL-THICKNESS SKIN GRAFTS IN LONG EVANS RATS

The skin grafts are valuable alternative for the wounds that are not suitable for direct closing. The skin grafts are completely removed from their blood supply and moved to another area together with all its epidermis and some or all of its dermis. Aesthetic appearance is an important issue in closing of the wounds. Although graft darkening is expected to occur later in time, patients feel uncomfortable with its aesthetic appearance. Some data exist in the literature regarding the treatment of graft darkening. But there is no data about the prevention of it aside from avoiding from sunlight exposure in the first six months

The aim of this study is to prevent hyperpigmentation of skin graft of the Long Evans rats and to adapt this model for humans.

The study included a total of 17 Long Evans rats, 8 rats as study group and 9 rats as control group. Partial-thickness skin graft was applied to the back of all animals. Creams containing 4 % hydroquinone, 0,1 % retinoic acid and 0,1 % betamethasone were applied twice daily to skin grafts of the study group on 15th postoperative day with a duration of 60 days. The control group did not receive any treatment. Effect of therapy was assessed visually with Melasma Severity Scale (MSS) on postoperative 45th and 75th days, and with histopathologically by biopsy on postoperative 75th day. The median value of MSS score at 45th day in our study was 1.33 in the control group and 1.00 in the study group. The median value of MSS score at 75th day was 1.00 in the control group and 0.66 in the study group. The median value of S100 score was 3.00 in the control group and 2.00 in the study group. The median value of MF score at was 3.00 in the control group and 2.00 in the study group. Hyperpigmentation was found to be lesser both visually and histopathologically in the study group. Findings our study concludes that this therapy could prevent graft hyperpigmentation in rats.

Keywords: Long Evans rat, graft, hyperpigmentation, prevention

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1.Genel Bilgiler	1
1.1.1. Yara	1
1.1.1.1. Tanımı	1
1.1.1.2. Çeşitleri	2
1.1.1.2.1. Akut Yara	2
1.1.1.2.2. Kronik Yara	2
1.1.2. Yara Kapanması	2
1.1.2.1. Primer Yara Kapanması	2
1.1.2.1.1. Dikiş Teknikleri	2
1.1.2.1.1.1. Basit tek dikiş	2
1.1.2.1.1.2. Vertikal matres dikiş	2
1.1.2.1.1.3. Horizontal matres dikiş	2
1.1.2.1.1.4. Subkutiküler dikiş	3
1.1.2.1.1.5. Yarı gömülü horizontal dikiş	3
1.1.2.1.1.6. Devamlı dikiş	3
1.1.2.1.1.7. Cilt stapleri	3
1.1.2.1.1.8. Cilt bandı	3
1.1.2.1.1.9. Cilt yapıştırıcıları	3
1.1.2.2. Sekonder Yara Kapanması	4
1.1.2.3. Tersiyer Yara Kapanması	4
1.1.2.3.1. Flepler	4

1.1.2.3.1.1. Flep ve deri flepleri tanımları	4
1.1.2.3.1.2. Fleplerin Sınıflandırılması	4
1.1.2.3.2. Deri Greftleri	6
1.1.2.3.2.1 Greft seçimi	7
1.1.2.3.2.2 Donör alan seçimi	7
1.1.2.3.2.3 Deri Greftlerinin Yaşama Evreleri	8
1.1.2.3.2.4. Greft hiperpigmentasyonu	13
1.1.3. Hiperpigmentasyon	14
1.1.4. Hiperpigmentasyonla seyreden hastalıklar	14
1.1.4.1. Melazma	14
1.1.4.2. Postinflamatuar hiperpigmentasyonlar	14
1.1.4.3. Riehl melanozu	15
1.1.4.4. Civatte poikiloderması	15
1.1.4.5. Eritromelanozis follikularis fasiei	15
1.1.4.6. Brock'un peribukkal pigmentasyonu	16
1.1.4.7. Linea fusc	16
1.1.4.8. Fototoksik dermatit	16
1.1.4.9. İlaçlara bağlı hiperpigmentasyonlar	16
1.1.4.10. Ekzojen okronozis	18
1.1.4.11. Periorbital hiperpigmentasyon	18
1.1.4.12. Efelid	18
1.1.4.13. Lentigo	18
1.1.4.14. Cafe-au-lait makülleri	19
1.1.4.15. Travmatik tatuaj	19
1.1.4.16. Malign akantozis nigrikans	19
1.1.4.17. Akkiz dermal melanositoz	19
1.1.4.18. Eritema diskromikum perstans	19
1.1.4.19. İdyopatik erüptif maküler hiperpigmentasyon	20
1.1.4.20. Maküler amiloidoz	20
1.1.4.21. Prurigo pigmentoza	20
1.1.4.22. Dowling degos hastalığı	20
1.1.4.23. Konfluen ve retiküle papillamatoz	20

1.1.4.24. Addison hastalığı	21
1.1.4.25. Hipertroidi	21
1.1.4.26. Hemakromatozis	21
1.1.4.27. Porfırya kutanea tarda	21
1.1.5. Hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	22
1.1.5.1. Hipopigmentasyon yapan ajanlar	22
1.1.5.1.1. Lokal tedaviler	22
1.1.5.1.2. Yeni oral tedaviler	26
1.1.5.2. Fiziksel Yöntemler	26
1.1.5.3. Kimyasal Yöntemler	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Denekler	29
2.1.1. Barınma	29
2.1.2. Beslenme	29
2.2. Deneysel protokol	29
2.2.1. Cerrahi müdahale	29
2.2.2. İlaç uygulamaları	31
2.2.3. Görsel değerlendirme	32
2.2.4. Histolojik değerlendirme	32
2.2.5. İstatistiksel Yöntem	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	46
6. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yüzde pigmentasyonyapan ilaçlar	17
Tablo 2. Renk açıcı formüller	24
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 45. ve 75. gün MAS puan ortalamaları	33
Tablo 4. Çalışma ve kontrol gruplarının S100 ve MF boyalarıyla histolojik olarak değerlendirme puanları	33
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 45. ve 75. gün MAS puan ortalamaları ile S100 ve MF değerlendirme puanlarının karşılaştırılması	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Greft alındıktan sonra kas tabakaya kadar eksizyon uygulanan bölgenin görünümü	30
Şekil 2.	Yerine dikilen greftin görünümü	30
Şekil 3.	Tie-over pansumanın görünümü	31
Şekil 4.	Pansuman filesini kazak şeklinde giydirerek yarası kapatılan hayvanın görünümü	31
Şekil 5.	Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 45. gün MAS puanlarının ortancası	34
Şekil 6.	Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 75. gün MAS puanlarının ortancası	35
Şekil 7.	Çalışma ve kontrol grubunun S100 puanı ortancası	35
Şekil 8.	Çalışma ve kontrol grubunun MF puanı ortancası	36
Şekil 9.	Kontrol grubunda MF boyasıyla artmış olan melanin pigmentini gösteren mikroskopik görüntü.	37
Şekil 10.	Kontrol grubunda S100 boyasıyla artmış olan melanosit hücrelerini gösteren mikroskopik görüntü.	37
Şekil 11.	Çalışma grubunda MF boyasıyla melanin pigmentini gösteren mikroskopik görüntü.	38
Şekil 12.	Çalışma grubunda S100 boyasıyla azalmış olan melanosit hücrelerini gösteren mikroskopik görüntü.	38
Şekil 13.	Çalışma grubunun postoperatif 75. gündeki görünümü	39
Şekil 14.	Kontrol grubunun postoperatif 75. gündeki görünümü.	39

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AZA	: Azelik asit
HK	: Hidrokinon
KKDG	: Kısmi kalınlıklı deri grefti
MAS	: Melazma Ağırlık Skalası
MF	: Masson Fontana
MSH	: Melanosit stimüle edici hormon
TCA	: Trikloroasetik asit
TKDG	: Tam kalınlıklı deri grefti
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B

1.GİRİŞ

İnsanlarda oluşan açık yaraları kapatmak için birkaç tedavi yöntemi vardır. Yara dudaklarının birbirine kavuşabildiği yaralarda dikiş en temel yara kapatma yöntemidir. Yara dudaklarının birbirine kavuşturulamadığı yaralarda eğer paratenonsuz tendon, periostsuz kemik, perikondriyumsuz kıkırdak ve perinöryumsuz sinir ve damar gibi yapılar açıktaysa bu yaraların fleple kapatılması gerekmektedir. Bunların dışındaki durumlarda yaralar, plastik cerrahide sık kullanılan bir teknik olan greftlerle kapatılmaktadır. Doğrudan kapatılamayan yaraların kapatılmasında kullanılan deri grefti plastik cerrahlar tarafından sık kullanılan ameliyatlar arasındadır. Vücudun hemen her yerinden alınabiliyor olması, flep ameliyatlarında görülen dolaşım bozukluğu ve donör alan kısıtlılığı gibi problemlerinin olmaması sık yapılan ameliyatlar arasında olmasını açıklayan sebeplerden birkaçıdır. Deri greftleri ait oldukları bölgenin kan dolaşımından tamamen ayrılıp başka bir bölgeye taşınırlar ve epidermisin tamamı ile dermisin bir kısmını ya da tamamını içerirler. Buna göre kısmi kalınlıklı deri grefti (KKDG) veya tam kalınlıklı deri grefti (TKDG) olarak adlandırılır (1-3).

Hastaların yaralarını kapatırken estetik görünüm de önem taşır. Greft ameliyatlarında ilerleyen zamanlarda greftin koyulaşması beklenen bir durum olmakla birlikte hastaların estetik açıdan şikayet ettikleri bir konudur. Greft hiperpigmentasyonunu önlemek için operasyon sonrası ilk 6 ay güneşten korunma önerilmektedir (1-5). Bu öneri dışında literatürde önlemeye yönelik bir tedavi veya yöntem bulunmamaktadır. Bu çalışmamızın amacı Long Evans ratlarda görülen deri grefti hiperpigmentasyonunu önleyerek bu modeli insanlara adapte etmektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Yara

1.1.1.1. Tanımı

Cilt bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan durum yara olarak tanımlanmaktadır. Travma, cerrahi, arteriyel ve venöz yetmezlikler, diyabet gibi birtakım sistemik hastalıklar yara nedenleri arasında başta gelmektedir (6).

1.1.1.2. Çeşitleri

1.1.1.2.1. Akut Yara

Genellikle travma veya cerrahi sonucu oluşurlar. Önceden kestirilebilen kısa bir zaman periyodu içinde, düzenli bir şekilde iyileşirler (7).

1.1.1.2.2. Kronik Yara

Bir ay veya daha uzun süredir devam eden, tedaviye rağmen iyileşmeyen yaraları tanımlamaktadır. Diyabetik, venöz, basınç ve arteriyel ülserler kronik yaraların başında gelmektedir (6, 7).

1.1.2. Yara Kapanması

1.1.2.1. Primer Yara Kapanması

Yara kenarlarının yaklaştırılmasıyla sağlanan yara kapatılmasına primer yara kapanması denmektedir. Tipik örneği cerrahi yaralardır. Yaklaştırma dikiş, stapler, bant veya başka bir yöntemle yapılabilir. Yara iyileşmesinin inflamasyon ve erken fibroplazi dönemleri tamamlanana kadar bu yaklaştırmanın devam etmesi gerekmektedir. Yara kenarlarını yaklaştırmada pratikte en çok kullanılan yöntemlerin başında dikiş teknikleri gelmektedir (8).

1.1.2.1.1. Dikiş Teknikleri

1.1.2.1.1.1. Basit tek dikiş

En sık kullanılan ve altın standart dikiş yöntemidir. Cilt eversiyonunu sağlamak için iğne ciltten 90° veya daha fazla açıyla geçmelidir. Dermisin tabanındaki dikiş aralığı epidermal giriş ve çıkış noktalarından fazla olur.

1.1.2.1.1.2. Vertikal matres dikiş

Yara dudakları evert edilmek isteniyorsa ve sadece basit dikişlerle bu sağlanamıyorsa bu dikiş kullanılabilir. Dikişin erken dönemde alınması belirgin ve iyi görünmeyen dikiş izinin önlenmesi açısından önemlidir.

1.1.2.1.1.3. Horizontal matres dikiş

Eversiyonla birlikte yara dudaklarının yaklaştırılmasını sağlamaktadır. El ayası ve ayak tabanı gibi kalın kılsız ciltlerde avantajlıdır.

1.1.2.1.1.4. Subkutiküler dikiş

Diğer bir adıyla intradermal dikişler tek tek veya devamlı olacak şekilde yerleştirilebilir. Devamlı subkutiküler onarımda, iğne yüzeyel dermisten cilde paralel olacak şekilde geçirilerek yara dudaklarının tam kapanması sağlanır. Cilt dikişine gerek kalmadığından ciltte dikiş izi oluşma olasılığı önlenmiş olur.

1.1.2.1.1.5. Yarı gömülü horizontal dikiş

Düğümün dikiş hattının tek tarafında oturması ve diğer tarafta dikiş izleri olmaması istenen durumlarda kullanılır. Örneğin meme küçültme operasyonunda meme başı yerleştirilirken, düğüm meme başı tarafına konarak dikiş izi meme cildi yerine, meme başının koyu ve pürüklü yüzeyinde kalmaktadır.

1.1.2.1.1.6. Devamlı dikiş

Yara dudaklarının önceden bir miktar yaklaştırılmasının gerektiği bir tekniktir. Hızlı olması avantajı yanında tek tek konulan dikişler kadar hassas değildir.

1.1.2.1.1.7. Cilt stapleri

Stapler yerleştirilirken yara dudaklarını forseps yardımıyla evert etmek cilt kenarlarının invert olmasını engellemekte önemlidir. Uzun insizyonlarda veya kalıcı dikişleri yerleştirmeden önce flebin durumu geçici olarak görülmek istendiğinde zaman kazandıran hızlı bir prosedürdür. Ciltte iz kalmasını önlemek amacıyla erken dönemde alınmalıdır.

1.1.2.1.1.8. Cilt bandı

Yara dudaklarını yaklaştırmada etkili olsa da derin tabakaları yaklaştırmak, gerginliği azaltmak ve yara dudaklarının inversiyonunu engellemek için ek olarak gömülü dikişler de kullanılmalıdır. Cilt dikişleri alındıktan sonra cilde destek olması, skarın önlenmesi ve tedavisinde de kullanılmaktadır.

1.1.2.1.1.9. Cilt yapıştırıcıları

Cilt bandının kullanıldığı çoğu yerde kullanılabilir (1).

1.1.2.2. Sekonder Yara Kapanması

Yara kenarlarından veya yara içindeki epitelyal yapılardan epitelize olarak yaranın kapanmasıdır. Bu yaklaşım yaranın uzun süre açık kalması, yoğun ve uzamış inflamasyon, buna bağlı aşırı kontraksiyon ve aşırı fibroplazi nedeniyle potansiyel problemler taşır. Kötü skara ve eklemlerde kontraktür nedeniyle hareket kısıtlılığına sebep olabilir. Epidermis ve dermisin etkilendiği yanık yarası veya tam kat bir deri defekti de sekonder iyileşmeyle kapanabilir (8).

1.1.2.3. Tersiyer Yara Kapanması

Sadece sekonder iyileşmeyle kapanabilecek yaralarda bir diğer yaklaşım da herhangi bir yerden flep ya da greft şeklinde doku getirilerek yaranın kapatılmasıdır. Bu teknik tersiyer kapanma olarak adlandırılır (8).

1.1.2.3.1. Flepler

1.1.2.3.1.1. Flep ve deri flepleri tanımları

Vücudun ihtiyacı olan bir bölgesine dolaşımını koruyarak taşınan doku parçasına flep denir (9).

Kan dolaşımı, aktarım esnasında korunur veya taşındığı bölgede yeniden oluşturulur. Deri ve deri altı dokuları içeren fleplere deri flepleri denmektedir (10).

1.1.2.3.1.2. Fleplerin Sınıflandırılması

Flepler, yaygın olarak kanlanmasına, hareketine ve içerdiği dokuya göre sınıflandırılmışlardır (10-13).

Bu sınıflandırmalar aşağıda detaylı olarak belirtilecektir.

A. Deri Fleplerinin Kanlanmasına Göre Sınıflandırılması

1. Random Flepler

Vücudun herhangi bir yerinden boyu eninin iki katından fazla olmama şartıyla hazırlanabilir. Belirli bir arteriyel-venöz sisteme sahip olmayan fleplerdir. Flebin dermal-subdermal pleksusunun kanlanması, flep tabanındaki muskulokutan perforatör arterlerce sağlanır (12-14).

2. Aksiyel Flepler

Flebin içinde uzunlamasına seyreden özel arteriyel-venöz sistemi bulunur. Uzun eksenlerinde, belirli bir direkt kutanöz arter içerir. Random fleplere göre uzun boylu olarak planlanabilirler (12-14).

Bu flepler; ada, yarımada ve serbest flepler olarak hazırlanabilmektedir.

B. Deri Fleplerinin Hareketlerine Göre Sınıflandırılması

1. Lokal Flepler

Alıcı alan ile renk ve yapı açısından benzerlik gösteren fleplerdir. Donör alana komşu olan defektlerin kapatılmasında kullanılır.

a) Bir eksen etrafında hareket eden flepler

Rotasyon flebi: Flep dairesel hareketle rotasyon yaparak, primer defekt ile bir yarım daire oluşturacak şekilde hazırlanır. Flebe sekonder doku defekti oluşmaz (13-15). Üçgen şekilli deri defektlerinin kapatılmasına uygundur.

İnterpolasyon flebi: Defekt yakınındaki bir eksen etrafında döndürülür, donör alan defekte bitişik değildir. Bu nedenle pedikül komşu dokunun altından veya üzerinden geçirilmelidir (9).

Transpozisyon flebi: Donör alana komşu bir defekti kapatmak üzere hazırlanan, bir eksen üzerinde yanlara doğru hareket edebilen dörtgen şekilli fleptir. Flep donör alanda sekonder doku defekti oluşur ve bu primer, deri grefti veya sekonder flep (bilobe flep) ile kapatılabilir (9, 14).

b) İlerletme flepleri: Derinin esnetilerek herhangi bir rotasyon veya yana hareket olmadan, direkt olarak defekte doğru düz bir eksen üzerinde kaydırılmasıdır (2, 13).

Tek pediküllü ilerletme flebi: Cildin elastikiyet avantajının kullanılmasıyla ve Burow üçgenlerinin çıkarılmasıyla ilerletme sağlanır.

Bipediküllü ilerletme flebi: Defektin uzun eksenine paralel bir kesi yapıp ve flep tabanından serbestleştirme yapılarak, laterale doğru ilerletilir. Donör alanı deri grefti ile kapatılır.

V-Y iletme flebi: Donör alanda defektli alana doğru V şeklinde kesi yapılır. Daha sonra “V”nin her iki tarafı iletir ve insizyon Y şeklinde kapatılır.

2. Uzak Flepler

Defektlerin donör alana uzak olduğu fleplerdir.

a. Uzak pediküllü flepler: Genellikle ekstremitelerdeki rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır.

b. Serbest flepler: Damar yapıları korunarak mikrocerrahi altında alınan doku parçasının defekt alanındaki damarlara anastomoz edilmesidir (10).

C. Fleplerin İçeriklerine Göre Sınıflandırılması

Deri flepleri çeşitli doku kombinasyonlarından oluşabilir. Defektli alanın özelliğine göre ihtiyaç duyulan flep tipi belirlenir. Deri flepleri; deri, deri-kas, deri-fasya, deri-kemik gibi dokuları içerebilir ve içerdikleri dokuya göre isimlendirilir (2, 10,11, 16).

1.1.2.3.2. Deri Greftleri

Bulunduğu alandan tamamen ayrılan ve alıcı alana yeni vasküler bağlantı oluşturulmadan konan dokuya greft denir. Deri, kıkırdak, kemik, tendon ve sinir greftleri örnek verilebilir.

Deri, cildin bir kısmının verici alandan tamamen ayrılarak alıcı bir alana taşınan hücrelerin yaşamasını sağlamak için yeni dolaşıma ihtiyacı olacak şekilde taşınabilir (2-4).

Deri grefti, epidermis ve dermisin bir kısmını veya tamamını içerecek şekilde alınabilir. Buna göre kısmi kalınlıklı deri grefti (KKDG) veya tam kalınlıklı deri grefti (TKDG) olarak adlandırılır. Otogreft, aynı kişide verici alandan alıcı alana greft transferidir. Allogreft, genetik olarak farklı bireyler arasında greft transferine denmektedir. Farklı türler arasında greft transferi ise ksenogreft (heterogreft) olarak adlandırılmaktadır. Genetik olarak çok benzeyen bireyler arasında yapılan greft transferi izogreft olarak adlandırılır (2-4).

Baronio 1804'te (17) koyunda cilt greftini çalışmış, Bünger 1822'de (18)uyluktan buruna cilt greftini transfer etmiştir. Buna rağmen klinik olarak greftlerin önemi, 19. yüzyılın son kısımlarına kadar bilinmemiştir. Bu tarihten sonra cilt greftlemesi plastik cerrahinin ana konularından biri olmuştur.

1.1.2.3.2.1 Greft seçimi

Cilt greftlemesinde en önemli karar optimal donör alandan en ideal greftin seçilmesidir. Cerrah ilk önce TKDG veya KKDG arasında karar vermelidir ve bu greftlerin biyolojisini bilmeyi gerektirir. Thiersch 1874'te (19)epidermisin tamamı ve az miktarda dermis içeren, çok ince KKDG'leri kullanmıştır. Brown ve Blair ise 1929'da (20) daha fazla dermis içeren kalın olan KKDG'leri kullanmıştır.

Kısmi kalınlıklı deri greftleri epidermisi ve dermisin bir kısmını içerecek şekilde alınmaktadır. TKDG'ye göre daha az vaskülarite ihtiyacı duyduğu için zor beslenen alanlara uygulanabilirler. Kontraksiyon, anormal pigmentasyon ve yetersiz mukavemet gibi dezavantajlarına rağmen kanlanması şüpheli yaralar, daima KKDG ile kapatılır. Günümüzde genellikle KKDG kalınlığı, 0,30- 0,45 mm arasındadır. İnce olmaları difüzyonla beslenmelerini kolaylaştırmaktadır (2-4).

Tam kalınlıklı deri grefti epidermisi ve dermisin tamamını içerecek şekilde alınmaktadır. KKDG'lere göre yapı ve pigmentasyon açısından normal cilde daha çok benzerler (2, 3).

1.1.2.3.2.2 Donör alan seçimi

Kısmi kalınlıklı deri greftleri saçlı deri ve ekstremiteleri de kapsayacak şekilde vücudun her yerinden alınabilir. İz bırakmasından ötürü mümkün olduğunca uyulğun yukarısı ve kalça gibi bölgelerden alınmalıdır. Çünkü her iki cinste de skarı bu alanlarda saklamak mümkündür. Alt ekstremit ve gövdeden alınan KKDG'ler, mümkün olduğunca yüzde kullanılmamalıdır. Bu alanlardan alınan greftlerin pigmente olma ihtimali fazladır. Yüzde saçlı deri veya supraklaviküler alandan alınan KKDG'ler kullanılabilir (6).

Kısmi kalınlıklı deri greftleri alınan donör alanların iyileşmesi, dermisin derindeki saç folikülleri ve yağ bezlerinden reepitelizasyonla olmaktadır. Gerekli

olduğu zaman, birden fazla KKDG, aynı alandan alınabilir. Eğer alınan TKDG ise, dermis de alındığı için donör alan dikişle primer kapatılmaktadır (2-4).

Tam kalınlıklı deri greftleri eliptik bir şekilde ve gevşek deri çizgilerine paralel olarak alınmalıdır. Böylelikle donör alan primer kapatılabilecek ve köpek kulağı denilen problem de ortaya çıkmayacaktır (21).

Tam kalınlıklı deri greftleri hemen daima derinin ince olduğu bölgelerden alınır. Yüzde kullanılacak olan TKDG'ler, üst göz kapağı, kulak arkası ve supraklaviküler bölgelerden alınır. Prepisyum, skrotum, inguinal bölge, KKDG ile kapatılmak koşuluyla ayak sırtı ve meme küçültmede meme ucu ve areola, TKDG olarak alınabilir (17).

1.1.2.3.2.3 Deri Greftlerinin Yaşama Evreleri

Serum İmbibisyonu

Hübscher (22) ve Goldmann (23) insanda kısmi kalınlıklı Thiersch greftlerinin, alıcı alanda yeni vasküler ve lenfatik kanallar gelişmeden önce serumla beslendiğini ileri sürmüşlerdir. Sıvı ile beslenmenin olduğu bu erken faza, “greftin plazmatik dolaşımı” adını vermişlerdir.

Converse (24) 1957 yılında tavşandan alınan ve tavuk embriyosunun korioallantoisine konan deri ksenogreftlerinin, hızlı sıvı alımına ait bulguları açıklamıştır. Bu deneyde, tavşan deri greftleri, 1-20 saat sonra kondukları alandan alınarak incelenmiştir. Bu greftlerin, nakil öncesine göre ağırlıkları artmış ve alıcı alandan traksiyonla kaldırılmışlardır. Bu greftlerdeki ağırlık artışının progresif olduğu, 20 saat sonra yaklaşık % 52'ye ulaştığı bildirilmiştir. Bu da deri greftlerinin, sayısız aralıklarla kanalize olan dermisin süngerimsi yapısından dolayı, yara yatağından yüksek sıvı absorbe etme kapasitesine sahip olduğunu desteklemektedir.

Birçok araştırmacı, Hübscher'in (22) plazmatik dolaşım kavramının yeterli kan dolaşımı sağlanıncaya kadar deri greftlerinin beslenmesinde en önemli faktör olduğunu kabul etmektedir. Bununla beraber Clemmesen 1962'de (25), plazmatik dolaşımın esas amacının beslenme olmadığına, greftin damarlarının kollabe olmasını ve greft ayrılmasını önlediğine inanmıştır. Henry ve ark. (26) 1962'de, insan

greftleriyle çalışarak donör cildin beslenmesini ve oksijenlenmesini greftlemeden sonraki ilk iki gün, plazmatik dolaşım ile alıcı alandan sağladığını göstermişlerdir.

Smahel (27) 1971'de plazmatik dolaşım fazının varlığının, durumunun ve süresinin şu faktörlere bağlı olduğunu ileri sürmüştür: (1) greft kalınlığı; (2) greft konmadan önce alıcı alanın açık kalma ve iyileşme süreci; (3) greftin donör sahadan alınıp alıcı alana konması arasındaki zaman.

Psillakis ve ark. (28), 1969'da tavşanda auriküler deri otogreftlerinin alınması ve naklini takibeden beş gün, su ve elektrolit bileşimini incelemişlerdir. Bulgular, birinci günden beşinci güne kadar ilk gün belirgin olmak üzere sıvı artışı işaret etmiştir. Sonraki zamanlarda sıvı miktarı azalmıştır. İlk gün sodyum konsantrasyonu da artmış ve sonraki günlerde azalma göstermiştir. Buna karşın potasyum konsantrasyonu, ilk iki gün azalmış ve sonraki üç gün artmaya başlamıştır.

Kikuchi ve Omori (29), 1970'te tam kalınlıklı deri otogreftlemesi sonrası çeşitli zaman aralıklarında hastalara intravenöz kolloid karbon süspansiyonu enjekte etmişlerdir. Greftlemeden sonraki ilk iki gün kapillerler, terminal arterioller ve metarteriollerden de olmasına rağmen, alıcı alandan plazma sızıntısının esas olarak venüllerden meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte üçüncü gün daha soluk veya yok denecek kadar az olacak şekilde farklı bir karbon değişimi gerçekleşmektedir. Bu da bu günlerde greftin revaskülarizasyonunun gerçekleştiğine işaret etmektedir.

Deri greftleri alındıktan sonra bembeyaz veya soluk renkte olur. Greft, konduktan sonraki birkaç saat içinde pembemsi bir renk alır. Birkaç günde ise bu renk canlı bir pembeye döner. Douglas 1944'te (30), greftteki soluk pembe rengin en erken greftlemeden sekiz saat sonra oluştuğunu bildirmiştir. McLaughlin ise 1954 yılında (31), kulaktan nostril rekonstrüksiyonu için buruna transfer ettiği kompozit kondrokutanöz greftte, greftlemeden sonraki altı saat içinde ciltteki soluk beyazdan düzenli renk değişimini tarif etmiştir. Yine aynı yıl içinde Hynes (32), yeni alınmış insan tam ve kısmi kalınlıklı deri greftlerinde kan damarlarının büzüldüğünü ve boş olduğunu gözlemiştir. Muhtemelen greftin donör alandan ayrılmasının sonucu olarak vasküler yapılar kollaps olur ve greftin alt yüzünde yaralanmış damarlardan tabana kan elemanlarını bırakır. Greftin taşınmasından 24 saat sonra kollabe olan damarlar yeniden açılır. 48 saate kadar açılan damarlar daha çok genişler ve çok sayıda

eritrosit içerir. Alıcı alanla greft arasındaki demarkasyon hattında biriken eksuda, plazma, eritrosit ve polimorfonükleer lökosit içerir. Bu sıvı eksuda, kapsadığı fibrinojeni fibrin şeklinde alıcı alana bıraktıktan sonra greftin damarlarına penetre olur ve eritrositlerin fibrinojensiz süspansiyonu olarak grefti besler ve greftin naklinden saatler sonra gelişen hızlı renk değişimini açıklar.

Sonuç olarak serum imbibisyonu, alıcı yataktan fibrinojensiz sıvı ve hücrelerin greft damarlarına dolduğu evre olarak tarif edilebilir. Aslında “dolaşım” terimi yanlış bir adlandırmadır. Çünkü alıcı yataktan greft tarafından emilen sıvı pasif olarak greft içinde hapsedilir. Alıcı yataktan endotelial gelişim, belirli bir dolaşım oluşana kadar ilerlemeye devam eder. Serum imbibisyonunun erken evresinde greftin emdiği sıvı, yeni oluşturulan kan ve lenfatik dolaşımı tarafından boşaltılır. Ameliyat sonrası erken dönemde klinik olarak deri greftleri, şiş ve komşu ciltten yüksek olarak görünmektedir. Bununla birlikte greftleme sonrası birkaç gün içinde bu yükseklik iner ve düz bir görünüm alır. Bu gözlemler bize, plazma ve kan dolaşımının oluştuğunu ve başlangıçta greft içinde hapsolan sıvının boşaltıldığını göstermektedir (3).

Greftin revaskülarizasyonu

Greftin tutma şekli ve vaskülarizasyonu üzerinde tartışma devam etmektedir. Graft tutması ve vaskülarizasyonunu çalışmak için çeşitli araştırma teknikleri geliştirilmiştir (3).

Bert 1863'te (33), greft ve alıcı alan damarları arasındaki erken bağlantıları bildirmiş ve damarların ağız ağıza birleştiğini göstermek için “abouchement” terimini kullanmıştır. 1874'te Tiersch (34), insanda deneysel tam kat deri grefti kesitlerinde alıcı alan ve greft damarlarının, direkt olarak bağlandığına işaret etmek için “inosculatıon” terimini kullanmıştır.

Garre 1889 yılında (35) insan greftlerinde çalışarak, alıcı alanda endotelial mitozu greftlemeden 5 ½ saat sonra, inflamatuvar hücrelerin greftte varlığını, 9 saat sonra ve donör damarlarda 11 saatte beyaz küre invazyonunun bulgularını bildirmiştir. Gerçek revaskülarizasyonu, greftin orijinal damarlarının çoğunun oblitere olduktan sonraki üç veya dördüncü gün, greftin alıcı alan kapiller tomurcukları tarafından invazyonu şeklinde tanımlamıştır. Garre'nin sonucu Hübscher (22) ve Goldmann'ın (36) sonucuyla aynı zamana tesadüf etmiştir.

Jungengel 1891 yılında (37) ve Enderlen 1897 yılında (38) önceden varolan greft damarlarının çoğunun dejenere olduğunu fakat bazı endotelyal hücrelerin yaşayabildiğini ve sonunda alıcı alanın gelişen damarlarıyla birleşen yeni damarlar meydana getirebildiğini iddia etmişlerdir.

Braun 1899'da (39) greft revaskülarizasyonunun, hem alıcı alan damarlarının gelişmesi ve hem de greft ve alıcı alan damarları arasında anastomozlar gelişmesinin birlikte oluşturduğu bir süreç olduğunu söylemiştir. Aynı yıl Henle ise (40) tavşanda TKDG alıcı alanına çeşitli boyalar enjekte ederek Garre'nin alıcı alandan hızlı kapiller gelişimin izlediği endotelyal mitozun erken bulgularına varmıştır.

1911'de Lompard, (41), 1927'de Lewis (42) ve 1953'te Taylor ve Lehrfeld (43) ratlarda invivo cilt greftlerinde damarların gösterilmesi için teknikler geliştirmişlerdir. Converse ve Rapaport ise 1956 yılında (44) bu teknikleri modifiye ederek insanda kullanmışlardır. Greft damarlarındaki erken değişiklikler, greftin alıcı alana nakledilmesinden itibaren ve sonraki 24 saat boyunca alıcı alan damarlarına göre kanla daha az dolu olmaları ve yine grefti çevreleyen dokudakilerle karşılaştırıldığında zor tespit edilebilmelerini kapsar. Greft damarlarında yavaş kan akımı, üç ve dördüncü günde meydana gelir ve beş veya altıncı günlere kadar artarak devam eder. Sonraki günlerde kan damarları normal ölçülere döner ve tüm greftlerde dolaşım meydana gelir (3).

Henry 1961'de (26), insanda histolojik çalışmalarını takiben greftlerde, greft dermisinin alt tarafında greft damarlarının alıcı alan kapiller ilmeklerine inokülasyonunu nitelemişlerdir. Postoperatif ilk birkaç gün süresince endotel dejenerasyonu olan muntazam vasküler bağlantılar neticesi olarak yüzeysel greft kapillerleri kanla dolar ve dilate olur. Bu özelliğin varolan damarlardan gelişen endotelden yeni kanallar inşa edildiğine işaret ettiği sonucuna varılmıştır. Histolojik çalışmalarda, greftin konmasından sonraki iki gün donör ve alıcı alan arasında vasküler bağlantı olmadığı gösterilmiştir. Bu sürede greftteki yüzeysel damarlar kollabe olur, endotel dejenere olur ve bazal membran intakt kalır. İki veya üçüncü gün, vasküler sistem dilate ve kanla tıkalı görünmesine rağmen yüzeysel damarların, bazal membranları sağlam olarak görülmeye devam eder. Endotelyal çekirdekler ya tamamen yoktur ya da piknotiktir. Bu esnada orijinal damarlar, histolojik

incelemelerde greftin derin dermal tabakalarında aşikar olarak görünür. Graftın damarlanma süreci altı veya yedinci gün tamamlanır (3).

Davis ve Traut 1925 yılında, (45) köpeğe intrakardiyak çini mürekkebi enjekte ederek greft ve alıcı alan arasında, en erken 22 saatte vasküler anastomoz geliştiğini ve bunun 72 saate kadar sürebileceğini açıklamışlardır. Mir y Mir 1951’de (46) köpek aortasına postmortem boya enjekte ederek greft kalınlığının vasküler gelişimi kontrol eden önemli bir faktör olduğunu belirlemiştir. Bu araştırmacının bildirdiği gibi TKDG’lerde vasküler değişimdeki düzen, David ve Traut’un bildirdiğine paraleldir: bu greftlerin yaşamı başlangıçta direkt vasküler bağlantılarla sağlanır, ancak daha sonra alıcı alandan damarsal gelişime dönüş izlenir. Medawar 1944’te (47) tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada deri grefti damarlanmasının, alıcı alandan gelişen damarsal tomurcuklanmayla greftin 4. günde sağlandığını gözlemlemiştir.

1968’de Rees ve ark. (48) ratlarda suprapanniküler deri grefti ile alıcı alan arasına silikon tabaka yerleştirmişlerdir. Küçük greftler tabandan beslenme olmamasına rağmen kenarlardan beslenerek tutmuştur. Bu bulgu, alıcı alan kenarlarından gelişen yeni damarların özellikle küçük deri greftlerinin vaskülarizasyonunda önemli rol oynadığını gösterir.

Graft iyileşmesi

Graft donör alandan ayrıldığı zaman kan dolaşımı kesildiği için soluklaşır. Graftteki damarlar büzülür ve içindeki kırmızı kan hücrelerini sıkıştırıp kalıp şeklinde boşaltır. Graft alıcı alana konduğu zaman yeniden dolaşım başladığı için pembeleşmeye başlar. Graftın yaşaması klinik olarak “tutma (take)” olan yeni dolaşımına bağlıdır. Grafte üç, dört gün sonraya kadar basınç uygulanması, beyazlaşma ve yeniden dolmaya öncülük eder. Graft revaskülarize olmazsa kısmen veya tamamen nekroza gider. Kalın olan greftlerin alıcı yataktan uzak kalan ve beslenemeyen üst kısımları nekroza gider (3).

Graft iyileşmesinden sonraki ilk iki hafta içinde büllenme ve kabuklanma ile belirlenen epidermal hiperplazi meydana gelir. Birinci haftada epidermis kalınlığı yedi ile sekiz kat arasında artar. Hipertrofik epidermis greftin kenarlarında invaziv özellik gösterir ve alıcı alan dermisine veya granülasyon dokusuna invaze olur. Böylelikle iyileşen greftin etrafındaki alıcı dokuyu kabarıklaştırır (3).

Greftlerin tutması için gerekli şartlar

Greftlerin tutması için gereken şartlar: alıcı sahadaki kanlanmanın iyi olması, alıcı saha ile deri greftinin tam teması, yeterli ve uygun granülasyon dokusunun varlığı olarak sayılabilir (2-4).

Greftin tutmama nedenleri

Greftin tutmama ya da kaybedilme sebepleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- 1- Alıcı alanın kanlanmasının yeterli olmaması,
- 2- Hematom,
- 3- Greftin hareketli olması, alıcı alana yeterli temas etmemesi,
- 4- Enfeksiyon,
- 5- Greftin epitelize alana uygulanması, çok kalın veya çok ince olması ve greftin ters konması gibi teknik hatalar,
- 6- Greftin periostsuz kemik, paratenonsuz tendon, perikondriyumsuz kıkırdak ve perinöryumsuz sinir üzerine konması,
- 7- Radyoterapi yapılmış alanlar, kötü kanlanma nedeniyle greft tutmama nedenleri arasında sayılabilir (2-4).

1.1.2.3.2.4. Greft hiperpigmentasyonu

Deri greftlerinde iyileşme sonucu görülen pigmentasyon değişiklikleri can sıkıcı bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu pigmentasyon değişikliklerinde deri greftinin alındığı bölge önem arz etmektedir. Uyluk, kalça ve abdominal bölgeden alınan deri greftleri iyileşme sonucunda hiperpigmente bir görünüm kazanırlar. Alındıkları bölgeden bağımsız olarak aynı bölgeden alınan KKDG'ler TKDG'lere göre daha fazla hiperpigmentasyon gösterirler. TKDG'lerin daha az hiperpigmentasyon görülmesi avantajına karşın vücudun sayılı yerinden, sınırlı miktarda alınabilmesi dezavantajı vardır. İz bırakmasından ötürü KKDG'ler, mümkün olduğunca kalça ve uyluk yukarısı gibi şort veya mayo altında kalan alanlardan alınmalıdır. Fakat geniş yanık vakaları gibi fazla miktarda greft gerektiği durumlarda vücudun birçok yerinden greft almaya mecbur kalınmaktadır (3-5).

Greft pigmentasyonunda alındığı yer kadar ameliyatın yapıldığı kişi de önemlidir. Sarışınlarda greftin rengi gittikçe açılırken, koyu tenlilere uygulanan greftin koyulaştığı bilinmektedir (49,50).

Greft hiperpigmentasyonu için dermabrazyon, kimyasal peeling veya HK içeren kremler kullanmak tedavi yöntemleri arasında sayılmaktadır. Greft hiperpigmentasyonunu önlemek için ilk 6 ay güneşten korunma önerilmektedir. Bu öneri dışında literatürde önlemeye yönelik bir tedavi veya yöntem bulunmamaktadır (3, 5).

1.1.3. Hiperpigmentasyon

Hiperpigmentasyon epidermis ve/veya dermiste melanin artışına bağlıdır (51-56). Diffüz veya lokalize yerleşim gösterebilir. Eğer pigmentasyon epidermiste ise kahverengi, dermal melanin bulunan lezyonlarda ise koyu gri veya mavi pigmentasyon görülür (56).

1.1.4. Hiperpigmentasyonla seyreden hastalıklar

1.1.4.1. Melazma

Güneş gören bölgelerde ortaya çıkan çoğunlukla yüzü, nadiren de boyun ve ön kolları etkileyen yaygın edinsel bir hiperpigmentasyon hastalığıdır. En sık karşılaşılan fasiyal hiperpigmentasyon nedenidir. Kadınlarda daha sıktır. Etyolojide en önemli iki faktör güneşe maruziyet ve genetik yatkınlıktır. Ayrıca gebelik, hormon tedavileri (oral kontraseptifler), kozmetikler, fototoksik ilaçlar, tiroit fonksiyon bozukluğu, emosyonel faktörler, antikonvülzan ilaçlar da sorumlu tutulur (56, 57). Alın, yanaklar, çene ve dudak üst kısmında lokalize, simetrik düzensiz ama keskin sınırlı açık ya da koyu kahverengi maküllerle karakterizedir (57-59).

1.1.4.2. Postinflamatuvar hiperpigmentasyonlar

Deride bir hasarlanma veya inflamasyona bağlı olarak özellikle Fitzpatrick tip III-VI bireylerde gözlenen bir durumdur. Çeşitli inflamatuvar dermatozlar, enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, travma (yanıklar, abrazyonlar ve cerrahi sonrası), terapötik girişimler (lazer tedavileri, kimyasal peeling ve dermabrazyon gibi), fototoksik erupsiyonlar ve ilaç reaksiyonları deride pigment fazlalığına yol açarak

postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olur. Greftin komplikasyonu olan hiperpigmentasyon da postinflamatuvar bir hiperpigmentasyondur (60).

Güneş ışınları, furokumarinler gibi kimyasallar ile tetrasiklin ve klorpromazin gibi birtakım ilaçlar postinflamatuvar pigmentasyonun şiddetini artırabilir. İnflamatuvar olayın deri seviyesindeki yerleşim yerine bağlı olarak epidermal, dermal, karışık tip olmak üzere üç tipe ayrılır. Pigment epidermiste ise açık kahverengi siyah; dermiste ise koyu gri-mavimsi renkte izlenir. Histolojik olarak üst dermiste ve perivasküler alanda serbest ya da melanofajlar içinde melanin depolanması gözlenir. Topikal tretinoin ve HK'nın uzun süreli (6-12 ay) kullanımı genellikle etkilidir (61). Kojik asit, azelik asit (AZA), kimyasal peeling ve Q anahtarlı lazerler alternatif tedavilerdir (56). Hastaların güneşten koruyucu bir ürün kullanması da önerilmektedir (61).

1.1.4.3. Riehl melanozu

Pigmente kontakt dermatit de denilmektedir (59). Sıklıkla alerjenlerle direk kontakt sonucu gelişir. Kozmetiklerin içindeki çeşitli kimyasallar ve parfümler en sık suçlanan etkendir (62). Hava yoluyla yayılan alerjenler de sebep olabilir. Pigmentasyon genellikle yüzdendir ancak boyun, el dorsumu ve ön kollarda etkilenebilir (59).

1.1.4.4. Civatte poikiloderması

Poikiloderma terimi ağsı görünümde lineer telanjiektazi, yüzeysel atrofi ve kalıcı hiperpigmentasyon/depigmentasyon adacıklarının bir arada görüldüğü duruma verilen isimdir. Yüz ve boyunda yerleşen ve sonradan ortaya çıkan bir poikiloderma tipidir. Parfüm ve kozmetiklerdeki fotoduyarlandırıcı kimyasalların sebep olduğu düşünülmektedir (59).

Bazı yazarlar bu durumun Riehl melanozu ile aynı antite olduğunu ya da daha ileri formu olduğunu kabul ederler (63). Hastaların yarısı ayrıca kaşıntı ve yanmadan şikayet eder, bir kısmında flushing gelişebilir. Güneş ve sıcağa maruz kalma, alkollü içecekler ve stres ile tetiklenebilir.

1.1.4.5. Eritromelanozis follikularis fasiei

Yüz ve boyunda hiperpigmentasyon, eritem ve foliküler papüllerle karakterize, genellikle genç erkeklerde rastlanan nadir görülen bir dermatozdur (59). Nedeni tam olarak bilinmeyen hastalığın etkili bir tedavisi de yoktur.

1.1.4.6. Brock'un peribukkal pigmentasyonu

Tipik olarak ağız çevresinde kırmızımsı kahverengi pigmentasyonla karakterizedir (57). Orta yaşlı kadınlarda sıktır. Kozmetik ürünlerin içindeki benzil salisilat, ylang ylang yağı, benzil alkol, risinoleik asit gibi bazı fotoduyarlandırıcı maddelerin ve rozasede topikal kortikosteroid kullanımının sebep olabileceği belirtilmektedir (57, 62).

1.1.4.7. Linea fusc

Kahverengi alın halkası adıyla da bilinir. Saç çizgisinde açık kahverengi hiperpigmente horizontal bant şeklinde ortaya çıkar. Patogenezi hala tam olarak bilinmeyen hastalığın epilepsi, nörosifiliz, parkinson, serebral travma ve tümör gibi nörolojik hastalıklardan köken alabileceği düşünülmüş ancak doğrulanmamıştır (64). Etyolojisinde fotoduyarlılık ve kronik aktinik hasarın da rol aldığı düşünülmektedir.

1.1.4.8. Fototoksik dermatit

Fototoksik bir maddenin güneş ışınlarıyla fotokimyasal reaksiyonu sonucunda ortaya çıkar. Fototoksik ajanla karşılaşma sonrası güneşe maruziyetle eritem ve bül, daha sonra da kalıcı bir postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişir (59).

1.1.4.9. İlaçlara bağlı hiperpigmentasyonlar

Akkiz hiperpigmentasyon vakalarının % 10-20'sini ilaçlara bağlı gelişen hiperpigmentasyonlar oluşturur (56, 61). Yüzde hiperpigmentasyon yapan ilaçlar aşağıdaki Tablo 1'de görülmektedir (57, 61-72).

Tablo 1.Yüzde pigmentasyon yapan ilaçlar

Antibiyotikler

Seftazidim
Florokinolonlar
Sülfonamidler
Trimetoprim
Tetrasiklinler
Nalidiksik Asit
Griseofulvin
Ketokonazol

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

Benoksaprofen
Kaprofen
Ibuprofen
Ketoprofen
Nabumetone
Naproksen
Tiaprofenik Asit
Salisilik Asit
Oksifen butazon

Antineoplastik Ajanlar

Dakarbazin
Fluorourasil
Methotreksat
Vinblastin
Bleomisin
Siklofosfamid

Retinoidler

Etretinat
Isotretinoin

Ağır Metaller

Altın
Gümüş
Bizmut

Terbinafin

Adalimumab

Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Citalopram
Sertralin

Prostoglandin Analogları

Travoprost
Latanoprost

Oral Kontraseptifler

Barbituratlar

Fenolftalein

Psoralenler

Amiadaron

Diltiazem

Fibrik Asit Deriveleri

Fenotiyazinler

İmipramin

Desipramin

Kinin

Kinidin

Diüretikler

Furosemid

Hidroklorotiyazid

Fenil butazon

1.1.4.10. Ekzojen okronozis

Okronozis homojentisik asit oksidaz eksikliğine bağlı ortaya çıkan alkaptonürili hastalarda bulunan kahverengi siyah ya da mavi hiperpigmentasyondur. Ekzojen okronozis ise fenol, rezorsinol ve HK gibi kimyasal ajanların deriye uzun süre uygulanması sonucunda gelişen klinik bir durumdur (73). Ekzojen okronozisin tedavisi zor olup önlemek daha kolaydır.

1.1.4.11. Periorbital hiperpigmentasyon

Yaygın görülen kozmetik bir sorundur. Göz etrafında dairesel hiperpigmente yama şeklindedir. Dermal melanin birikimi içerir. Çoğunlukla ailesel ve otozomal dominant geçişli olup etkili bir tedavisi yoktur (74, 75).

1.1.4.12. Efelid

Efelid yada çiller genellikle açık tenli ve kızıl saçlı bireylerde yüz, boyun, göğüs ve kol gibi güneş gören bölgelerde ortaya çıkan 1-2 mm'lik tekdüze renkte keskin sınırlı, kahverengi maküler lezyonlardır. Çocuklukta başlar, kış aylarında geriler (74-76).

1.1.4.13. Lentigo

Efelidlerden daha büyük 1-5 mm boyutlarında, genelde 1 cm'den daha büyük olmayan ancak bazen 1-2 cm boyutlara ulaşan, sınırları düzensiz, keskin sınırlı kahverengi veya siyah maküllerdir (74, 75).

Solar lentigo güneş gören bölgelerde ve daha geç yaşlarda ortaya çıkarken, lentigo simpleks tüm vücutta ve erken yaşlarda ortaya çıkabilir (74).

Yüz, eller, kollar, göğüs, sırt ve omuzlar sık yerleştiği vücut alanlarıdır. Bazı sistemik hastalıklarla birlikte çok sayıda lezyonla görülebilir. Peutz-Jegher, Carney ve Leopard sendromları bunlardan bazılarıdır.

1.1.4.14. Cafe-au-lait makülleri

Genellikle doğumda bulunan ya da yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan, çapları 1-20 cm arasında değişen, keskin sınırlı açık kahverengi makül ve yama lezyonlardır (74-76).

Normal popülasyonda % 10-30 arasında izole cafe-au-lait maküllerine rastlanabilir. Puberte öncesinde 0,5 cm, sonrasında 1,5 cm'den büyük ve sayısı altıdan fazla ise nörofibromatozis, Albright sendromu, tüberöz skleroz ve Fanconi anemisi açısından araştırılmalıdır (75, 76).

1.1.4.15. Travmatik tatuaj

Havai fişek parçaları, kum, metal, cam, barut, asfalt, toz gibi yabancı cisimlerin ya da petrol ürünlerinin kazara dermis içine gömülmesiyle oluşur (77).

1.1.4.16. Malign akantozis nigrikans

Özellikle yüz, perioral bölge, oral mukoza, parmak aralarında aniden ortaya çıkan koyu renkli, kadifemsi, keratozik ve akantotik lezyonlarla karakterizedir. En sık mide adenokarsinomunda görülür (78). Bunun dışında karaciğer, serviks, meme, akciğer, pankreas, kolon kanseri gibi pek çok kanser seyrinde de görülebilir (79).

1.1.4.17. Akkiz dermal melanositoz

Yüzde bilateral mavi gri maküller mevcuttur. Asya popülasyonunda sık görülür. Genellikle malar bölge tutulmasına rağmen, şakaklar, burun kanatları, göz kapakları, alın etkilenebilirken mukozalar tutulmaz. Melazma ile birlikteliği sıktır (80).

1.1.4.18. Eritema diskromikum perstans

Eritema diskromikum perstans ya da Ashy dermatozu koyu tenlilerde ve gençlerde sık görülen nedeni bilinmeyen bir deri hastalığıdır. Liken planus ile immünolojik olarak benzerlikler gösteren hastalık; kahverengi, asemptomatik,

progresif ve simetrik gri maküler hiperpigmentasyon ile karakterizedir. Lezyonlar daha çok gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşirken bazen yüz ve boyunda da görülebilir (61).

1.1.4.19. İdyopatik erüptif maküler hiperpigmentasyon

Genellikle çocuk ve adölesanlarda ortaya çıkan yüz, gövde ve ekstremitelerin proksimalini tutan, ender karşılaşılan bir hastalıktır. Lezyonları asemptomatik koyu kahverengi ya da kahverengi siyah maküllerle karakterizedir. Skatris bırakmadan iyileşir (81, 82). Etiyolojisi bilinmemektedir.

1.1.4.20. Maküler amiloidoz

Primer kutanöz amiloidoz deride amiloid birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Maküler, papüler ve nodüler olmak üzere üç farklı tipi bulunur. Etiyolojisinde herediter ve çevresel faktörler ile atopi, ultraviyole (UV), friksiyon rol alabilir. Maküler amiloidozda lezyonlar daha çok interskapular bölge, sırt ve göğüste, nadiren ekstremitelerde ve yüzde yerleşir. Lezyonlar sınırları belirgin olmayan grimsi kahverengi plaklar şeklinde izlenir (83).

1.1.4.21. Prurigo pigmentosa

Prurigo pigmentosa başlangıçta eritematöz papüllerle belirti veren daha ileri dönemlerde retiküler hiperpigmentasyonla karakterize, epizodik, kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar en sık sırtta görülmekle beraber, vücudun göğüs, karın, lumbosakral, uyluk ve alın bölgelerinde de yerleşebilir (84).

1.1.4.22. Dowling degos hastalığı

Otozomal dominant geçişli, retiküler pigmentasyonla karakterize, nadir rastlanan bir dermatozdur. Aksilla, kasıklar, yüz, boyun, kollar ve gövdede simetrik yerleşen asemptomatik pigmente maküllerle seyreder (85).

1.1.4.23. Konfluen ve retiküle papillamatoz

İnterskapuler, intermammaryal ve epigastrik bölgede lokalize, kırmızı kahverengi, birleşmeye meyilli papül ve plaklarla giden bir deri hastalığıdır (86).

1.1.4.24. Addison hastalığı

Addison hastalığı ya da primer hipoadrenalizm adrenal korteksin otoimmünite, enfeksiyon ya da tümör gibi sebeplere bağlı olarak bilateral destrüksiyonu sonucunda gelişen bir durumdur. Adrenokortikal hormonların eksikliği ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimini, ACTH da melanosit stimüle edici hormonu (MSH) uyarır. Sonuçta melanositlerde melanin artışına bağlı olarak deride ve oral mukozada yaygın pigmentasyon ortaya çıkar (59, 87).

Güçsüzlük, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ya da kabızlık, kilo kaybı ve hipotansiyon ile seyreden hastalık tedavi edilmediğinde öldürücü olabilir (87).

1.1.4.25. Hipertroidi

Hiperpigmentasyon Addison hastalığındakine benzer paterndedir. Özellikle koyu tenli hastalarda ortaya çıkar (54).

1.1.4.26. Hemakromatozis

Dokularda demir depolanmasına bağlı ortaya çıkan, yaygın rastlanan bir genetik hastalıktır (57, 59). Tanı alan hastaların % 70'inde hiperpigmentasyon mevcuttur. Hemosiderinin deride birikimine bağlı koyu gri hiperpigmentasyona neden olur (54).

1.1.4.27. Porfiriya kutanea tarda

Porfiriyanın en sık görülen tipidir. Karaciğerdeki üroporfirinojen dekarboksilaz enziminin eksikliği sonucunda güneş gören bölgelerde büller ortaya çıkar. Büllöz lezyonlar yanı sıra atrofik skatrisler, milia, sklerodermoid değişiklikler, hiperpigmentasyon ve fasiyal hipertrikoz da görülebilir. Serum ve idrarda porfirin düzeylerinde artış saptanır.

1.1.5. Hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

1.1.5.1. Hipopigmentasyon yapan ajanlar

1.1.5.1.1. Lokal tedaviler

A- Fenolik ajanlar

Hidrokinon

Tirozinaz enzimini baskılayıp dopanın melanine dönüşümünü engeller. Diğer olası etki mekanizmaları DNA ve RNA sentezinin baskılanması, melanozomların ve melanositlerin yıkımıdır (89).

Hidrokinon, epidermal melanositlerde olduğu gibi ancak yüksek tirozinaz aktivitesi olan hücrelerde etkilidir. Dolayısıyla, bu enzim aktivitesini göstermeyen ve makrofajlarda bulunan dermal melanin birikimine ait bozukluklarda etkisiz kalmaktadır (90).

Sıklıkla %2-5 konsantrasyonlarda kullanılır. Konsantrasyon arttıkça etkinliğin ve yan etkilerin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca % 5 üzerindeki konsantrasyonun daha iyi sonuçlar göstermediği bildirilmiştir (90-92).

Retinoidler, vitamin C gibi antioksidanlar ve alfa hidroksiasitlerle kombine edilmesinin etkinliğini ve penetrasyonunu artırdığı bildirilmiştir (90, 93).

Hidrokinon ile tretinoin (%0,05-0,1 konsantrasyonda), glikolik asit, C vitamini, retinol ve florlu steroidlerin (deksametazon ve betametazon gibi) kombine edildiği birçok ürün bulunmaktadır. Tretinoin HK'nın oksidasyonunu engeller, epidermal geçişini artırır, pigment eliminasyonunu sağlar ve keratinosit çoğalmasını tetikler. Kortikosteroidler irritatif yan etkileri azaltır ve hücrel metabolizmayı azaltarak melanin sentezini baskılar fakat uzun dönem kullanımları önerilmez (57). Bu kombinasyonların etkinliği monoterapiden daha yüksek bulunmuştur. HK'ya ait klinik etkilerin görülebilmesi için en az 4-6 haftalık düzenli kullanım gerekir (92).

Hidrokinonun akut yan etkileri alerjik ve irritan kontakt dermatit, tırnakta renk değişikliği ve postinflatuar hiperpigmentasyondur (94).

Tedavide % 5 ve üzeri konsantrasyonların kullanımı sonucu kliniği konfetiye benzemesi nedeniyle "leukoderma en confetti" adı verilen kalıcı depigmentasyon gelişebilir (64).

En önemli kronik yan etkisi ise, ilacın uygulandığı alanlarda retiküler, hiperpigmente lekelerin gelişimidir. HK'nın monobenzil eter formu serbest oksijen radikallerine dönüşerek melanosidal etki gösterdiğinden yaygın vitiligo hastalarında kalıcı depigmentasyon endikasyonu dışında kullanılması uygun değildir (93).

B- Fenolik olmayan ajanlar

Tretinoin

Hayvan çalışmalarında retinolün tirozinaz indüksiyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Retinoidlerin keratinositlere pigment transferini bozabileceği ve epidermin daha hızlı dökülmesini sağlayarak pigment kaybını hızlandırabileceği ileri sürülmektedir (92, 95).

Başta melazma olmak üzere pek çok pigmentasyon bozukluğunda kullanılmaktadır. Epidermal melazma tedavisinde % 0,05-0,1 tretinoin kullanımı oldukça etkili olup bu hastalarda tretinoinin tek başına kullanımında % 68-73 oranında tam iyileşme gözlenmiştir. Ancak fenolik ajanlarla karşılaştırıldıklarında daha uzun süre kullanım gerektirdikleri ve belirgin etkilerinin 24 hafta sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu etkinliği artırmak için % 0,1 tretinoin, % 5 HK ve % 0,1 deksametazon gibi hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir. Tretinoin uygulamasına ait orta şiddetli yan etkiler eritem ve soyulmadır. Bazı olgularda şiddetli dermatit tablosu bazen de hiperpigmentasyon gelişebilir. Tretinoini güneş koruyucularla birlikte kullanmak güneş yanığını ve fotohasarlaşmayı önlemede yardımcı olur (95-98).

Azelik asit

Pityrosporum ovale kültüründen izole edilen dikarboksilik asit olup tinea versikolorda görülen hipomelanozisten sorumludur (99). Mitokondrial oksidoredüktaz aktivasyonunu ve DNA sentezini baskılayarak etki gösterir (100).

Azelik asit tedavisi günde iki kez olmak üzere yaklaşık 3 ila 12 ay sürmektedir. Kullanıldığı konsantrasyonlarda tedavi iyi tolere edilir. En sık karşılaşılan yan etkileri 2 ila 4 haftalık kullanımla gerileyen eritem, kaşıntı, irritasyon ve kepeklenmedir. Nadiren alerjik duyarlanma ve fototoksik reaksiyonlar görülebilir (92).

Tazaroten

Tazaroteninin fotohasarlanma tedavisindeki etkinliği bilinmektedir. Birçok çalışma % 0.1 tazaroten kreminin günde bir kez uygulama ile en belirgin olarak 2 hafta gibi kısa bir sürede noktasal pigmentasyonu ve 4 haftada lentigoları azalttığını göstermiştir (101).

Adapalen

Adapalen akne tedavisinde tretinoine benzer etki gösteren fakat daha az irritasyona yol açan sentetik bir retinoiddir (102).

C- Kombinasyon tedavileri

İlk olarak Kligman ve Willis (103) tarafından topikal tedavilerin etkinliğini arttırmak amacıyla kombinasyon tedavilerinin kullanımı ileri sürülmüştür. Kombinasyon tedavilerinin amacı tedavi süresini kısaltmak, yan etki riskini azaltmak ve etkinliği arttırmaktır. Bu amaçla en sık kullanılan formül Kligman formülüdür. Diğer kullanılan kombinasyon tedavileri arasında Pathak (104) ve Westerhof (105) formülleri yer alır. Kombinasyon tedavileri HK ve retinoik asidin tek başına kullanılmalarından daha etkilidir (98).

Tablo 2. Renk açıcı formüller

İçerik
<u>Kligman formülü</u>
· % 5 HK
· Tretinoin % 0,05-0,1
· Deksametazon veya betametazon vaeleat % 0,1
Hidroalkol baz krem veya baz merhem içinde
<u>Pathak formülü</u>
· % 2 HK
· Tretinoin % 0,05-0,1
Hidroalkol baz krem veya baz merhem içinde
<u>Westerhof formülü</u>
· N-asetilsistein % 3
· % 2 HK
% 1 hidrokortizon baz merhem içinde

Kligman formülünün günde iki kez uygulanmasıyla etki 3 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkmakta ve 5-7 haftada maksimum düzeye ulaşmaktadır. Kligman formülünün istenmeyen yan etkileri arasında fasiyal eritem, akneiform erüpsiyon,

kontakt dermatit, telenjektazi, vellüs tipi kıllarda artış ve lökoderma sayılabilir (106, 107).

D- Diğer tedaviler

N asetil sistein

N-asetil sisteinin renk açıcı etkisi, dopakuinon ile bağlandıktan sonra daha açık bir renk olan feomelanine dönüşümü uyaran hücre içindeki glutatyon seviyesini arttırmasına bağlıdır (95).

Arbutin

Arbutin (hidrokinon-b-D-glukopiranosidil) ve metil arbutin ayı üzümünde bulunan doğal renk açıcı glukosidlerdir. Tirozinaz aktivitesini baskılayarak etki gösterir (108).

Glabridin

Meyan kökü ekstraktının ana bileşiği olan glabridin tirozinaz enzim aktivitesini baskılayarak etki gösterir. Glabridinin renk açıcı etkisi HK'dan 16 kat yüksek bulunmuştur (109).

Ellajik asit

Üzüm, kiraz, çilek, ceviz ve yeşil çayda bulunan bu madde tirozinaz inhibisyonu ile melanogenezi baskılayarak etki gösterir (110).

Mekuinol

Mekuinol (4-hidroksianizol) %5-20 konsantrasyonlarında solar lentigo tedavisinde Avrupada yaygın olarak kullanılan ve Kanada ile Amerika Birleşik Devletlerinde de onayı olan bir preparattır. Tirozinaz enzim substratı olup melanogeneze yarışmacı inhibitör olarak işlev görür (111).

Melatonin

Melatonin pineal bezden güneş ışığına cevap olarak salınan bir hormondur. Doza bağlı olarak melanogenezi baskılar. İnsanlarda renk açıcı en uygun konsantrasyonu henüz belli değildir (92).

Niyasinamid

B3 vitamininin amid formu olan niyasinamid melanozomların epidermal keratinositlere geçişini baskılar (112).

Soya

Soya melanin transferini azaltan ve dolayısıyla depigmentasyonu arttıran iki serin proteaz inhibitörü içermektedir. Bu etki ancak pastörize olmayan soya sütü ile elde edilebilir (113).

Kağıtdutu

Broussonetia papyrifera ağacının köklerinden elde edilen kağıtdutu ekstraktı Avrupa ve Güney Amerika’da popüler bir renk açıcı ajandır (114).

Kojik asit

Kojik asit (5-hidroksi-2-hidroksimetil-4-piron) fungal bir metabolik ürün olup potent bir tirozinaz baskılayıcısıdır (115).

Kojik asit tek başına % 2 HK’dan daha etkisizdir (116).

Güneş koruyucular

Görünür radyasyonun yanı sıra ultraviyole A (UVA) ile ultraviyole B (UVB) ile melanositlerin kolayca stimüle olması sebebiyle her türlü pigmentasyonun önlenmesinde, tedavi süresince ve tedavi sonrasında geniş spektrumlu güneş koruyucuların kullanılması önemlidir. Uygun tedavinin yapıldığı ancak yeterli ölçüde güneşten korunamayan hastalarda pigmentasyon tekrarlamaktadır (4, 38, 117, 118).

1.1.5.1.2. Yeni oral tedaviler

Prokyanidin

Elma, tarçın, çam ağacı kabuğu, kırmızı şarap, kakao ve üzüm çekirdeğinde bulunan bu maddenin UV’ye bağlı oluşan eritemden koruduğu ve ek olarak in vitro ortamda E ve C vitamininden daha güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiştir. Melazması olan 30 Çinli kadın üzerinde yapılan çalışmada oral prokyanidin tedavisine belirgin yan etki görülmeden % 80 olumlu yanıt alınmıştır (119, 120).

Traneksamik asit

UV’ye bağlı plazmin aktivitesini önlediği gösterilen oral bir ajandır. Bu etkisi dolaylı olarak tirozinaz aktivitesini azaltmaktadır (121-123). Lee ve ark. (124) melazma tedavisinde kullanmışlar ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir.

1.1.5.2. Fiziksel Yöntemler

Kriyoterapi

Solar lentigoların tedavisinde kriyoterapi Batı Avrupa ve Amerikada yaygın olarak kullanılmaktadır (125).

Bu tedavinin temel prensibi hücre donması ile doku hasarını tetiklemektir. Melanositler -4°C ile -7°C’de soğukla yıkıma uğrar. Solar lentigolarda tek bir donma erime döngüsü yeterli olup tekrarlayan döngüler gereksiz doku yıkımına sebep olur (126).

Yoğun pulse ışık tedavisi

Yoğun pulse ışık tedavisinde (IPL) lazer olmayan filtreli flash lambadan salınan geniş bant görünür ışık kaynağı kullanılır. Kawada ve ark. (127) Asya ırkından solar lentigolu 45 hastada 2-3 hafta aralıkla 3-5 kez bu tekniği kullanarak % 40 başarı elde etmişlerdir.

Dermabrazyon

Dermabrazyon epidermis ve yüzeysel dermisi uzaklaştıran mekanik abrazyon bir işlemdir. Bu işlemin bazen kalıcı olabilen yan etkileri hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyondur (99, 125).

Lazer

Melaninin 351-1064 nm arasında yer alan geniş spektrumu selektif fototermoliz ile birçok lazerin kullanımına olanak vermiştir. Yıkıma uğrayan melanositlerden ortama dökülen melanin pigmenti trans-epidermal olarak veya makrofajlar aracılığı ile uzaklaştırılmaktadır (128).

Kısa dalgaboyundaki (<600 nm) lazerler düşük enerji akımı ile pigment hücreleri yıkıma uğratmakta dolayısıyla sadece yüzeysel pigment lezyonlarda kullanılabilir. Uzun dalgaboylu (>600 nm) lazerler daha derin dokulara geçebildiğinden dermisteki pigment lezyonları hedef alabilir. Pigmentasyon tedavisinde kullanılabilen lazerler puls dye (510 nm), bakır (511 nm), krypton (520-530 nm), çift frekanslı Nd: YAG (532 nm), Q-anahtarlı ruby (694nm), Q-anahtarlı alexandrite (755 nm), Q-anahtarlı Nd: YAG (1064 nm), CO₂ (10.600 nm) ve argon (488-630) diod lazerlerdir (125).

Lazerle pigmentasyon tedavisinde hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve atrofi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Özellikle postinflatuar hiperpigmentasyon ve melazma tedavisinde, melanositlerin hiperaktivasyonu ve lazer tedavisine inflammatuar cevap olarak hiperpigmentasyon geliştiğinden tedavi çok yüz güldürücü değildir (96).

1.1.5.3. Kimyasal Yöntemler

Kimyasal soyma

Kimyasal soyma tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanlar alfa hidroksilik asitler (glikolik asit, laktik asit, malik asit, sitrik asit, tartarik asit), beta hidroksilik asitler (salisilik asit), trikloroasetik asit ve Jessner solüsyonu (resorsinol, laktik asit, salisilik asit)'dur. Jessner solüsyonu sadece yüzeysel kimyasal soyma veya trikloroasetik asit (TCA) ile yapılacak kimyasal soyma işlemine hazırlık için kullanılan bir preparattır (129-131).

Glikolik asit, şeker kamışından elde edilen alfa-hidroksilik asittir. Düşük konsantrasyonlarda pigmente keratinositlerin hızla dökülmesini sağlar, yüksek konsantrasyonlarda ise epidermolizise sebep olur. Yapılan araştırmalarda glikolik asitin hiperpigmentasyon tedavisinde, TCA'dan daha güvenilir ve etkin olduğu bildirilmiştir (132, 133).

Glikolik asit, kimyasal soyma, melazmaya bağlı hiperpigmentasyon, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve fotoyaşlanma tedavisinde en etkili tedavi seçeneklerindendir (99, 129).

Trikloroasetik asitin % 10-25'lik konsantrasyonları yüzeysel, % 35-50'lik konsantrasyonları orta derinlikte ve % 50-70'lik konsantrasyonları derin kimyasal soyma için kullanılmaktadır. Trikloroasetik asitin yan etkileri arasında ani epidermal nekroz, postinflamatuvar pigmentasyon ve hipertrofik skarlar yer almaktadır (96, 134).

Kimyasal soymanın yan etkileri arasında hipopigmentasyon ya da hiperpigmentasyon, uzamış eritem, kolloid milia, püstüloktik akne, herpes simpleks enfeksiyonlarının reaktivasyonu ve yüzeysel bakteriyel enfeksiyonlar, atrofi, telenjektaziler yer almaktadır. Bu etkiler derin kimyasal soymada daha belirgindir. Melazmalı hastalarda kimyasal soyma, tretinoin ve HK tedavilerinin yan etkileri karşılaştırıldığında, HK kullanımı sonrasında reaktif hiperpigmentasyon insidansının belirgin derecede düşük olduğu belirtilmiştir (56, 135).

Kimyasal soyma sonrası ilk 6 aylık süre içinde oral kontraseptifler, ekzojen östrojenler ve fotosensitizasyon yapıcı ilaçların kullanımı, güneş ışığına maruziyet ve gebelik anormal pigment gelişimiyle sonuçlanabileceği için hastalara bu gibi durumlardan kaçınmaları önerilmelidir (134).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden sağlanan 250–350 gram ağırlığında, Long Evans cinsi, 14-16 haftalık, 10 adet erkek, 10 adet dişi rat kullanıldı. Ratların ölümü nedeniyle çalışmayı, 8 adet erkek, 9 adet dişi rat olmak üzere 17 adet rat tamamladı. Sekizi çalışma ve dokuzu kontrol grubu olmak üzere ratlar iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna cerrahi müdahale ve ilaç uygulamaları, kontrol grubuna ise sadece cerrahi müdahale uygulandı.

2.1.1. Barınma

Ratlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde günün 12 saati ışıklı olan, 22-25 ° C sıcaklığındaki odalarda, her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde toplam 17 adet kafeste barındırıldı.

2.1.2. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan standart rat yemi kullanıldı. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Ratların istedikleri kadar yem yemelerine ve su içmelerine izin verildi. Ratların ağırlıkları elektronik tartı (KERN CB 6K1N) ile gram olarak ölçüldü.

2.2. Deneysel protokol

2.2.1. Cerrahi müdahale

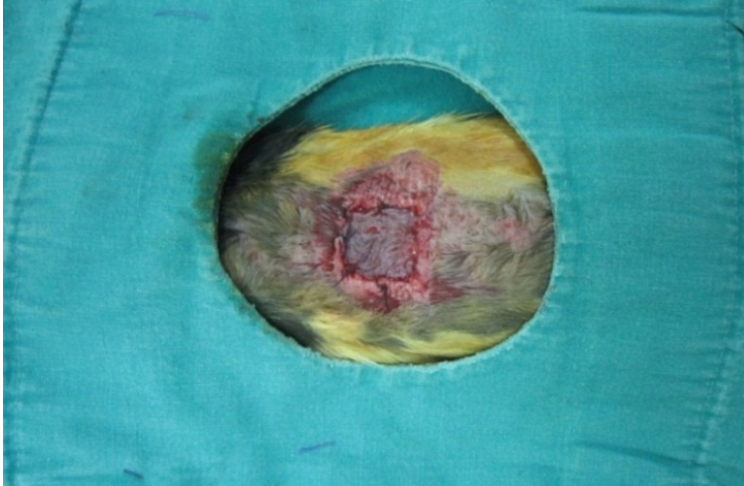
Çalışmadaki deneylerin tümü Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 29.12.2011 tarih ve 140 nolu kararıyla, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi ameliyathanesinde yapıldı. Her iki gruptaki hayvanlara aynı cerrahi müdahale uygulandı. Önce 75 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer) intramusküler yoldan verilerek anestezileri sağlandı. Hayvanın deri grefti alınacak olan sırt bölgesi kılları tıraş edildi. Denekler yüzükoyun pozisyonda yatırıldı. Cerrahi saha polivinilpirolidon iyot solüsyon (Batticon solüsyon, Adeka) ile dezenfekte edildi. Sırt bölgesinden elektrikli şarjlı Humeca D80 marka dermatom makinasıyla 0,2 mm kalınlığında 2x2 cm ebadında KKDG alındı. Graft alınan

alandaki dokular kas tabakaya kadar eksize edildi (Şekil 1). Bu eksizyonla greftlenen alanların, kenar dokudan çukur olmasıyla operasyon sonrası dönemde rahatlıkla fark edilebilmesi ve tam kat bir deri defekti oluşturularak greftin TKDG'ye benzemesinin önlenmesi amaçlandı.



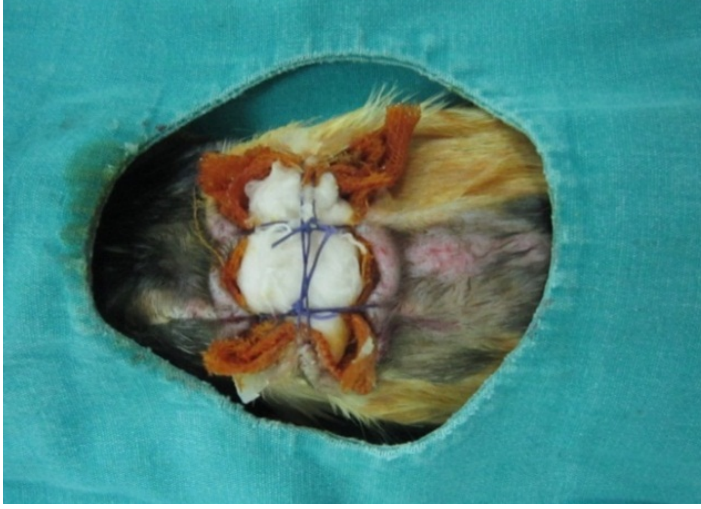
Şekil 1. Graft alındıktan sonra kas tabakaya kadar eksizyon uygulanan bölgenin görünümü

Graft 4/0 keskin iğneli poliglaktin dikiş materyali (Vicryl, Ethicon) yardımıyla yara yerine dikildi (Şekil 2).



Şekil 2. Yerine dikilen greftin görünümü

Tie-over yöntemiyle pansuman yapılarak yara kapatıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Tie-over pansumanının görünümü

Pansumanda kullanılan fileler kazak şeklinde hayvanlara giydirilip bantlarla sabitlendi (Şekil 4). Bu şekilde hayvanın pansumanını açması önlendi. Pansuman 5 gün sonra açıldı ve yara yerleri günde 2 kez basitrasın ve neomisin sülfat içerikli pomadla (Thiocilline pomad, Abdiibrahim) pansuman yapıldı. Hayvanlar operasyon döneminden itibaren her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde barındırıldı.



Şekil 4. Pansuman filesini kazak şeklinde giydirerek yarası kapatılan hayvanın görünümü

2.2.2. İlaç uygulamaları

Sadece çalışma grubuna ilaç uygulaması yapıldı. Ameliyatın 15. gününde başlanarak günde 2 kez % 4 HK (Expigment % 4 krem, Orva), % 0,1 retinoik asit (Acnelyse krem) ve % 0,1 betametazon kremler (Betnovate krem) 60 gün boyunca sürüldü.

2.2.3. Görsel değerlendirme

Hem çalışma hem de kontrol grubundaki ratların greftlerine postoperatif 45. ve 75. günlerde görsel olarak Melazma Ağırılık Skalası (MAS) ile renk değerlendirmesi yapıldı. Bu skalada 0'dan 3'e kadar puanlama vardır. 0: lezyonun yanındaki normal deriyle arasında renk açısından fark yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır derecede koyuluk farkı var. Üç adet gözlemci çalışma ve kontrol gruplarını karışık kör kontrollü olarak değerlendirdi. Bu üç gözlemcinin değerlendirme puanlarının aritmetik ortalaması alındı.

2.2.4. Histolojik değerlendirme

Tüm hayvanlar postoperatif 75. günde (tedavinin 60. günü) karbondioksit solutma yöntemi kullanılarak öldürüldü. Histolojik inceleme için greftli alandan biyopsi alındı. Alınan deriye ait doku örnekleri % 10 formolde tespit edildikten sonra rutin takip işlemine alındı. Takip işlemlerinin sonucu parafin bloklara gömülen dokulardan 4 µm kalınlığında kesitler elde edilerek hemotoksilen eozin boyasıyla, immünohistokimyasal olarak S100 (Ventana Medical Systems Inc., Arizona, USA) ve histokimyasal olarak Masson Fontana (MF) boyalarıyla boyandı. S100 immünohistokimyasal boyama Ventana marka otomatik boyama cihazıyla yapıldı. Elde edilen boyalı preparatlar Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN tarafından kör kontrollü olarak BX 51 Olympus marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. Melanin pigmentini göstermek için MF boyası kullanılırken, melanositleri göstermek için S100 boyası kullanıldı. Her iki boyama için epidermisdeki boyamanın şiddetine göre 0: yok, 1: minimal, 2: hafif, 3: orta, 4: ağır şeklinde puanlanarak değerlendirildi.

2.2.5. İstatistiksel Yöntem

Denek takip formları aracılığı ile toplanan veriler, SPSS 11.5 paket programı kullanılarak veri tabanı oluşturulduktan sonra elektronik ortama aktarılmış ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistikî anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmıştır.

Kontrol grubunun 9 ve çalışma grubunun 8 olmak üzere toplam örneklem boyutunun 17 vakadan oluşması nedeni ile değişkenler normal dağılıma uymadığı için istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırılmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Gruplar postoperatif 45. ve 75. günde MAS ile değerlendirilerek sayısal değerler elde edildi.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 45. ve 75. gün MAS puan ortalamaları

Gruplar	45. gündeki MAS puanı	75. gündeki MAS puanı
Çalışma 1	1, 33	0
Çalışma 2	1, 00	0,33
Çalışma 3	0,66	0
Çalışma 4	1, 33	1, 66
Çalışma 5	1, 00	0
Çalışma 6	1, 00	1, 00
Çalışma 7	0,66	1, 00
Çalışma 8	1, 00	2, 00
Kontrol 1	2, 33	1, 00
Kontrol 2	1, 33	2, 00
Kontrol 3	1, 00	0,66
Kontrol 4	1, 33	1, 66
Kontrol 5	1, 33	2, 33
Kontrol 6	1, 33	0,66
Kontrol 7	1, 66	1, 00
Kontrol 8	1, 66	0
Kontrol 9	0,66	1, 00

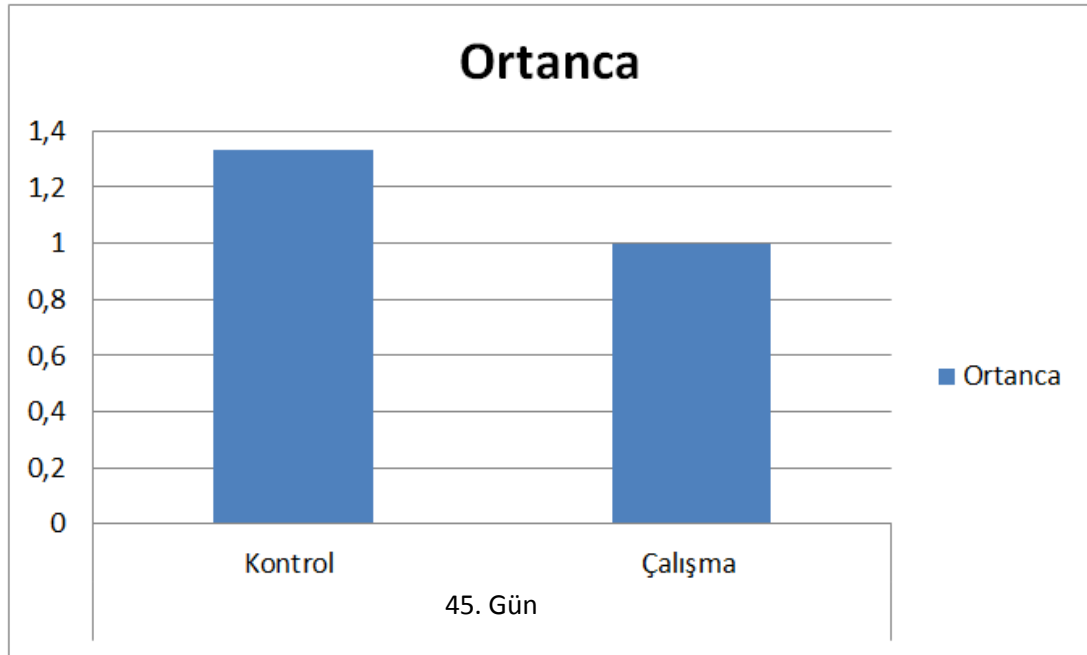
Grumlardan alınan doku örneklerinden hazırlanan preparatlar her iki boya için epidermisteki boyamanın şiddetine göre 0'dan 4'e kadar puanlar verilerek değerlendirildi.

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun S100 ve MF boyalarıyla histolojik olarak değerlendirme puanları

Gruplar	S100	MF
Çalışma 1	2	2
Çalışma 2	2	2
Çalışma 3	2	2
Çalışma 4	2	2
Çalışma 5	2	1
Çalışma 6	1	2
Çalışma 7	1	2
Çalışma 8	2	2
Kontrol 1	4	3
Kontrol 2	4	3
Kontrol 3	3	3
Kontrol 4	2	3
Kontrol 5	2	2
Kontrol 6	3	4
Kontrol 7	2	2
Kontrol 8	2	3
Kontrol 9	4	4

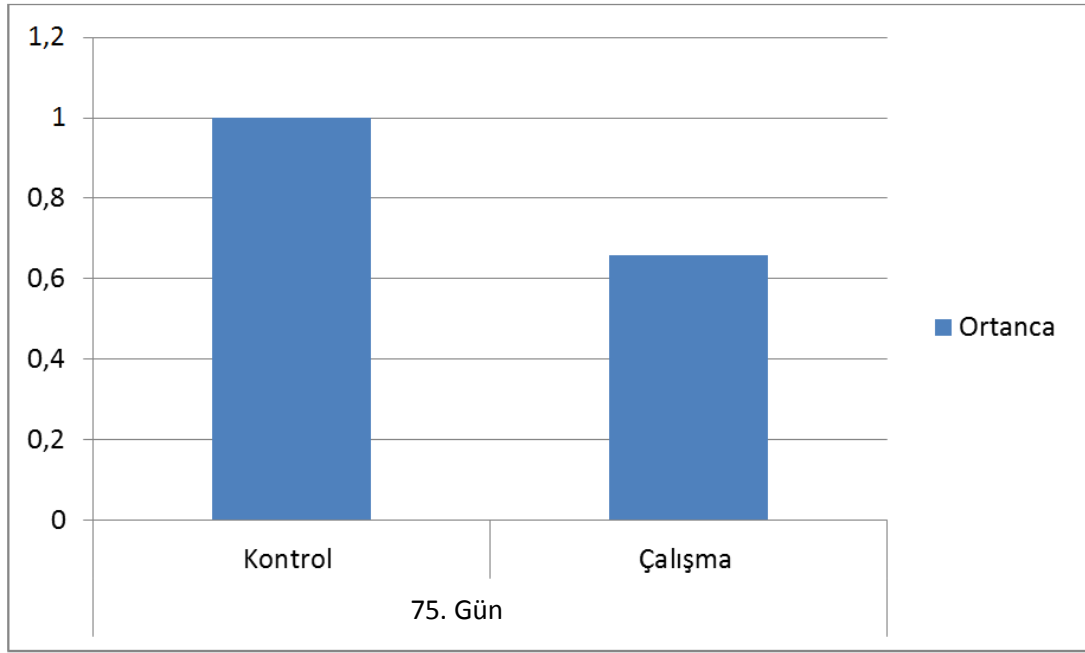
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 45. ve 75. gün MAS puan ortalamaları ile S100 ve MF değerlendirme puanlarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Değişken	Grup	n	Sıra ortalaması	Ortanca	U	p
45. gün MAS puan ortalamaları	Kontrol	9	11, 33	1, 33	15, 000	, 036
	Çalışma	8	6, 38	1, 00		
75. gün MAS puan ortalamaları	Kontrol	9	10,17	1, 00	25, 500	, 302
	Çalışma	8	7, 69	, 66		
S100 puanı	Kontrol	9	11, 67	3, 00	12, 000	, 009
	Çalışma	8	6, 00	2, 00		
MF puanı	Kontrol	9	12, 22	3, 00	7, 000	, 002
	Çalışma	8	5, 38	2, 00		



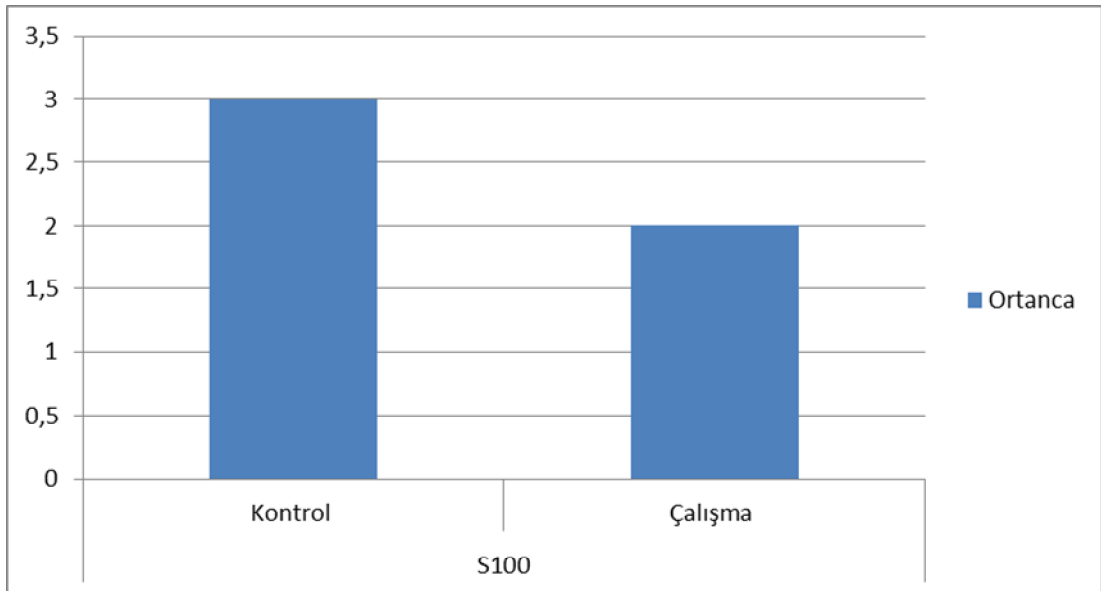
Şekil 5. Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 45. gün MAS puanlarının ortancası (p=0,036)

Çalışma grubunun 45.gün MAS puan sıra ortalaması 6, 38 (ortancası: 1, 00) iken kontrol grubunun sıra ortalaması 11, 33'tür (ortancası: 1, 33), çalışma grubunun MAS ile görsel değerlendirme puanlarının istatistiksel olarak kontrol grubu puanlarına göre küçük olduğu tespit edilmiştir.



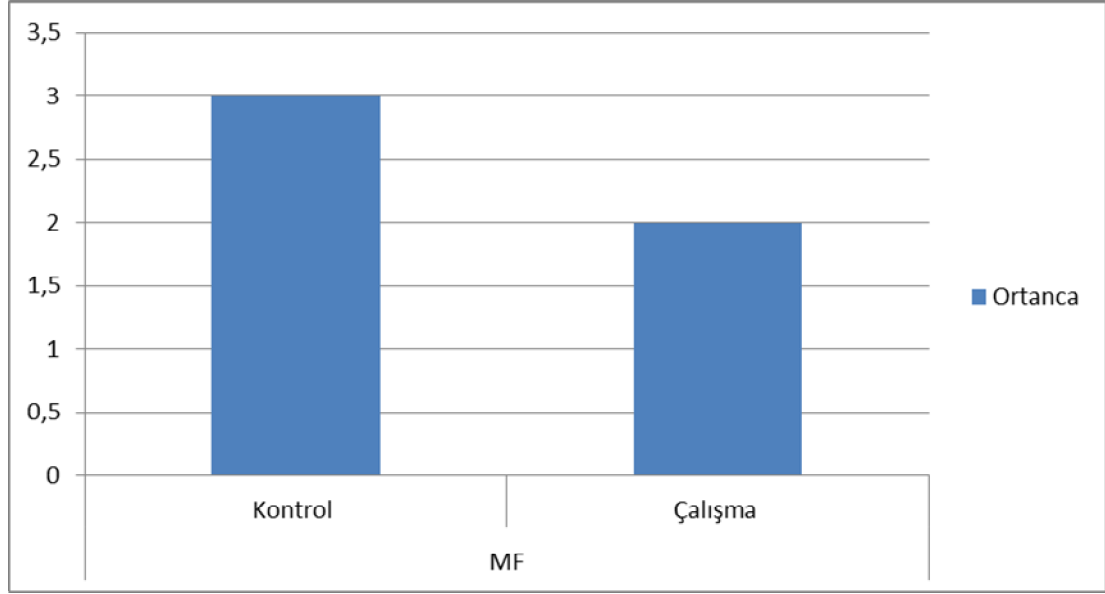
Şekil 6. Çalışma ve kontrol grubunun postoperatif 75. gün MAS puanlarının ortancası (p=0,302)

Çalışma grubunun 75. gün MAS puanlarının sıra ortalaması 7,69 (ortancası: 0,66) iken kontrol grubunun sıra ortalaması 10,17'dir (ortancası: 1,00), gözlemlenen bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.



Şekil 7. Çalışma ve kontrol grubunun S100 puanı ortancası (p=0,009)

Çalışma grubunun S100 puan sıra ortalaması 6, 00 (ortancası:2, 00) iken kontrol grubunun sıra ortalaması 11, 67'dir (ortancası: 3, 00), çalışma grubunun S100 puanlarının istatistiksel olarak kontrol grubu değerine göre küçük olduğu tespit edilmiştir.

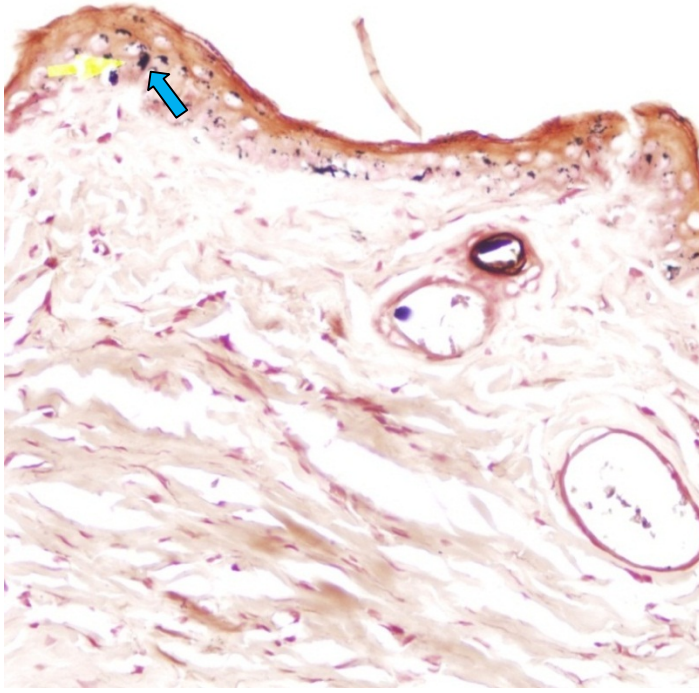


Şekil 8. Çalışma ve kontrol grubunun MF puanı ortancası (p=0,002)

Çalışma grubunun MF puan sıra ortalaması 5, 38 (ortancası: 2, 00) iken kontrol grubunun sıra ortalaması 12, 22'dir (ortancası: 3, 00), çalışma grubunun MF puanlarının istatistiksel olarak kontrol grubu değerine göre küçük olduğu tespit edilmiştir.

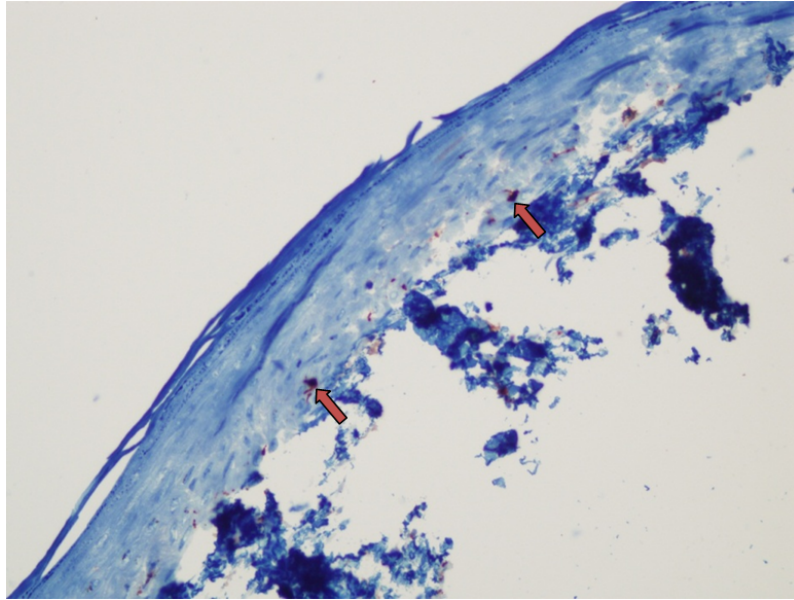
Çalışma ve kontrol grubunun 75. gün MAS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p>0,05). Çalışma ve kontrol grubunun 45. gün MAS puanları, S100 ve MF puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05).

Koyu renkli noktalar halinde epidermiste dağınık vaziyette bulunan melanin pigmenti okla gösterilmiştir (Şekil 8).

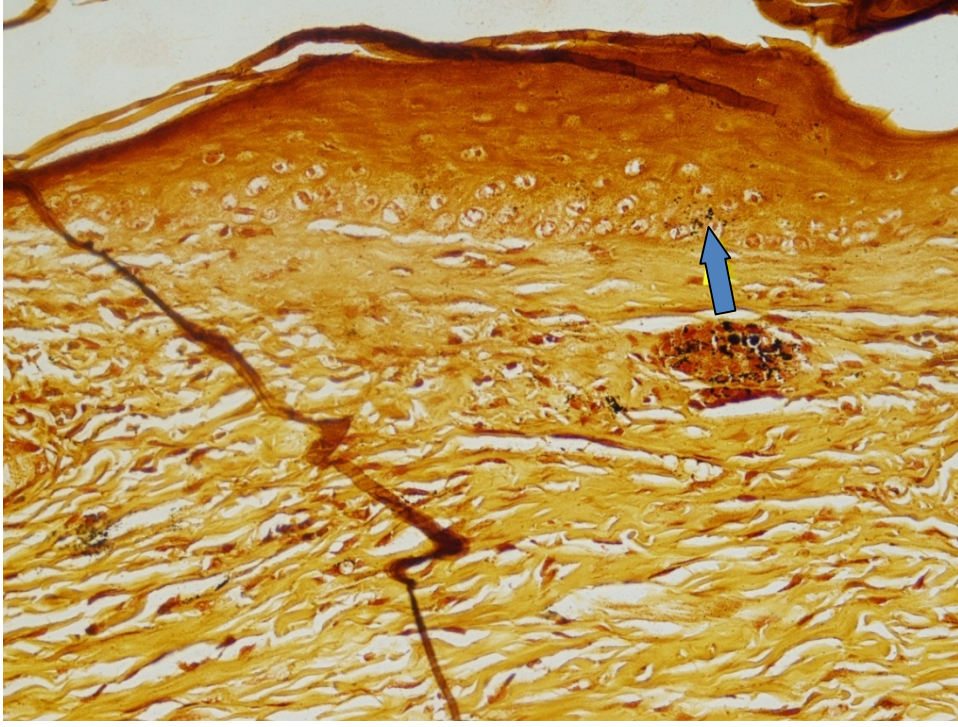


Şekil 9. Kontrol grubunda MF boyasıyla artmış olan melanin pigmentini gösteren mikroskopik görüntü. MF değerlendirme puanı: 4.

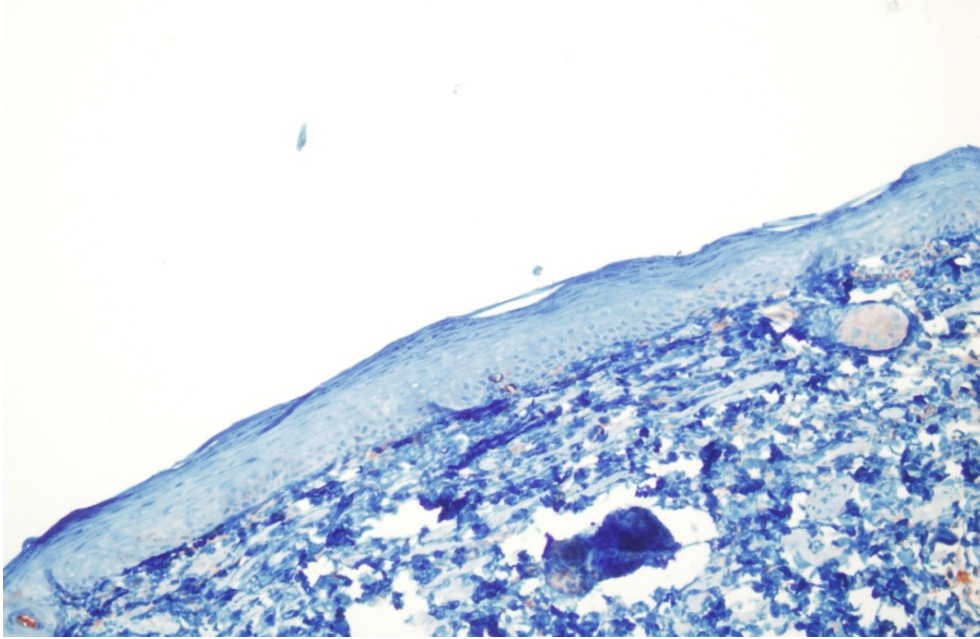
Sayıları artan melanosit hücreleri oklarla gösterilmiştir. Şekil 10.



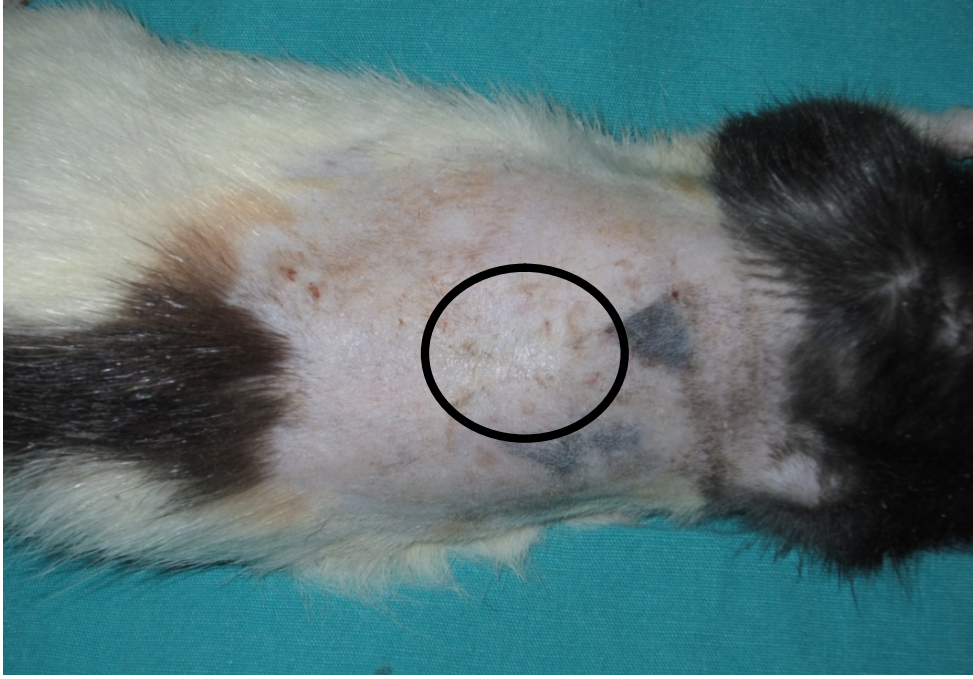
Şekil 10. Kontrol grubunda S100 boyasıyla artmış olan melanosit hücrelerini gösteren mikroskopik görüntü. S100 değerlendirme puanı: 2.



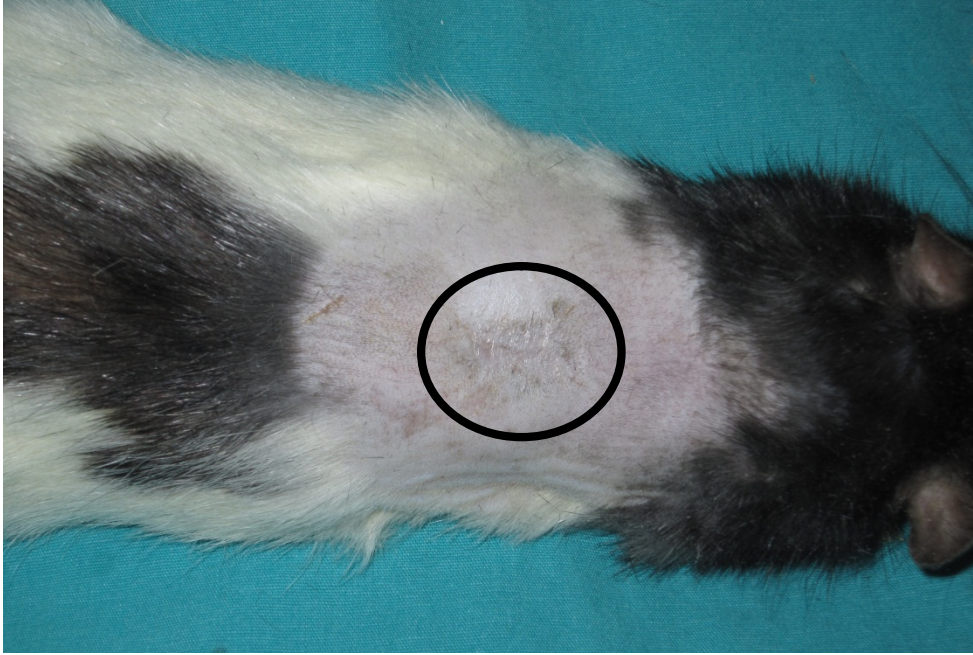
Şekil 11. Çalışma grubunda MF boyasıyla melanin pigmentini gösteren mikroskopik görüntü. MF değerlendirme puanı: 1.



Şekil 12. Çalışma grubunda S100 boyasıyla azalmış olan melanosit hücrelerini gösteren mikroskopik görüntü. S100 değerlendirme puanı: 0.



Şekil 13. Çalışma grubunun postoperatif 75. gündeki görünümü (tedavinin 60. günü).
MAS puanı:1.



Şekil 14. Kontrol grubunun postoperatif 75. gündeki görünümü. MAS puanı: 3

Hayvanların tedavi edilen yerlerinde kızarıklık ve soyulma gibi bulgular görülmüştür. Bu bulguların hidrokinon ve tretinoinin yan etkileri olduğu düşünülmüştür.

4.TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol grubunun 45. gün MAS puanlarının ortanca değeri 1, 33 iken çalışma grubunun değeri 1,00'dir. MAS'a göre 45. günde kontrol grubunda hafifle orta arası, çalışma grubunda ise hafif derecede hiperpigmentasyon olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun 75. gün MAS puanlarının ortanca değeri 1, 00 iken çalışma grubunun değeri 0,66'dır. MAS'a göre 75. günde kontrol grubunda hafif derecede, çalışma grubunda ise hafif dereceden daha az hiperpigmentasyon görülmüştür. Bu değerler bize çalışmada kullanılan her iki gruptaki hayvanların greftlerinin hiperpigmente olduğunu ve 1. aydan sonra pigmentasyonun azaldığını göstermektedir. Bununla beraber 45. günde değerlerin çalışma grubunda daha düşük olduğunun görülmesi bize çalışma grubunda daha az hiperpigmentasyon olduğu sonucuna götürmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunun S100 puan ortancası 3,00 iken çalışma grubunun 2,00'dir. Kontrol grubunun MF puan ortancası 3,00 iken çalışma grubunun 2,00'dir. Histolojik değerlendirmede kullanılan puanlamaya bakıldığında kontrol grubunda orta, çalışma grubunda ise hafif derecede boyanma olduğu görülmektedir. Verilen tedavinin çalışma grubunda histopatolojik olarak hem melanositleri hem de melanin pigmentini azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak bu hayvanlardaki deri grefti hiperpigmentasyonu verdiğimiz tedaviyle önlenebilmektedir.

Bulunduğu alandan tamamen ayrılan ve alıcı alana yeni vasküler bağlantı oluşturulmadan konan dokuya greft denir. Kendiliğinden veya dikişle kapatılamayan yaraların kapatılmasında deri greftleri değerli bir seçenektir. Cilt grefti, epidermisin tamamını ve beraberinde de dermisin bir kısmını veya tamamını kapsayacak şekilde alınabilir. Buna göre sırasıyla KKDG veya TKDG olarak adlandırılır. Kalın greftler daha çok sayıda deri eki (ter bezleri, kıl folikülleri ve sebace bezler) içerirler. KKDG, saçlı deri ve ekstremiteler dahil vücudun her yerinden alınabilir (136). Ama daha çok uyluk üst kısmının ön, iç ve dış tarafları, kolun iç ve dış tarafları ve ön kol iç yüzey tercih edilir. En sıklıkla kullanılan bölge ise uyluk ön iç tarafıdır (137, 138).

Bununla beraber Banis ayak tabanındaki veya avuç içindeki açık yarayı kapatmak için ayak tabanından kalın bir greft almıştır. Greft dayanıklılığının mükemmel olduğunu ve donör alan morbiditesinin olmadığını söylemiştir (139).

Rookis KKDG donör alanı olarak ayağın iç tarafını kullanmış ve kozmetik olarak iyi sonuçlar bildirmiştir (140).

Myerson (141) yaptığı bir çalışmada, ezilme sonucu ayaklarda oluşan açık yarayı yine aynı ayakta bulunan ezilmeye bağlı dolaşımı şüpheli olan flepten aldığı greftle kapatmış. Böylelikle hem greft alınan donör sahadaki kanamanın varlığına göre flebin yaşayıp yaşamadığını anlamış hem de eş zamanlı açık yarayı kapatmıştır.

Deri greftlerinde iyileşme sonucu görülen pigmentasyon artışı hastalarca hoş karşılanmayan ve şikayet edilen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (142-143).

Al-Qattan ve Pitkanen (144), yanık sonrası oluşan açık yaraya gecikmiş eksizyon greft uygulamışlar. Birinci yıl sonundaki değerlendirmede kozmetik sonuçların oluşan greft hiperpigmentasyonundan dolayı iyi olmadığını belirtmişler. Bizim çalışmamızda da 45. ve 75. günde yapılan görsel değerlendirmelerde her iki grupta değişik derecelerde hiperpigmentasyonun olduğu görülmüştür.

Kim ve ark.'nın (145) 2006'da yaptığı bir çalışmaya, yaralanma ve tümör rezeksiyonuna bağlı oluşan açık yaraları greftle tedavi edilmiş 15 erkek ve 3 kadın olmak üzere toplam 18 hasta dahil edilmiş. Biyomühendislik yöntemleriyle deri greftinin esnekliği, bariyer fonksiyonu, nem içeriği, kızarıklığı ve pigmentasyonu incelenmiş. Pigmentasyonun 1. aya kadar değişmeden kaldığı, fakat 1. aydan itibaren artmaya başladığı ve 6. aya kadar artmaya devam ettiği görülmüş. Tsukada insan deri greftleri üzerinde yaptığı çalışmada pigmentasyonun 1. yıl sonunda en yüksek değerine ulaştığını söylemiştir (146). Bizim çalışmamızda ise tam tersine her iki grupta da hiperpigmentasyonun 1. ayda varolduğu ve 1. aydan sonra azaldığı gözlemlendi. Aradaki bu fark insan ve rat arasındaki metabolizma farkıyla yorumlanabilir.

Literatürde greft hiperpigmentasyonun sebebini açıklamaya yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Farouqui ve ark. (147) greftlenmiş dokuda gözlenen hiperpigmentasyonun Dopa-pozitif melanositlerin sayısındaki artmadan ve muhtemelen melanin üretimindeki artıştan kaynaklandığını ileri sürmektedir.

Xue ve ark.'nın (143) yaptığı immünohistokimyasal bir çalışmada, deri otogreftlerinde melanokortin 1 reseptörü ekspresyonunun ve melanin içeriğinin normal deriye göre yüksek olduğu ortaya konulmuş. Melanokortin 1 reseptörü aşırı

ekspresyonunun deri otogreftlerindeki hiperpigmentasyon sürecinde önemli rol oynayabileceği kanaatine varılmış (143).

Diğer yazarlar greftlenmiş deride artmış alfa MSH ve ACTH seviyeleri, keratinositin yaşam süresinin uzaması, melanojenik enzimler ve peptidler, keratinositlerdeki melaninin artması ve bunların sonucunda epidermisdeki melaninin artışı deri grefti hiperpigmentasyonu sebepleri arasında saymışlardır (148-153).

Tsukada (113) deri greftindeki melanosit popülasyonun düşük olmasından dolayı hiperpigmentasyonun sadece melanogenezle açıklanamayacağını, fibröz doku ve reinnervasyondan kaynaklanan bilinmeyen etkilerin de buna neden olduğunu söylemiştir.

Nitekim Tuncalı ve ark.'nın (150) yaptığı bir çalışmada sünnet derisini greft olarak kullanmışlar ve greftin hem mukoza hem de normal deri olan tarafında hiperpigmentasyon görmüşler. Histolojik olarak greftin deri kısmında sınırlı sayıda da olsa melanosit görülebilirken mukoza kısmında melanosit görülmemiş. Fakat mukozada hiperpigmentasyon yoğunluğu normal deriye göre az bulunmuş. Melanositin bulunmadığı mukozada hiperpigmentasyonun görülmesiyle, hiperpigmentasyon mekanizmasında melanogenez dışında da sebepler olduğu ve bu olayın inflamatuvar cevabın bir sonucu olduğu kanaatine varılmış.

Conway ve Sedar (151) ise hiperpigmentasyonun deri greftinde meydana gelen kontraksiyonun melanin partiküllerini yaklaştırmasından meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada hiperpigmentasyonun nedenini öğrenmekten ziyade önlemek amaçlandığı ve normal deriyle karşılaştırma yapılmadığı için hiperpigmentasyon nedeniyle alakalı bir sonuca varılamadı.

Tsukada (146)'nın yaptığı çalışmada ameliyat sonrasındaki 3 yıl boyunca deri greftindeki melanosit popülasyonunun normal deriye göre daha düşük değerlerde kaldığı görülmüştür.

Farooqui ve ark. (147) atimik çıplak farelerde oluşturulan açık yarayı kapatmak için insan deri greftini kullanarak hiperpigmentasyonun mekanizmasını öğrenmeyi amaçlamışlar. İnsan derisi üzerinde, greft öncesi ve greft sonrası 2. haftadan 30. haftaya kadar değişen zamanlarda histolojik, biyokimyasal, histokimyasal ve ultrasitruktürel incelemeler yapmışlar. Dopa-pozitif melanositlerin sayıları greft sonrası 2. haftada artmış ve 20. haftaya kadar yüksek seviyelerde

seyretmiş. Melanositlerin yüzey alanı greft öncesindeki insan derisine kıyasla genişlemiş ve çalışma boyunca bu değerlerde kalmış. Greft öncesi ve sonrası ksenogreftlerden açığa çıkan düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı proteinler arasında belirgin farklılıklar sergilenmiş. Makroskobik olarak 4-6. haftada hiperpigmentasyon görmüşler. Bizim çalışmamızda da 45. günde yapılan görsel değerlendirmede hiperpigmentasyon görüldü (147). Sonuç olarak greftlenmiş dokuda gözlenen hiperpigmentasyonun Dopa-pozitif melanositlerin sayısındaki artmadan ve muhtemelen melanin üretimindeki artıştan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

Bu pigmentasyon değişikliklerinde deri greftinin alındığı bölge önem arz etmektedir. İnsanda uyluk, kalça ve abdominal bölgeden alınan KKDG'ler iyileşme sonucunda hiperpigmente bir görünüm kazanırlar. Buna karşılık avuç içinden alınan greftlerde hipopigmentasyon görülür. Klavikulanın superiorundan alınan greftler genellikle en iyi renk uyumunu sağlarlar (4).

Teles ve ark. (142), kasıktan aldıkları TKDG ile palmar bölgeyi greftlemişler ve hiperpigmentasyon gözlemlemişler. Ancak daha sonra hiperpigmente grefti eksize edip plantar bölgeden aldıkları KKDG ile greftleyerek hiperpigmentasyonu tedavi etmişler ve greft alınan bölgelerin greft hiperpigmentasyonunda önemli rol oynadığını savunmuşlar. Bu çalışmada ise greftler hayvanların hepsinin sırt bölgesinden alındı ve greftlenen bölgelerde hiperpigmentasyon görüldü. Greftlerin tümü aynı bölgeden alındığı için donör alan seçimi noktasında bir sonuca varılamadı (142).

Greft donör alan seçimi yapılırken donör alan greftlenecek alanla doku özellikleri ve renk açısından benzer olmalıdır (5). Alındıkları bölgeden bağımsız olarak KKDG'ler TKDG'lere göre daha fazla hiperpigmentasyon gösterirler (4, 5).

Xue ve ark. (143) ince, orta KKDG ve TKDG ile greftlenen alanların hiperpigmentasyonunu karşılaştırmışlar. İnce olan greftlerde hiperpigmentasyonun daha fazla olduğunu belirtmişler. Bu sonuçtan yola çıkarak greft hiperpigmentasyonunu önlemeyi hedefleyen bu çalışmamızda ince KKDG kullanıldı.

Greft hiperpigmentasyonunun can sıkıcı olması yanı sıra tedavi amaçlı da kullanıldığı yerler mevcuttur. Lahiri yaptığı çalışmada greft pigmentasyonundan yararlanarak vitiligoda gözlenen hipopigmente alanları greftleyerek tedavi etmeye çalışmıştır (152).

Al-Qattan (144) yaptığı bir çalışmada yanık sonrası oluşan, parmakların dorsal yüzü, el ve önkolda hipopigmentasyon olan 8 hastaya dermabrazyon sonrası üst uyluk ve kalçadan alınan ince kısmi kalınlıkta deri greftlemesi yapmış. Bütün greftler hipopigmentasyon kalmadan güzel bir şekilde iyileşmiş. Fakat greft etraf deriyle karşılaştırıldığında az miktarda hiperpigmente olmuş. Bu komplikasyona rağmen bütün hastalar memnun kalmış.

Hiperpigmente olan greftlerin tedavisi için dermabrazyon uygun bir yöntemdir (4, 5). Moon ve ark. (153) yanığa bağlı oluşan açık yaraları greftlemişler ve greft sonrası oluşan hiperpigmentasyonun tedavisinde, hiperpigmente greftlere dermabrazyon uygulayıp oluşan açık yarayı plantar bölgeden alınan KKDG ile greftlemişler. Tedavide başarılı olmuşlar.

Al-Qattan (144) parmakların palmarında ve el ayasında hiperpigmente greftleri olan 15 hastanın greftlerini eksize etmiş ve ayak tabanından alınan KKDG ile greftlemiş. Yapılan ameliyat çok iyi renk ve doku uyumuyla sonuçlanmış. Tüm hastalar sonuçtan memnun kalmış.

Raine ve ark. (154) yaptıkları çalışmada pigment deri greftlerinin lazerle de tedavi edilebileceğini göstermişlerdir. Mishra ve ark. (155) sindaktili ameliyatında kullandıkları, kasıktan alınan TKDG'lerin hiperpigmentasyonunu lazerle tedavi etmeye çalışmış ve başarılı sonuçlar bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada insan derisindeki melanositlerle Long-Evans ratlardaki melanositlerin benzer özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Biz de hiperpigmentasyonu önlemek için çalışmamızda bu sıçanları kullanmayı uygun bulduk (156).

Deri hiperpigmentasyonu tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Ferreira dermabrazyon sonrası oluşan hiperpigmentasyon tedavisinde HK'nın etkili olduğunu savunmuştur (157). Hidrokinon hiperpigmentasyon tedavisinin köşe taşlarından biridir. Bununla beraber başta alerjik ve iritan kontakt dermatit olmak üzere okronozis, melanosit toksisitesi ve stabil formülasyon hazırlamadaki zorluklar araştırmacıları alternatif ajanlar bulmak üzere çalışmaya sevk etmektedir. Hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç olan tretinoinin de kızarıklık ve soyulma gibi yan etkileri görülmektedir (111). Bizim çalışmamızda kullanılan ratların tedavi edilen bölgelerinde soyulma, kaşıma, kızarıklık gibi bulgular görülmüştür. Bu bulguların HK ve tretinoinin yan etkileri olduğu düşünülmektedir.

Gano ve ark. (158) HK, tretinoin ve betametazonu deri hiperpigmentasyon tedavisinde kullanmışlar ve iyi sonuçlar elde etmişler. Taylor ve ark. (159) HK, tretinoin ve flucinolon asetatı deri hiperpigmentasyonu tedavisinde kullanmışlar ve hastaların hiperpigmente alanlarını tamamen veya tamama yakın temizlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu üçlü kombinasyonun, üç ilacın ikili kombinasyonlarına kıyasla daha etkili olduğunu söylemişlerdir.

Gupta ve ark.'nın (160) yaptığı araştırmaya göre deri hiperpigmentasyonu tedavisinde HK, tretinoin, steroidler, AZA, kimyasal peeling, dermabrazyon, lazer gibi birçok yöntem tek başına veya kombine edilip kullanılmaktadır. Fakat HK, tretinoin ve steroidlerin kombinasyonunun hiperpigmentasyon tedavisinin esas kısmını teşkil ettiğini söylemektedir. Bu noktadan hareketle çalışmamızda, greftlerdeki hiperpigmentasyon bu üçlü kombinasyonla önlenmeye çalışıldı.

Deri grefti hiperpigmentasyonu postinflamatuvar hiperpigmentasyon sebepleri arasında gösterilmektedir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyonun tedavisi uzun sürmekte, kullanılan ilaçların yan etkileri fazla olup tedaviye yanıt değişken olmaktadır (161, 162).

Çalışmamızda postinflamatuvar bir hiperpigmentasyon olan deri grefti hiperpigmentasyonu tedavi sürecindeki zorluklarla karşılaşmadan önlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamızın sonucunda günde 2 kez % 4 HK (Expigment % 4 krem, Orva), % 0.1 retinoik asit (Acnelyse krem) ve % 0,1 betametazon kremlerin (Betnovate krem) kullanılmasının ratlarda greft hiperpigmentasyonu gelişimini azalttığı sonucuna varıldı. Kötü bir kozmetik görünüme yol açan greft hiperpigmentasyonunun önlenerek hastanın tedavi için girişimsel bir işlemin morbiditesinden kurtulabileceği ve tedavi maliyetine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Thorne CH. Plastik Cerrahide teknikler ve prensipler. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (editörler). Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 3-7.
2. Paletta CE, Pokorny JJ, Rumbolo PM. Skin Grafts. Mathes SJ (editor). Plastic Surgery. 2nd ed. Philadelphia. Saunders, 2006; 1: 293-317
3. Rudolph R, Ballantyne DL. Skin grafts. McCarthy JG (editor). Plastic Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders 1990; 1: 221-274.
4. Alper M. Deri greftleri "Deri Aşıları". Arman Çağdaş. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2003: 31-45.
5. Hazan R, Whitney R, Wilhelmi BJ. Optimizing Aesthetic Results in Skin Grafting Am Surg 2012; 78: 151-154.
6. Pomahac B. Wound management. Chung KC, Dısa JJ, Gosain AK, Kinney BM, Rubin JP (editors). Plastic Surgery Indications and Practice. Premium Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 27-37.
7. Gurtner GC. Normal ve anormal yara iyileşmesi. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (editörler). Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 15-22.
8. Weinzwieg N, Weinzwieg J. Basic principles and techniques in Plastic surgery. In Cohen M (ed): Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery, Boston, Little, Brown, 1994.
9. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. Plastic surgery. Indications, operations and outcomes. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM. St. Louis-Missouri. Mosby 2000; 1: 261-290.
10. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG (editor). Plastic surgery. Philadelphia: W.B. Saunders 1990; 1: 275-328.

11. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS. Third edition, Baltimore: Maryland Williams&Wilkins. 1997: 19-28.
12. Shan R, Baker Neil A, Swanson. Lokal flaps in facial reconstruction. Classifications, definitions, and concepts in flap surgery. Baker SR, Swanson NA, (eds). Mosby, 1995; 63-74.
13. Mathes SJ, Levine J. Kas flepleri ve kanlanmaları, Thorne CH (editör) Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri, 5: 42-51.
14. Çağdas A. Flepler. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi. 1.Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova, 2003: 47-62.
15. Brown DL, Borschel GH. Flaps. Brown GH (editör). Michigan Manuel of Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 22–33.
16. Lamberty, BGH, Healy, C. Flaps, Physiology, principles of design, and pitfalls. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little, Brown and Company, 1th edition 1994; 56-70.
17. Baronio G. Degli Innesti Animali. Milan, Stamperia e Fonderia del Genio, 1804.
18. Bünger C. Gelungener Versuch einer Nasenbildung aus einem völlig getrennten Hautstück aus dem Beine. JD Chir Augenh, 1822; 4: 569.
19. Thiersch C. Ueber die feineren anatomischen Veränderungen bei Aufheilung von Haut auf Granulationen. Verh Dtsch Ger Chir 1874; 3: 69.
20. Blair VP, Brown JB. The use and uses of large split skin grafts of intermediate thickness. Surg Gynecol Obstet, 1929; 49: 82.
21. Hill TG. Contouring of donor skin in full-thickness skin grafting. J Dermatol Surg Oncol 1987; 13: 883-888.
22. Hübscher C. Beitrage zue Hautverpflanzung nach thiersch. Beitr Klin Chir 1888; 4: 395.
23. Goldmann EE. Die künstliche ueberhautung offener krebse durch hauttransplantationen nach thiersch. Zentralbl Allg Pathol 1890; 1: 505.

24. Converse JM, Ballantyne DL, Rogers BO, Raisbeck AP. Plasmatic circulation in skin grafts. *Transplant Bull* 1957; 4: 154.
25. Clemmesen T. The early circulation in split skin grafts. *Acta Chir Scand* 1962; 124:11.
26. Henry L, Marshall DC, Friedman EA, Dammin GJ, Merrill JP. The rejection of skin homografts in the normal human subject. Part II. Histological findings. *J Clin Invest* 1962; 41: 420.
27. Smahel J. Biology of the stage of plasmatic imbibition. *Br J Plast Surg* 1971; 24:140.
28. Psillakis JM, de Jorge FB, Villardo R, Albano A, de M, Martins M, Spina V. Water and electrolyte changes in autogenous skin grafts. Discussion of the so-called "plasmatic circulation. *Plast Reconstr Surg* 1969; 43: 500.
29. Kikuchi I, Omori M. Demonstration of laking vessels under skin grafts. *Plast Reconstr Surg* 1970; 45: 66.
30. Douglas B. The treatment of burns and other extensive wounds with special emphasis on the transparent jacket system. *Surgery* 1944; 15: 96.
31. McLaughlin CR. Composite ear grafts and their blood supply. *Br J Plast Surg* 1954; 7: 274.
32. Hynes W. The early circulation in skin grafts with a consideration of methods to encourage their survival. *Br J Plast Surg* 1954; 6: 257.
33. Bert P. *De la Greffe Animale*. Paris: JB Balliere et Fils 1963.
34. Thiersch C. Ueber die feineren anatomischen veränderungen bei aufheilung von haut auf granulationen. *Verh Dtsch Ger Chir* 1874; 3: 69.
35. Garre C. Über die histologischen vorgänge bei der anheilung der thiersch'-schen transplantationen. *Beitr Klin Chir* 1889; 4: 625.
36. Goldmann EE. Die künstliche ueberhautung offener krebse durch hauttransplantationen nach thiersch. *Zentralbl. Allg. Pathol.*, 1:505, 1890.

37. Jungengel M. Die hauttransplantation nach thiersch. Verh Phys Med Ges Wurzb, 1891; 25: 1.
38. Enderlen. Histologische untersuchungen uber die einheilung von pfropfungen nach thiersch and krause. Dtsch Z Chir 1897; 45: 453.
39. Braun W. Klinisch-histologische untersuchungen uber die anheilung ungestielter hautlappen. Beitr Klin Chir, 1899; 25: 211.
40. Henle A. Klinische und experimentelle beitrage zur lehre von der transplantation ungestielter hautlappen. II. Experimenteller Teil Beitr Klin Chir 1899; 24: 615.
41. Lompard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin. Am J Physiol 1912; 29: 335.
42. Lewis T. The blood vessels of the human skin and their responses. London: Shaw and Sons 1927;1 2: 120-124.
43. Taylor AC, Lehrfeld JW. Determination of survival time of skin homografts in the rat by observations of vascular changes in the graft. Plast Reconstr Surg 1953; 12: 423.
44. Converse J, Rapaport FT. The vascularization of skin autografts and homografts; an experimental study in man. Ann Surg 1956; 143: 306.
45. Davis JS, Traut HF. Origin and development of the blood supply of whole-thickness skin grafts. An experimental study. Ann Surg, 1925; 82: 871.
46. Mir Y, Mir L. Biology of the skin graft. New aspect to consider in its revascularization. Plast Reconstr Surg 1951; 8: 378.
47. Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. J Anat 1944; 78: 176.
48. Rees TD, Ballantyne DL, Hawtorne GA, Nathan A. Effects of Silastic sheet implant under simultaneous skin autografts in rats. Plast Reconstr Surg 1968; 42: 339.
49. Fann PC, Hartman DF, Goode RL. Pharmacologic and surgical enhancement of composite graft survival. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 313-319.

50. Smahel J. The healing of skin grafts. *Clin Plast Surg* 1977; 4: 409–424.
51. Johnson CS, Preuss HS, Eriksson E. Plastic surgery, in Sabiston (ed). *Textbook of surgery. The Biologic Basis of Modern Surgical Practice*. Philadelphia, PA: Saunders 2001: 1553-1554.
52. Trout CR, Levine N, Chang MW. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatology*. (Ed), Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM. Stingl G. 1st edition. Spain: Mosby, 2003; 989.
53. Plensdorf S, Martinez J. Common pigmentation disorders. *Am Fam Phycian* 2009; 79: 109-116.
54. Stulberg DL, Clark N, Tovey D. Common hyperpigmentation disorders in adults: part I. Diagnostic approach, cafe aulait macules, diffuse hyperpigmentation, sun exposure, phototoxic reactions. *Am Fam Phycian*. 2003; 68: 1955-1960.
55. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000;18: 91-98.
56. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 195-202.
57. Perez-Bernal A, Munoz-Perez MA, Camacho F. Management of facial hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 261-268.
58. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84: 623-635.
59. Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, clinical presentation and diagnoses of facial hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25: 321-326.
60. Zaleski L, Fabi S, Goldman MP. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 1316-1320.
61. Stratigos AJ, Katsambas AD. Optimal management of recalcitrant disorders of hyperpigmentation in dark-skinned patients. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 161-168.
62. Shenoi SD, Rao R. Pigmented contact dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 285-287.

63. Katoulis AC, Stavrianeas NG, Georgala S. Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 444-448.
64. Kanitakis J. Linea fusca in a male adolescent successfully treated with azelaic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1497-1498.
65. Boyer M, Katta R, Markus R. Diltiazem induced photodistributed hyperpigmentation. *Dermatol Online J* 2003; 9: 10.
66. Roberts G, Capell HA. Linea fusca in a male adolescent successfully treated with azelaic acid. *J Rheumatol* 2006; 33: 1254- 1257.
67. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Linea fusca in a male adolescent successfully treated with azelaic acid. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 537.
68. Ghanizadeh A. Sertralin and hyperpigmentation: a casereport. *CNS Spectr* 2007; 12: 418.
69. Inaloz HS, Kirtak N, Herken H. Citalopram- induced photopigmentation. *J Dermatol* 2001; 28: 742-745.
70. Blomberg M, Zachariae CO, Gronhoj F. Hyperpigmentation of the face following adalimumab treatment. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 546-547.
71. Breuer K, Völker B, Gutzmer R. Facial pigmentation following therapy with terbinafine. *Hautarzt* 2005; 56: 1056-1059.
72. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrew's Diseases of the Skin*. Tenth Edition. Philadelphia. WB Saunders Company, 2008: 1057-1072.
73. Lawrence N, Biligard CA, Reed R, Perret WJ. Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1207-11.
74. Özpoyraz M, Güneşti S, Yücel A. Dermabrasion. *Türkiye Klinikleri, J Int Med Sci* 2007; 3: 70-75.
75. Baba M, Yücel A, Denli YG. Yüzün kahverengi lekelerinde tanı. *T Klin J Dermatol* 2001; 11: 56-60.

76. Plensdorf S, Martinez J. Common pigmentation disorders. *Am Fam Physcian* 2009; 79: 109-116.
77. Gorouhi F, Davari P, Kashani MN, Firooz A. Treatment of travmatic tattoo with the Q-switched Nd-YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* 2007; 9: 253-255.
78. Aydemir EH. Paraneoplazik deri hastalıkları. *Klinik Gelişim* 2009; 22: 21-24.
79. Karakayalı G, Koçak M, Pençe B, Taşpınar A. Malign Akantozis Nigrikans. *T Klin Dermatol* 1993; 3: 35-37.
80. Lin JY, Chan HH. Pigmentary disorders in Asian skin: Treatment with laser and intense pulsed light sources. *Skin therapy Lett* 2006; 11: 8-11.
81. Joshi R. Idiopathic eruptive macular pigmentation with papillomatosis: Report of nine cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 402-405.
82. Koç ÇK, Çiftçioğlu MA, Yılmaz E. İdyopatik erüptif makuler pigmentasyon: Dört olgu sunumu. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009; 3: 63-66.
83. Tufan H, Ergenekon G, Başak T ve ark. Makuler Amiloidoz. *T Klin Dermatol* 1997; 7: 23-6.
84. Ekmekci TR, Altunay IK, Koslu A. Prurigo pigmentosa treated with doxycycline. *Dermatol online J* 2006; 12: 9.
85. Bhagwat PV, Tophakhane RS, Shashikumar BM. Three cases of Dowling Degos diseases in two families. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 398-400.
86. Ferreira LM, Diniz LM, Ferreira CJ. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: report of three cases. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 78-81.
87. Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis and case presentations. *J Can Dent Assoc* 2004; 70: 682-683.
88. Güney A, Köktürk A, Polat A. Hemodiyaliz Hastasında Gelişen Porfiriya Kutanea Tarda. *Turk J Dermatol* 2010; 4: 75-77.

89. Palumb A, d'Ischia M, Misuraca G, Prota G. Mechanism of inhibition of melaninogenesis by hydroquinone. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1073: 85-90.
90. Jimbov K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 436-449.
91. Arndt KA, Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. *JAMA* 1965; 194: 965-967.
92. Rendon MI, Gaviria JI. Review of skin-lightening agents. *Dermatol Surg* 2005; 31: 886-889.
93. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylolether of hydroquinone. *Br J Dermatol* 1977; 9: 669-679.
94. Engasser PE, Maibach HI. Cosmetics and dermatology: bleaching creams. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 143-147.
95. Katsambas AD, Stratigos AJ. Depigmenting and bleaching agents: coping with hyperpigmentation. *Clin Dermatol* 2001;19: 483-488.
96. Başkan EB. Hyperpigmentation therapy. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 60-67.
97. Halder RM, Nandedkar MA, Neal KW. Pigmentary disorders in ethnic skin. *Dermatol Clin* 2003; 21: 617-28.
98. Prigna No F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin* 2007; 25: 337-342.
99. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1033-1041.
100. Schallreuter KU, Wood JM. Azelaic acid as a competitive inhibitor of hioreduxin reductase in human melanoma cells. *Cancer Lett* 1987; 36: 297-305.
101. Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ. Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage: a 12-month multicenter, randomized trial. *Arch Dermatol* 2002; 138:1486-1493.

102. Rafal ES, Griffiths CE, Ditre CM. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spots associated with photodamage. *N Engl J Med* 1992; 326: 368-74.
103. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1995; 111: 40-48.
104. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 894 –899.
105. Westerhof W, Njoo MD. Bleaching agents. Katsambas AD, Lotti TM, editors. *European handbook of dermatological treatments*. Berlin: Springer 1999: 766–77.
106. Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M, Amer A. Melasma: treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther* 2009; 11: 146-150.
107. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998; 37: 897-903.
108. Lei TC, Vivador VM, Vieira WD, Hearing VJ. A Melanocyte keratinocyte coculture model to assess regulators of pigmentation in vitro. *Anal Biochem* 2002; 305: 260-268.
109. Holloway VL. Ethnic cosmetic products. *Dermatol Clin* 2003; 21: 743-9.
110. Konda S, Aanand NG, Rebat M. Halder New Horizons in Treating Disorders of Hyperpigmentation in Skin of Color. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* Department of Dermatology, Howard University College of Medicine, Washington, DC: 2012; 31: 133–139
111. Riley PA. Mechanisms of pigment cell toxicity produced by hydroxyinasole. *J Pathol* 1970; 101: 163-69.
112. Hakoziaki T, Minwalla L, Zhuang J. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002; 147: 20-31.
113. Paine C, Sharlow E, Liebel F. An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 585-95.

114. Dong-II Jang. Melanogenesis inhibitor from paper mulberry. *Cosmeti Toilet* 1997; 112: 59-62.
115. Kahn V. Effect of kojic acid on the oxidation of DL-dopa, norepinephrine and dopamine by mushroom tyrosinase. *Pigment Cell Res* 1995; 8: 233-40.
116. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999; 25: 282-84.
117. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 97-102.
118. Coley MK, Alexis AF. Managing common dermatoses in skin of color. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 63-70.
119. Saliou C, Rimbach G, Moini H. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 154-160.
120. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res* 2002; 16: 567-571.
121. Black AK, Greaves MW, Hensby CN. The effects of indomethacin on arachidonic acid and prostaglandins e2 and f2 alpha levels in human skin 24 h after u.v.B and u.v.C irradiation. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 261-266.
122. Nordlund JJ, Collins CE, Rheins LA. Prostaglandin E2 and D2 but not MSH stimulate the proliferation of pigment cells in the pinna epidermis of the DBA/2 mouse. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 433-437.
123. Maeda K, Naganuma M. Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. *J Photochem Photobiol B Biol* 1998; 47: 136-141
124. Lee JH, Park JG, Lim SH. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg* 2006; 32: 626-631.

125. Ortonne JP, Pandya MD, Lui H, Hexsel D. Treatment of solar lentigines. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 262-271.
126. Gage AA, Meenaghan MA, Natiella JR, Green GW Jr. Sensitivity of pigmented mucosa and skin to freezing injury. *Cryobiology* 1979;16: 348-361.
127. Kawada A, Asai M, Kameyama H, Sangen Y, Aragane Y, Tezuka T, et al. Videomicroscopic and histopathological investigation of intense pulsed light therapy for solar lentigines. *J Dermatol Sci* 2002; 29: 91-6.
128. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 101-110.
129. Ke MS, Soriano T, Lask GP. Optimal treatments for hyperpigmentation. *J Cosmet Laser Ther* 2006; 8: 7-13.
130. Garg VK, Sarkar R, Agarwal R. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents (2% hydroquinone and 0.025% retinoic acid) in the treatment of melasma with glycolic acid peels. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1032-1039.
131. Ünal İ. Jessner's peeling. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 15-19.
132. Javaheri SM, Han da S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol* 2001; 40: 354-357.
133. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002; 28: 828-832.
134. Bostancı S, Koçyiğit P. Chemical peeling. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 1997; 7: 143-50.
135. Nanda S, Grover C, Reddy BS. Efficacy of hydroquinone (2%) versus tretinoin (0.025%) as adjunct topical agents for chemical peeling in patients of melasma. *Dermatol Surg* 2004; 30: 385-388.
136. Fisher JC. Skin grafting. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (editors). *Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*. 3th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 13-18.

137. Ratner D. Skin grafting: from here to there. *Derm Clin* 1998; 16: 75–90,1998.
138. Miraliakbari R, Donald RM. Skin Grafts operative techniques in General Surgery. Elsevier 2006; 11: 197-2006.
139. Banis JC. Glabrous skin grafts for plantar defects. *Foot Ankle Clin* 2001; 6: 827–837.
140. Roukis TS. Use of the Medial Arch as a Donor Site for Split-Thickness Skin Grafts. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2003; 42: 312-314.
141. Myerson M. Split-thickness skin excision: its use for immediate wound care in crush injuries of the foot. *Foot Ankle* 1989; 10: 54–60.
142. Teles G, Bastos V, Mello G. Correction of hypercromic palmar graft with split-thickness instep plantar graft: case report. *J Burn Care Res* 2008; 29: 403-405.
143. Xue C, Xing X, Li L. Correlation of the expression of melanocortin 1 receptor and melanin contents in human skin autografts. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007; 21: 1202-1205.
144. Al-Qattan MM, Pitkanen J. Delayed primary excision and grafting of full thickness alkali burns of the hand and forearm. *Burns* 2001; 27: 398-400.
145. Kim You Jeong, Ksm Mi-Yeon, Paik-Kwon Lee, Y Hyung Ok Kim, Young Min Park. Evaluation of Natural Change of Skin Function in Split-Thickness Skin Grafts by Noninvasive Bioengineering Methods *Dermatol Surg.* 2006; 32: 1358-1363.
146. Tsukada S. The melanocytes and melanin in human skin autografts. *Plast Reconstr Surg* 1974;5 3: 200–207.
147. Farooqui JZ, Auclair BW, Robb E, Sarkisian E, Cooper C, Alexander JW, et al. Histological, biochemical, and ultrastructural studies on hyperpigmented human skin xenografts. *Pigment Cell Res* 1993;6: 226-233.
148. Matsumoto K, Robb E, Warden G, Nordlund J. Hyperpigmentation of human skin grafted on to athymic nude mice: immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 412-418.

149. Xue CY, Xing X, Li L, Zhang JD, Zheng JS. Expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in human split-thickness skin graft. Article in Chinese 2004; 20: 464-467.
150. Tuncalı D, Bingül F, Talim B, Sürücü S, Şahin F, Aslan G. Histologic Characteristics Of the Human Prepuce Pertaining to its Clinical Behavior as a Dual Graft. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 191-195.
151. Conway H, Sedar J. Report of the loss of pigment in full thickness autoplasic skin grafts in the mouse. *Plast Reconstr Surg* 1956; 18: 30–36.
152. Lahiri K. Evolution and evaluation of autologous mini punch grafting in vitiligo. In *J Dermatol* 2009; 54: 159-167.
153. Moon SH, Lee SY, Jung SN, Kim SW, Seo BF, Kwon H, Sohn WI. Use of split thickness plantar skin grafts in the treatment of hyperpigmented skin-grafted fingers and palms in previously burned patients. *Burns* 2011; 37: 714-20
154. Raine C, al-Nakib K, Quaba AA. A role for lasers in the treatment of pigmented skin grafts. *Burns* 1997; 23: 641-644.
155. Mishra A, Nelson K, McNally S, Gorst C, McArthur P. Laser ablation of abnormal skin pigmentation post syndactyly release. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1753-1755.
156. Glimcher ME, Garcia RI, Szabó G. Organ culture of mammalian skin and the effects of ultraviolet light and testosterone on melanocyte morphology and function. *J Exp Zool* 1978;204:229-237.
157. Ferreira JA. Dermabrasion of the Skin: prevention and/or treatment of hyperpigmentation. *Aesthetic Plast Surg* 1978; 1: 381-389.
158. Gano SE, Garcia RL. Topical tretinoin, hydroquinone and betamethasone valerate in the therapy of melasma. *Cutis* 1979; 23: 239–241
159. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschien E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72: 67–72.

- 160.** Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 1048-65.
- 161.** Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and post inflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett* 2006; 11: 1-6.
- 162.** Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 36-43.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Malatya’da doğdum. İlkokulu 1987-1991 yılları arasında Namık Kemal İlkokulu’nda okudum. Ortaokulu 1992-1994 yıllarında İstanbul Tiryaki Hasan Paşa ve Abdulkadir Eriş ortaokullarında tamamladım. Lise öğrenimimi 1994-1998 yılları arasında Turgut Özal Lisesinde tamamladım. 1998 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2004 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2004-2007 yılları arasında Malatya Aşağıulupınar sağlık ocağında görev yaptım. 2007 Nisan tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümünü kazandım ve Haziran 2007 de göreve başladım. Halen bu görevde çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuğum var.