



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ NİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE Z HREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

MELAZMA HASTALARINDA METABOLİK DURUMUN VE
SERUM ADİPOKİN D ZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Alp Matur

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ NİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE Z HREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

MELAZMA HASTALARINDA METABOLİK DURUMUN VE
SERUM ADİPOKİN D ZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Alp Matur

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ezgi Aktaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

I. TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerini uzmanlık eğitimimiz boyunca bizlerle paylaşan

Sayın ve Sevgili

Doç. Dr. İleriş Oğuz Topal Hocama

Tez sürecimde ve eğitimim boyunca

Mesleki ve insani desteklerini hiçbir şekilde esirgemeyen

Doç. Dr. Ezgi Aktaş Ablama

Tecrübe ve bilgilerini bizlerle paylaşan değerli uzmanlarımız

Dr. Ayşe Seza Kunter'e ve Dr. Ralfi Singer'e

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Tez sürecinde bana olan destekleri için klinik hemşiremizden Ayşe Hemşire Hanıma

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bir anne edası ile bizleri kollayan

Sevtap ve Filiz Hemşire Hanımlara;

Başta Nilgün Hanım olmak üzere tüm sekreterlerimize;

Hayatları boyunca benim için fedakarlıklar yapan ve her zaman yanımda olan sevgili anneme ve babama, Kardeşim Elif'e;

Diğer yarım, değerli eşim Tuğçe'ye

Teşekkür ederim.
Mehmet Alp Matur
İstanbul, 2024

II. İÇİNDEKİLER

| | | |
|--------|--|------|
| I. | TEŞEKKÜR | I |
| II. | İÇİNDEKİLER | II |
| III. | KISALTMALAR..... | IV |
| IV. | TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ | VI |
| V. | ÖZET | VII |
| VI. | ABSTRACT | VIII |
| 1. | GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. | GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. | Melazma | 3 |
| 2.1.1. | Melazma Tanımı | 3 |
| 2.1.2. | Melazma Epidemiyolojisi | 3 |
| 2.1.3. | Melazma Patogenezi | 4 |
| 2.1.4. | Melazma Etiyolojisi | 8 |
| 2.1.5. | Klinik Özellikler..... | 11 |
| 2.1.6. | Tanı ve Ayırıcı Tanı | 11 |
| 2.1.7. | Melazma Şiddetinin Ölçümü | 13 |
| 2.1.8. | Melazma Histopatolojisi | 14 |
| 2.1.9. | Melazma Tedavisi | 14 |
| 2.2. | Metabolik Sendrom | 20 |
| 2.2.1. | Metabolik Sendrom Tanım ve Tarihçesi..... | 20 |
| 2.2.2. | Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi | 20 |
| 2.2.3. | Metabolik Sendrom Risk Faktörleri..... | 21 |
| 2.2.4. | Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri..... | 21 |
| 2.2.5. | Metabolik Sendrom Bileşenleri | 22 |
| 2.2.6. | Metabolik Sendrom ile İlişkili Dermatolojik Hastalıklar..... | 24 |
| 2.2.7. | Metabolik Sendrom Tedavisi | 24 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.2.8. | Metabolik Sendrom ve Melazma | 25 |
| 2.3. | Adipokinler..... | 25 |
| 2.3.1. | Adiponektin..... | 26 |
| 2.3.2. | Leptin | 27 |
| 3. | GEREÇ YÖNTEM | 29 |
| 3.1. | Çalışma Grubunun Oluşturulması | 29 |
| 3.2. | Çalışmanın Yöntemi..... | 29 |
| 3.2.1. | Fizik muayene | 30 |
| 3.2.2. | Serum Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması..... | 31 |
| 3.3. | İstatistiksel Yöntem | 31 |
| 4. | BULGULAR..... | 32 |
| 4.1. | Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri..... | 32 |
| 4.2. | Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri | 33 |
| 4.3. | Hasta ve Kontrol Grubunda Metabolik Sendrom ve Kriterlerinin Karşılaştırılması..... | 35 |
| 4.4. | Hasta ve Kontrol Grubunda Adiponektin, Leptin Düzeyleri ve Karşılaştırılması | 37 |
| 5. | TARTIŞMA..... | 42 |
| 6. | SONUÇ ve ÖNERİLER | 53 |
| 7. | KAYNAKLAR | 54 |

III. KISALTMALAR

| | |
|-----------------|--|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| AKŞ | : Açlık kan şekeri |
| AMPK | : Adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz |
| cAMP | : Siklik adenozin monofosfat |
| COX-2 | : Siklooksijenaz-2 |
| DAG | : 1,2 fosfodiaçilgliserol |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| FGF-2 | : Fibroblast Büyüme Faktörü -2 |
| FSH | : Folikül stimulan hormon |
| GSK3B | : Glikojen sentaz kinaz 3 beta |
| hBD2 | : Human beta defansin 2 |
| HDL | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol |
| HNF-alfa | : Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör-1 |
| HOMA | : 'Homeostasis Model Assesment' |
| IDF | : Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| IL | : İnterlökin |
| İGF | : İnsulin benzeri büyüme faktörü |
| İGFBP | : İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein |
| i-NOS | : İndüklenebilen nitrik oksit sentaz |
| IPL | : 'İntense pulsed light' |
| KOK | : Kombine oral kontraseptif |
| LDL | : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol |
| LH | : Lüteinizan hormon |
| LRP | : 'Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-6' |
| MAŞİ | : Melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi |
| MC1-R | : Melanokortin-1 reseptörünü |

| | |
|--------------|--|
| MetS | : Metabolik sendrom |
| MİTF | : Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü |
| mMAŞİ | : Modifiye melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi |
| MMP | : Matriks metalloproteinaz |
| MSH | : Melanosit sitümülan hormon |
| PDL | : Pulsed-Dye Lazer |
| PKA | : Protein kinaz A |
| POMC | : Proopiomelanokortin |
| PPAR | : Peroksizom proliferatör faktör aktive reseptör |
| SFRP5 | : ‘Secreted frizzled-related protein 5’ |
| T3 | : Triyodotironin |
| T4 | : Tiroksin |
| TCA | : Triklorasetik asit |
| TEMĐ | : Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği |
| TNA | : Traneksamik asit |
| TNF | : Tümör nekroz faktör |
| TPO | : Anti tiroid peroksidaz antikorlarının |
| TSH | : Tiroid stimüle hormon |
| UV | : Ultraviyole |
| VEGF | : Endotelyal büyüme faktörü |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| WIF1 | : WNT inhibitör faktör -1 |
| WNT | : ‘Wingless-related integration site’ |

IV. TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Melazma Ayırıcı Tanısında Düşünülen Hastalıklar | 13 |
| Tablo 2: mMAŞİ Ölçeğinin Değerlendirilmesi..... | 13 |
| Tablo 3: TEMD Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri | 21 |
| Tablo 4: TEMD Metabolik Sendrom Kılavuzunda Belirtilen Diyabetes Mellitus Hastalığı Tanı Kriterleri | 23 |
| Tablo 5: Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflandırması..... | 30 |
| Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri Karşılaştırması | 33 |
| Tablo 7: Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri | 34 |
| Tablo 8: Hasta ve Kontrol Grubunda, Metabolik Sendrom ve Kriterlerinin Karşılaştırılması | 35 |
| Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarının Adiponektin ve Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması | 37 |
| Şekil 1: Gruplarda Adinopektin ve Leptinin min-maks, %25-75 persentil, median düzeyleri..... | 38 |
| Tablo 10: Adiponektin ve Leptin Değerlerinin Düzeltilmiş VKİ'ye göre Hasta ve Kontrol Grubu ile Kıyaslanması | 39 |
| Tablo 11: Melazma hastalarında serum Adiponektin ve Leptin düzeyleri ile diğer parametrelerin ilişkileri | 40 |
| Tablo 12: Hastalık şiddetine göre serum Adiponektin ve Leptin değerlerinin incelenmesi..... | 41 |

V. ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom (MetS) ve melazma patogenezlerinde inflamasyonun, adipokinlerin ve WNT/beta-katenin yolağındaki bozuklukların rolü gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı melazma hastalarıyla MetS veya bileşenleri arasındaki potansiyel ilişkiyi ve serum adipokin düzeylerinin melazma hastalarında düzeyini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, tek merkezli, olgu-kontrol çalışması gerçekleştirildi. 48 Melazma hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu 57 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, gebelik öyküsü, KOK ilaçların kullanımı, ek hastalık öyküsü, ilaç, sigara, düzenli alkol kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ailede melazma öyküsü ($p= 0,008$), Ultraviyole maruziyeti ($p= 0,004$) ve düzenli güneşlenme öyküsü ($p= 0,019$) melazma grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında MetS sıklığı, serum adiponektin ve leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırası ile; $p= 0,951$; $p= 0,153$; $p= 0,230$). Melazma grubunda bozulmuş glukoz toleransı sıklığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri anlamlı olarak yüksekti (sırası ile; $p= 0,041$; $p= 0,048$). Diğer MetS bileşenlerinin bulunma sıklığı gruplar arasında farksızdı ($p> 0,005$). Serum leptin düzeyleri VKİ'ye göre düzenli olarak incelendiğinde hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p= 0,038$). Hastalarda serum adiponektin değerleri; VKİ, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile negatif yönde, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ile pozitif yönde ilişkili saptandı (sırası ile; $p= 0,001$; $p= 0,024$; $p= 0,002$; $p< 0,001$). Serum leptin değerleri ile; VKİ, insülin direnci pozitif yönde ilişkili saptandı (sırası ile; $p< 0,001$; $p< 0,001$).

Sonuç: Melazma üzerine yapılan yeni çalışmalar, MetS'de azaldığı bilinen adiponektinin derideki etkisi de azaldığında melanogenezi uyarabileceğini, kronik dermal inflamasyona neden olabileceğini göstermiştir. WNT/ beta-katenin yolağının insülin direncinde ve melanogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. Melazma hastalarında MetS ve serum adipokin düzeylerinin incelendiği çalışmamızda bu ilişki net bir şekilde gösterilemese de geniş katılımcı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: adiponektin, leptin, melazma, metabolik sendrom

VI. ABSTRACT

Objective: The role of inflammation, adipokines, and disorders in the WNT/beta-catenin pathway have been demonstrated in the pathogenesis of metabolic syndrome (MetS) and melasma. The aim of our study is to investigate the potential relationship between MetS or its components with melasma patients and to examine the serum adipokine levels in melasma patients.

Materials Methods: A prospective, single-center, case-control study was performed. 48 melasma patients and 57 age- and sex-matched healthy controls were included in the study.

Results: A significant increase was observed in the melasma group for a family history of melasma ($p=0.008$), ultraviolet exposure ($p=0.004$), and regular sun exposure history ($p=0.019$). There were no significant differences between the groups in terms of the frequency MetS, serum adiponectin, and leptin levels (respectively; $p=0.951$; $p=0.153$; $p=0.230$). Impaired glucose tolerance frequency and body mass index (BMI) values were significantly higher in the melasma group (respectively; $p=0.041$; $p=0.048$). The frequency of other MetS components was similar between the groups ($p>0.005$). When serum leptin levels were adjusted according to BMI, they were found to be significantly higher in patients compared to controls ($p=0.038$). Serum adiponectin values in patients were negatively associated with BMI, impaired glucose tolerance, and insulin resistance, and positively associated with high-density lipoprotein cholesterol (respectively; $p=0.001$; $p=0.024$; $p=0.002$; $p<0.001$). Serum leptin values were positively associated with BMI and insulin resistance (respectively; $p<0.001$; $p<0.001$).

Conclusion: Recent studies on melasma have shown that adiponectin, which is known to decrease in Metabolic Syndrome (MetS), may also stimulate melanogenesis and lead to chronic dermal inflammation when its effect on the skin decreases. It has been demonstrated that the WNT/beta-catenin pathway plays a role in insulin resistance and melanogenesis. Although our study did not clearly demonstrate the relationship between MetS and serum adipokine levels in melasma patients, we believe that larger participant studies are needed.

Keywords: adiponectin, leptin, melasma, metabolic syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melazma hastalığı önerilen tedavilere olan direnci ve tekrarlayıcı karakteriyle ön plana çıkan bir hastalıktır. Hastalık gelişiminin temelinde melanositlerde melanin pigment üretiminin artışı rol oynasa da melanogenezin düzenlenmesinde hangi faktörlerin hangi mekanizma ile rol aldığı henüz bütünüyle aydınlatılamamıştır. Tirozinaz enzim aktivasyonu gibi patogeneze ispatlanan faktörleri hedef alan tedavi yöntemleri çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Tedavi başarısını artırıp melazma hastalığını daha yönetilebilir kılmak için, melazma patogenezinin net aydınlatılması önemlidir (1). Bu amaçla son yıllarda melazma patogenezi üzerine tasarlanan hücre kültür ve gen çalışmaları hız kazanmıştır. Son çalışmalarda melazmalı deri incelendiğinde adiponektin reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş, adiponektinin adenosin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) yolağında mikrofalmlı ilişkili transkripsiyon faktörünü (MİTF) inhibe ettiği dolayısıyla melanogenez baskıladığı gösterilmiştir (2).

Psöriyazis gibi bazı kronik inflamatuvar deri hastalıklarında serum adiponektin düzeyinin azaldığı ve bu durumun kronik dermal inflamasyonu arttırdığı görülmüştür (3,4). Adiponektin metabolik durum üzerinde önemli rolü olan bir adipokindir. Metabolik sendromda (MetS) serum adiponektin seviyesinin azaldığı bilinmektedir (5). Güncel çalışmalarda kronik dermal inflamasyonun melazma gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Adiponektinin derideki ekspresyonunun azalması ile kronik dermal inflamasyonun artacağı ve oluşan inflamasyonun melanogenez baskılayarak melazma hastalığının gelişmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (4).

Bang ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmada melazmalı deride sağlıklı deriye kıyasla adiponektin ve ilişkili genlerin ekspresyonu azalmış olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada melazma hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum adiponektin ve leptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar bu durumu bu adipokinlerin melazmada sistemik etkilerinden ziyade sadece lokal etkileri ile rol olabilecekleri şeklinde yorumlamışlardır (2).

Adipokinlerin melazma patogenezindeki rolü araştırılmaya ihtiyaç duyulan bir konudur. Adiponektin ve leptinin MetS ve obeziteyle olan ilişkisi iyi bilinmektedir.

Biz bu alışmada melazmalı hastaların serum adiponektin ve leptin dzeylerini ve hastalığın MetS ile ilişkisini araştırmayı amaladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melazma

2.1.1. Melazma Tanımı

Melazma, düzensiz sınırlı bilateral olarak yüz ve boyunda yerleşimli nadiren dirsek içi veya sırtta da yerleşebilen kazanılmış hiperpigmente yamalar şeklinde görülen, tedaviye dirençli bir hastalıktır (6).

Melazma terimi Yunanca siyah anlamına gelen ‘melas’ kelimesinden türemiştir. Yunanca yeşilimsi anlamına gelen ‘cloazein’ kelimesinden türeyen kloazma terimi ise gebelikte olan melazma (gebelik maskesi, kloazma gravidarum) hastalığı için kullanılmaktadır. Ancak melanin pigmentinin artışını daha doğru ifade ettiği için gebelikte de kloazma yerine melazma teriminin kullanılması daha doğrudur (7).

2.1.2. Melazma Epidemiyolojisi

Melazma hastalığının dünyada genelinde görülme sıklığı yaklaşık %1’dir (8). Etnisite ilişkili genetik farklılıklar veya bölgesel değişim gösteren ultraviyole (UV) maruziyeti nedeniyle hastalığın prevalansı bölgeler arasında farklılık gösterir (9).

Melazma hastalığı tüm etnik gruplarda görülebilir ancak koyu deri tiplerinin yaygın olduğu Hindistan, Afrika, Orta ve Uzak Doğu halklarında hastalığın prevalansı daha yüksektir (9). Çeşitli ülkelerde yapılan popülasyon taramalarında melazma insidansı Brezilya’da %34 (10), İran’da %39.5 (11), Hindistan’da çeltik tarlası çalışanları arasında %41 (12), Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yaşayan Arap ve Latin popülasyonlarının incelendiği çalışmalarda sırasıyla %14.5 ve %8.8 olarak saptanmıştır (13,14).

Brezilya’da dermatoloji kliniklerine başvuran 57.343 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada başvuru nedenleri gruplanmış ve hiperpigmentasyon ile giden deri hastalıkları %8.4 oran ile en büyük üçüncü grup olarak saptanmıştır (15).

Fitzpatrick sınıflamasına göre deri tipi 3, 4 veya 5 olan bireyler melazma hastalığından daha sık etkilenmektedir (9). Brezilya’da 953 melazma hastası üzerine yapılan çok merkezli bir incelemede hastaların deri tipleri incelenmiş; katılımcıların %13’ünün deri tipi 2, %36’sının deri tipi 3, %40’ının deri tipi 4 ve %10’unun ise deri tipi 5 olarak bildirilmiştir (16). Deri tipi 1 olan bireylerde pigment üretiminde

yetersizlik ve deri tipi 6 olanlarda halihazırda en yüksek seviyede görülen pigmentasyon, bu deri tiplerine sahip bireylerin hastalıktan çok daha az etkilenmesine neden olmaktadır (9).

Melazma hastalarının cinsiyet dağılımını incelendiğinde belirgin bir kadın ağırlığı olduğu gösterilmiştir. Brezilya ve Singapur çalışmalarında cinsiyet oranları 39:1 ve 21:1 olarak bulunmuştur (16,17). Global ölçekli çok merkezli çalışmalarda ise bu oran 9:1 veya 10:1 şeklinde belirtilmektedir (9).

Brezilya’da yapılan çalışmada kadın hastaların %50’sinden fazlası 2. ve 4. dekat arasında bulunmuştur (18). Tunus, Singapur çalışmaları ve global ölçekli çok merkezli çalışmada da kadın hastaların yaş aralıkları benzer bulunmuştur (17,19). Hormonal aktif dönemde bulunan kadınlarda hastalığın daha sık görülmesine ek olarak gebelik veya kombine oral kontraseptif (KOK) kullanım hikayesi olan kadınlarda da melazmanın daha sık saptanması hastalık patofizyolojisinde hormonal değişikliklerinin önemini yansıtmaktadır (9).

Ülkemizden, Ankara’da yapılan bir çalışmada melazma tanılı 293 kadın hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların yaş ortalaması 37 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %51,2’si deri tipi 3 ve %44,4’ü deri tipi 4 olarak saptanmıştır. Hastaların %17’si aile öyküsü tanımlarken, %34,5’inde gebelik öyküsü, %13’ünde ise KOK kullanımını bildirilmiştir (20).

2.1.3. Melazma Patogenezi

Melazma hastalığında genetik ve çevresel nedenlerin patogeneizde etkili olduğu bilinmektedir. Melanogenezi regüle eden farklı sinyal yolları mevcuttur, bu yollarda meydana gelebilecek herhangi bir bozukluk melazma hastalığına zemin hazırlayabilir. Temel olarak artmış melanogenezi, hücre dışı matris değişiklikleri, kronik dermal inflamasyon, anjiyogenezi hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır (7,21).

2.1.3.1. Deri Bileşenlerinin UV Işınlara Yanıtı, Oksidatif Stres ve Kronik Dermal İnflamasyon

Melanogenezin artışı hastalığın temel nedenidir ancak anormal melanogenezin nedenleri halen araştırılmaktadır (6). UV ışınlarının melanosit hücre yüzeyinde bulunan melanokortin-1 reseptörünü (MC1-R) upregüle ettiği gösterilmiştir. Bu reseptör melanosit sitümlen hormon (MSH) reseptörü olarak da bilinmektedir. Upregülasyon ile birlikte bu reseptörlere daha fazla hormon bağlanabilir ve melanogenez indüklenir. UV yanıtı olarak salınan proopiomelanokortin (POMC) bölünerek alfa-MSH hormonunu oluşturur. Alfa-MSH melanositlerde upregüle olan MC1-R reseptörlerine bağlanır ve protein kinaz A (PKA) seviyesini yükseltir. PKA ise MİTF etkileyecek olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ikincil habercisini fosforilasyon ile aktive eder. MİTF melanin sentezi için anahtar regülatör görevindedir, melanogenezde önemli rolü olan tirozinaz enziminin üretimini sağlar (22).

Ultraviyole ışınlarının melanosit plazma membranının fosfolipitlerini etkileyerek 1,2 fosfodiyasilgliserol (DAG) serbestleştirdiği gösterilmiştir. DAG ikincil haberci olarak görev alır ve tirozinazı aktive eden yolakta etkilidir. UV ışınları nedeniyle melazma hastalığının gelişiminde DAG'ın rolü olduğuna inanılmaktadır (23).

Hava kirliliği, UV ışınması gibi oksidatif strese neden olan faktörler deride reaktif oksijen bileşenlerinin birikimine ve hücre düzeyinde hasara neden olur. Antioksidan savunmada rolü olan glutatyonun plazma seviyesi melazma hastalarında düşük saptanmıştır. Oksidatif stres belirteçleri olan glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz serum seviyelerinin melazma hastalarında arttığı gösterilmiştir. Oksidatif strese bağlı hücre zarında oluşan lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yine oksidatif stresin göstergesi olarak kabul edilen serum malondialdehit seviyesi de benzer şekilde melazma hastalarında yüksek saptanmıştır (24–27).

Melazma hastalarında UV yanıtı olarak keratinosit ve fibroblastlardan, melanositleri aktive eden büyüme faktörlerinin salındığı bilinmektedir (1). Fibroblastlardan kök hücre faktörleri salınır ve melanogenez destekler. Kök hücre faktörlerinin reseptörleri olan c-kit reseptörleri de melazma hastalarının melanosit yüzeylerinde upregüle bulunmuştur (28).

Ultraviyole ışınlarının meydana getirdiği hücresel hasar sonucu p53 seviyesinde artış saptanır. Tümör baskılayıcı protein olan p53, POMC yolağı üzerinden MSH hormon seviyesini arttırarak hiperpigmentasyona neden olmaktadır ayrıca p53 fibroblastlardan salgılanan hepatosit nükleer transkripsiyon faktör-1 alfa (HNF-alfa) düzeyini de arttırır, böylece keratinositlerin yokluğunda bile tirozinaz aktivitesini fibroblastlar aracılığı ile indükleyerek melanin üretimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (22).

Keratinositlerin UV ile uyarımı sonrası seviyesi artan indüklenebilen nitrik oksit sentaz (i-NOS), parakrin etki ile melanositleri uyarır ve melanogenezi arttırır, melazma lezyonlarında keratinositlerden i-NOS ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır (29). Keratinositlerden plazmin enziminin üretiminde artış olduğu ve plazminin alfa-MSH düzeyinde artışa neden olarak melazma patogenezi rol aldığı gösterilmiştir (30).

Arambula ve ark. (31) tarafından yapılan başka inflamatuvar hastalığı olmayan 20 kadın melazma hastasının incelendiği çalışmada ise melazmalı deride çoğunluğunu CD4+ T lenfositlerinin oluşturduğu lenfositler infiltrat, mast hücreleri ve CD68+ makrofajlar saptanmıştır. IL-17 ve proinflamatuvar mediatör olan siklooksijenaz-2 (COX-2) seviyeleri melazmalı deride sağlam deriye oranla yüksek bulunmuştur. Tüm veriler kronik dermal inflamasyonun melanogenezi rol oynayabileceğini düşündürmektedir (31).

2.1.3.2. Solar Elastoz ve Fotoyaşlanma

Solar elastoz kronik güneş maruziyeti nedeniyle dermiste anormal elastik doku birikimi anlamına gelmektedir. Melazma hastalarının etkilenen derisinde solar elastoz dikkat çekmektedir. Ayrıca normal deriye göre melazma hastalarında elastik liflerin daha kalın, kıvrımlı ve parçalı yapıda olduğu gösterilmiştir (6).

2.1.3.3. Mast Hücreleri ve Neovaskülarizasyon

Melazmalı deride mast hücre sayısı sağlam deriye oranla artmıştır. UV maruziyeti mast hücrelerinden histamin salınımını arttırır. Histamin melanositlerde bulunan H2 reseptörlerine bağlanarak tirozinaz yolağını indükler. Ayrıca UV maruziyeti ile mast hücrelerden, matriks metalloproteinaz (MMP) prekürsörlerini aktifleştiren, triptaz enziminin üretimi de artmıştır. MMP özellikle tip 4 kolajeni

etkileyerek bazal membranda hasara neden olur. Triptaz ayrıca elastin sentezini tetikleyerek solar elastozi artırabilir. Mast hücrelerinden direkt olarak salgılanan granzim-B hücre dışı alanda hasara neden olabilir (6).

Melazmanın önemli klinik bulgularından hipervaskülerizasyon, mast hücreleri tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), Fibroblast Büyüme Faktörü -2 (FGF-2) gibi anjiyogenezi uyaran faktörler tarafından sağlanır (32).

2.1.3.4. Bazal Membran Hasarı

Bazal membran hasarı, melazma patogenezinde temel rol oynar. UV hasarıyla aktive olan MMP-2 ve MMP-9 enzimleri bazal membranda tip 4 ve 6 kolajenin yıkımına neden olur. Melazmalı deride kadherin-11 adezyon molekülü yüksek miktarda saptanmıştır. Bu molekül aracılığı ile fibroblast ve melanosit arasında iletişim kuvvetlenir ve melanogenez indüklenir ayrıca kadherin-11'e bağlı olarak MMP-1 ve MMP-2 üretimi de artar ve kolajen hasarına neden olur (6). Bazal membran hasarıyla melanin ve melanositlerin, derin dermise geri kaçması söz konusudur, bu durum melazma hastalığının inatçı bir hastalık olmasının ve sık nüks etmesinin nedeni olabilir (32).

2.1.3.5. Hormonal Faktörler

Östrojen ve progesteron hormonları melazma patogenezinde rol oynar. Gebelerde, puberte sonrası hormonları aktif dönemde olan kadınlarda, KOK kullanan kadınlarda melazma prevalansının daha sık bulunması melazma patogenezinde hormonal etkinin ipuçlarıdır (6). Etki mekanizmaları *Etiyoloji-Hormonal Faktörler* kısmında tartışılmıştır.

2.1.3.6. Genetik Faktörler

Aile öyküsü melazma için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda %55-64 arasında aile öyküsü varlığı bildirilmiştir (33-35). Bu oranlar genetik aktarımın etiyojide bir faktör olduğu ihtimalini kuvvetlendirmiştir. Fitzpatrick deri tipi 2 veya 3 olan melazma hastalarında aile öyküsü daha az görülürken, deri tipi 4, 5 ve 6 olanlarda aile hikayesi daha ön plana çıkmaktadır (36). MİTF'yi etkileyen miR-675 ve H19 genlerinin melazma hastalarında daha düşük

seviyelerde eksprese edildiği bulunmuştur. Bazal membran hasarında rolü olan kadherin-11 adezyon molekülünün üretiminde yine miR675 geninin rolü bulunmaktadır (37). Melanogenezde önemli bir regülatör olan MC1-R reseptörünün de birden fazla gen tarafından kodlandığı bildirilmiş, bu özelliğin deri tiplerinde farklılıklara yol açtığı ve derinin UV hassasiyetinin belirlenmesinde önemli olduğu bildirilmiştir (22).

2.1.4. Melazma Etiyolojisi

2.1.4.1. Ultraviyole

Melazma hastalığında lezyonların genellikle UV maruziyetinin yoğun görüldüğü fasiyal alanda ortaya çıkması, güneş maruziyetinde hastalığın alevlenmesi ve güneş maruziyetinin fazla olduğu coğrafyalarda hastalığın daha sık görülmesi UV maruziyetinin melazma etiyojisinde önemli bir unsur olduğunu desteklemektedir (38). UV maruziyetinin patogenezdaki etkileri *patogenez* başlığı altında anlatılmıştır. UV ışınlarının yanı sıra görülebilir ışığın da derin dermis ve subkutan alana penetre olduğu gösterilmiştir. Görülebilir ışığın melanositlerdeki opsin-3 reseptörlerinin aktivasyonu ile pigmentasyonu tetiklediği düşünülmektedir (39).

2.1.4.2. Hormonal Faktörler

Östrojenler başta olmak üzere hormonal faktörler, melazma patogenezinde rol oynarlar (6).

2.1.4.2.1. Over Kaynaklı Hormonlar

Kadın cinsiyet hormonları melazma hastalığı için iyi bilinen risk faktörlerindedir. Gebelik, hormon replasman tedavileri, overyan tümörler, hormonal kontraseptif yöntemler gibi hormon düzensizliği oluşturan nedenler melanogenezi tetikleyebilir (40). Melazma hastalığı çeşitli çalışmalarda %11-46 arası KOK ilaçların kullanımı ile, %14.5-56 arası bir oranla gebelik ile ilişkili bulunmuştur (1).

Östrojen ve progesteronun derideki etkileri doğrudan hücre içi nükleer reseptörler aracılığı ile meydana gelir (41). Östrojen, ER2 reseptör aracılığı ile doğrudan melanositleri etkileyerek MCR-1 ekspresyonuna neden olur böylece

melanogenez indüklenir (42). Östrojenler ayrıca epitelde keratinosit büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak melanogeneze katkıda bulunabilirler (43).

Melanogenezde progesteronun rolü tartışmalıdır. Melazma hastalarının lezyonlarında progesteron reseptör ekspresyonu normal deriye göre artmış bulunsa da progesteronun melanogenez üzerine bir etkisi gösterilememiştir (44,45).

2.1.4.2.2. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonlarının melazma etiolojisindeki rolü tartışmalıdır. İran'da melazmalı kadınlar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında serum tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroksin (T4) değerlerinde bir fark olmadığı ancak melazma hastalarında serum triyodotironin (T3) değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46). İran'da yapılan başka bir çalışmada benzer bulguların yanında melazmalı hastalarda serum anti-tiroid peroksidaz antikorlarının (TPO) daha sık olarak yüksek görüldüğü saptanmıştır (47). Brezilya'da melazma hastalarında tiroid hormonlarının serum düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (48). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise melazmalı hastalarda serum TSH ve anti-tiroglobulin seviyeleri yüksek saptanmıştır (49).

2.1.4.2.3. Hipofiz Hormonları

Over kaynaklı hormonların yanı sıra lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), MSH gibi hipofiz kaynaklı hormonların tirozinaz sentez yolağında düzenleyici rol oynadığı ve gebeliğin 3. trimesterinde fizyolojik pigmentasyon ve melazmaya neden olabileceği gösterilmiştir (50). Erkeklerde melazmaya eşlik eden hipofiz hormon düzeyi değişiklikleri, ilk defa yüksek LH ve FSH, düşük testosteron seviyelerine sahip bir hipogonadizm olgusunda bildirilmiştir (51). Gonadotropik stimülasyon tedavisi alan bir genç erişkin erkekte yüksek LH seviyeleri ile birlikte melazma hastalığı saptanmıştır (52). Hindistan'da melazma tanılı erkeklerde serum LH seviyelerinin yüksek, testosteron seviyelerinin ise düşük saptandığı bir çalışma bulunmaktadır (53).

2.1.4.2.4. İlaçlar ve Kozmetik Uygulamalar

Doğum kontrolü, hormon replasmanı gibi amaçlarla kullanılan östrojen, progesteron ve türevlerini içeren ilaçların, hormonlar başlığı altında tartışıldığı üzere melazma hastalığına neden olabileceği bilinmektedir.

Melazma tanılı hastalara yama testi uygulanan bir çalışmada, kozmetik ürünler %43 pozitif reaksiyon vermiştir. Güneş koruyucular ile yapılan testlerde pozitiflik saptanmamıştır. Kozmetik ürünler ile yama testinde alınan yüksek pozitiflik, kozmetiklerin deride kontakt duyarlanma oluşturarak melazma için potansiyel bir tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir (54).

Kuzey Hindistan'da hardal yağı nemlendirici olarak yüzde, saç uzaması için saçlı deride yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada hardal yağı kullanımı ile melazma gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (55). Kozmetik amaçlı kullanılan bazı maddeler hardal yağı örneğinde olduğu gibi fotoduyarlandırma veya fototoksite geliştirerek melazma gelişimi için tetikleyici olabilir (56).

Antikonvülsan ilaçlardan fenitoin melazma için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Fenitoin kullanan hastaların araştırıldığı bir çalışmada, hastaların %10'unda melazma benzeri fasiyal hiperpigmentasyon geliştiği ve ilacın bırakılmasından sonra gerilediği bildirilmiştir (57).

Post-inflamatuar hiperpigmentasyonu tetikleyebilen peeling, lazer gibi ablatif tedaviler melazmayı da tetikleyebilir. Melazma hastalarında post-inflamatuar hiperpigmentasyon sağlıklılara kıyasla 2.8 kat daha fazla görülür (58).

2.1.4.3. Psikojenik Faktörler

Akut strese neden olan durumlar sonrası melazma hastalığı gelişebildiği veya var olan melazma hastalığının alevlenebileceği izlenmiştir. Strese cevap olarak artan POMC gibi hormonların MC1R aktivasyonu ile melanogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Melazma hastalarının normal popülasyona göre daha sık antidepresan, anksiyolitik ilaçları kullandığı ve anksiyete, depresyon puanlarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (35,59).

2.1.5. Klinik Özellikler

Melazma açık veya koyu kahverengi, genellikle bilateral tutulum yapan; yüzde yanaklar, alın, üst dudak üzeri veya mandibulayı tutma eğiliminde, daha nadir olarak kubital fossada da izlenebilen; düzensiz sınırlı yamalar veya maküller ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak tutulum yeri paternlerine göre; sentrofasiyal, malar, mandibular, ektrafasiyal patern olmak üzere ayrılabilir. Paternler arasında yaş, deri tipi, etiyoloji açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır. Sentrofasiyal paternde yanakların malar bölge altında kalan kısmı, alt burun, üst dudak üzeri ve alında tutulum görülür ve tüm vakaların %50 ila %80'i sentrofasiyal paternde izlenir. Malar paternde yanakların malar bölgesi ve burnun üst kısmının tutulumu izlenir. Vakaların %21'i malar paterndedir. Mandibular paternde çene ve mandibula üzerinde tutulum izlenir, tüm vakaların %16'sı mandibular paterne uyar. Ektrafasiyal patern çok nadirdir ve özellikle dirsek içleri olmak üzere üst ekstremitede güneş gören bölgeler etkilenir (7,8).

Lezyonlar genellikle UV maruziyeti sonrası belirir gebelikte veya tekrarlayan UV maruziyeti sonrasında şiddetlenebilir. Gebelikte veya gebelik sonrasında gelişen melazma için gebelik maskesi veya kloazma terimi kullanılmaktadır. Gebelik maskesi açık renkli deri tiplerinde doğum sonrası kaybolurken, daha koyu renkli deri tiplerinde sebat edebilir (60).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Melazma tanısı klinik muayene ile rahatlıkla konulabilir. Hastanın öyküsü alınırken UV maruziyeti, gebelik öyküsü, eşlik eden başka hastalıkların varlığı, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, aile öyküsü, ilaç kullanımı, kozmetik kullanımı gibi etiyolojik faktörler sorgulanmalıdır. Pigmentasyonun deride biriktiği katmanı anlamak için wood ışığı ile bakı yapılabilir. Wood ışığı ile alınan sonuçlar melazmanın klinik paternlerine göre farklılık göstermez. Wood ışığı kullanılarak melanin pigmentinin derinin histolojik olarak hangi katmanında biriktiği ön görülebilir ve birikim yerlerine göre melazma; epidermal, dermal, karışık ve belirsiz olarak 4 grupta toplanabilir:

- 1- Epidermal tip:** Dermal tipe nazaran lezyonlar daha açık kahve renkte görülür ve wood ışığı ile pigmentasyon normal deriye oranla belirginleşir. Tedavi yanıtı daha başarılı olan epidermal tipte pigment epidermiste ve suprabazal alanda depolanır. Dermiste dermal tipe oranla daha az sayıda melanofaj mevcuttur.
- 2- Dermal tip:** Klinik olarak lezyonlar daha koyu bir tonda izlenirken, wood ışığı muayenesinde normal deri ile kıyaslandığı zaman pigmentasyonda belirgin değişiklik saptanmaz. Depolanma dermiste olmaktadır. Dermiste yoğun melanofaj mevcuttur. Tedaviye epidermal tipe oranla daha dirençlidir.
- 3- Karışık tip:** Epidermal ve dermal tip melazma özelliklerinin birlikte mevcudiyeti söz konusudur.
- 4- Belirsiz tip:** Wood ışığı bakışı ile net olarak değerlendirilemeyen hasta grubudur. Fitzpatrick deri tipi 5 veya 6 gibi normal derisinin pigment yoğunluğu fazla olan hastalarda lezyon sınırları net değerlendirilemeyebilir (7,60).

Yapılan son çalışmalarda wood ışığıyla pigment birikiminin etkilenen derinin hangi katmanında olduğunu ön görme yönteminin başarısız olabileceği vurgulanmaktadır (61). Reflektans konfokal mikroskopik yönteminin bu konuda daha güvenilir olduğu bildirilmiştir. Melazma tanısı koymak için histopatolojik inceleme rutin olarak uygulanmasa da gerekli durumlarda ayırıcı tanı açısından yapılabilir (8).

Dermoskopik incelemede lezyonun derinliğine göre açık kahverengiden griye değişen renkler izlenebilir. Foliküler açıklıklar korunmuştur. Kahverengi halka oluşturan yapılar izlenebilir. Epidermal tutulumda daha kahverengi renk görülür, dağınık pigment adacıkları ile retiküler ağ görünümü izlenir. Dermal tutulum üniform yapıdadır grimsi bir renk izlenir. Pigment adacıkları yoktur, retiküloglobüler bir patern izlenir. Telenjiektazi veya arkuat damarlanma izlenebilir (62).

Yüzde hiperpigmentasyona neden olabilen diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu hastalıklar zaman zaman melazma ile birlikte bulunabilmesi nedeniyle tanıyı zorlaştırabilir. Hastalıkların birbirinden ayırımında; muayene bulguları, hastanın öyküsü, wood ışığı bakışı ve histopatolojik inceleme kullanılabilir. Ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklar Tablo 1’de sıralanmıştır (60).

Tablo 1: Melazma Ayırıcı Tanısında Düşünülen Hastalıklar

| Melazma ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar | |
|--|--|
| Post-inflamatuar hiperpigmentasyon | Eritema diskromikum perstans |
| İlaç ilişkili hiperpigmentasyon | Ekzojenik okronozis |
| Pigmente kontakt dermatit | Kutanöz civa depozitleri |
| Hori nevüs – Ota nevüs | Eritemamelanozis folikularis faciei et kolli |
| Aktinik liken planus | Civate poikiloderması |
| Liken planus pigmentozus | Akantozis nigrikans |

2.1.7. Melazma Şiddetinin Ölçümü

Melazma şiddetinin ölçülmesi ve hastalığın tedaviye yanıtının takibi için melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (MAŞİ) kullanılmaktayken günümüzde modifiye MAŞİ (mMAŞİ) ölçeği kullanılmaktadır. MAŞİ değerlendirilirken alın bölgesi, çene bölgesi, sağ ve sol malar bölgeler olmak üzere dört alan ayrı ayrı değerlendirilir. Tutulan alan genişliği, pigmentasyonun derecesi ve homojenitesi belirlenerek puanlama yapılmaktadır. Homojenite faktörü puanlayıcılar arası güvenilirlik oranı düşük olması nedeniyle MAŞİ ölçeğinden kaldırılmıştır ve mMAŞİ ölçeği oluşturulmuştur. Bu ölçek MAŞİ ile korele olup puanlamada MAŞİ'den daha güvenilirdir ve uygulanması daha kolaydır (63,64) (Tablo 2).

Tablo 2: mMAŞİ Ölçeğinin Değerlendirilmesi

| Lezyonun yerleşimi | Puanlama | Toplam Puanın Hesaplanması |
|--|-----------------|---|
| Alın | (0.3) (A) (D) | Alın mMAŞİ puanı + Sol Malar mMAŞİ puanı + Sağ Malar mMAŞİ puanı + Çene mMAŞİ puanı = Toplam mMAŞİ puanı |
| Sağ Malar | (0.3) (A) (D) | |
| Sol Malar | (0.3) (A) (D) | |
| Çene | (0.1) (A) (D) | |
| Puanlama: A harfi tutulum alanını ifade eder, tutulum alanı 0 ile 6 arası puanlanır. 0: hastalık yok; 1: %10'dan az; 2: %10-29; 3: %30-49; 4: %50-69; 5: %70-89; 6: %90-100. | | |
| D harfi pigmentasyon derecesini ifade eder, 0 ile 4 arası puanlanır. 0: hastalık yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin; 4: ciddi. | | |
| Toplam mMAŞİ, belirtilen dört alan için ayrı olarak elde edilen değerler toplanarak, 0-24 arasında puanlanır. | | |

mMAŞİ: Modifiye Melazma Yüzey Alanı Şiddet İndeksi

2.1.8. Melazma Histopatolojisi

Melazma lezyonlarından alınan kesitler normal deri ile karşılaştırıldığında, epidermiste ve kısmen bazal membranda melanin pigment birikimi izlenmiştir. Dermiste melanofaj sayılarının artışı ve solar elastoz gelişimi izlenebilir. Epidermiste bulunan melanositlerin boyutlarında artış ve dendritik uzantıların geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca dermiste pendulöz melanositler izlenir. Bazal membran hasarı, mast hücre sayılarında artış ve neovaskülarizasyon bulguları gözlenmiştir (60,65).

2.1.9. Melazma Tedavisi

Tedavide öncelikle melazmayı alevlendirebilecek faktörlerden uzak durulması gerektiği vurgulanmalı etkin güneşten korunma önerileri paylaşılmalıdır. Birinci basamak tedavi seçenekleri arasında hastalık şiddetine göre topikal hidrokinon, retinoid ve kortikosteroid bileşenlerinden oluşan üçlü kombinasyon tedavisi, %4 hidrokinon veya %15-20 azelaik asit ile tekli tedavi, oral traneksamik asit (TNA) tedavisi seçenekleri bulunmaktadır. %10-15 konsantrasyonda C vitamini veya %1-4 konsantrasyonda kojik asit adjuvan olarak topikal tedaviye eklenebilir. Glikolik asit veya salisilik asit ile dört veya altı haftada bir olacak şekilde kimyasal peeling tedavileri ikinci basamakta yer almaktadır. Üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında ise fraksiyonel lazer veya 'intense pulsed light' (IPL) önerilir. Yeniden alevlenmeye yatkın bir hastalık olduğu için Tedavi sonrası takip sürecinde idame tedavisi tavsiye edilir. Topikal retinoid kremler, düşük derişimli glikolik asit içeren kremler, azelaik asit, vitamin C veya kojik asit idame olarak kullanılabilir (60). Son yıllarda sistemik TNA tedavisi dirençli vakalarda denenmektedir (30,66).

2.1.9.1. Topikal Ajanlar

2.1.9.1.1. Depigmentasyon Yapan Topikal Ajanlar

Hidrokinon, melazma tedavisinde en sık kullanılan ve üzerine en çok çalışılmış ajanlardandır. Halen en etkili bulunan topikal ajandır. Tirozinaz inhibisyonu ile depigmentasyon sağlar. Yapılan çalışmalarda güneş koruması ile birlikte kullanıldığı zaman en etkili sonuçların alındığı görülmüştür. Eritem, kuruluk, batma hissi, kaşıntı sık bildirilen yan etkilerindedir. Çalışmalarda hidrokinon tedavisi çok farklı şemalarda kullanıldığı için standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır ancak en fazla

6 ay kullanımı önerilmektedir. Gebelikte ve laktasyon döneminde kullanımından kaçınılmalıdır (67–69).

Azelaik asit, yarışmalı olarak tirozinaz inhibisyonu yaparak depigmentasyona neden olan başka bir topikal ajandır. Hidrokinon %4 ile etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada, %20 azelaik asit kullanılmış ve tedavi başarısı hidrokinon ile benzer olarak bulunmuştur. Azelaik asitin yan etkiler açısından tolere edilebilirliği daha düşük olduğu için hidrokinon kullanımı daha ön planda tutulmaktadır. Sıklıkla beklenen yan etkiler arasında kaşıntı, batma hissi, eritem, kontakt dermatit bildirilmiştir (67,68,70).

Bakır iyonunu melanogenez sırasında kullanılan enzimlerin kofaktörüdür. **C vitamininin** bakır iyonunu etkileyerek melanogenezini inhibe edebileceği düşünülmektedir. %4 hidrokinon ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada hidrokinona üstünlüğü gösterilememiştir. Yüzün yarısına iyontoforez yöntemiyle vitamin C diğer yarısına ise distile su uygulanan başka bir çalışmada ise topikal C vitamini uygulanan tarafta klinik iyileşme gösterilememiştir (67,71,72). C vitamininin melazma tedavisinde birinci basamakta önerilen topikal tedavilerin yanında adjuvan olarak kullanılması önerilmektedir (60).

Rusinol, serum tirozinaz inhibisyonu ile melanogenezini yavaşlattığı gösterilen başka bir topikal ajandır. Khemis ve ark. (73) yaptığı çalışmada uygun bir aracı ile yüze uygulandığında %0,3 rusinol serumun faydasını göstermiştir. Yan etki açısından tolere edilebilir bulunmuştur (73).

Kojik asit, tirozinaz inhibisyonu ile depigmentasyona neden olan topikal ajanlardandır. Melazma hastalarında %1 kojik asidin tek başına, %2 hidrokinon ve %0,1 betametazon valerat ile ikili kombinasyonları ve her üç ajanın birlikte kullanımının etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada; kojik asit ve hidrokinon kombinasyonunun en başarılı, betametazon valerat ile kombine kojik asit ve tek başına kojik asit kullanımının ise en başarısız olduğu görülmüştür (74). %2 hidrokinon ve %10 glikolik asit içeren bir jelin, hasta yüzünün yarısına %2 kojik asit ile birlikte, diğer yarısına ise kojik asit olmadan uygulandığı bir çalışmada kojik asit ile kombine olarak kullanılan grupta tedavi başarısının daha yüksek olduğu görülmüştür (75). Kojik asidin melazma tedavisinde birinci basamakta önerilen topikal tedavilerin yanında adjuvan olarak kullanılması önerilmektedir (60).

2.1.9.1.2. Retionid Grubu Topikal Ajanlar

Retinoidler birçok farklı özelliği ile tedavide kullanılabilir. Tirozinaz enzim transkripsiyonunu baskılayarak melanogenezi yavaşlatır. Epidermal keratinositlerin metabolizmasını ve turnoverlerini arttırarak melanazom transferini düşürür ve pigment kaybına neden olur. Kombine kullanımda diğer ajanların transepidermal geçişlerini de kolaylaştırır (67,76).

Tretionin %0,1 krem ile yapılan bir çalışmada, tedavi 40 hafta boyunca hastalara uygulanmış, tedavinin sonuçları 24. haftadan sonra görülmeye başlanmıştır. Tedaviden olumlu sonuçlar alınmasına karşın uzun süre kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu etkilemiştir. Daha düşük dozlarda yapılan başka çalışmalarda ise klinik yanıt alınmamıştır (77,78). Tretionin ile adapalenin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise klinik yanıtlar benzer olarak bulunmakla birlikte yan etki açısından adapalenin daha az riskli olduğu görülmüştür (79).

2.1.9.1.3. Topikal Traneksamik Asit

Traneksamik asit bir antifibrinolitik ajandır. Çalışmalarda, %2 ile %5 kremler topikal olarak veya 4 ile 199 mg/ml arası değişen dozlarda intradermal enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışmalarda bulunan veriler birbirleri ile uyumsuz olduğu için topikal olarak TNA'nın tedavide kullanımı tartışmalıdır (67).

2.1.9.1.4. Kombine Topikal Tedaviler

Melazma tedavisinde Kligman-Willis solüsyonu adı verilen hidrokinon, retionid ve kortikosteroid bileşenlerinden oluşan üçlü kombinasyon tedavisi dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır, etkinliği kanıtlanmıştır ve güvenilirdir. Taylor ve ark. (80) yaptığı çalışmada %4 hidrokinon, %0,05 tretionin ve %0,01 fluosinolon asetat kombinasyonu en efektif olarak bulunmuştur. Tüm çalışmalarda eritem, deskuamasyon, yanma hissi, kuruluk, kaşıntı ortak yan etkiler bulunmuştur (67,80).

2.1.9.2. Kimyasal Peeling

Melazma tedavisinde kimyasal peeling uygulamalarını araştıran çoğu çalışmada topikal ajanlarla kombine olarak kullanımının tedavi yanıt hızını arttırdığını

göstermiştir. Glikolik asit en sık kullanılan ajan olarak belirtilmiştir (80). Melazma tedavisinde ikinci basamakta kullanımı önerilmektedir (60).

2.1.9.2.1. Glikolik Asit

Peeling tedavisinde glikolik asidin tek başına kullanıldığı çalışmalarda diğer depigmentasyon yapan topikal ajanlara bir üstünlüğü gösterilememiştir. Üçlü kombinasyon tedavisine ek olarak uygulandığı zaman en etkili olarak bulunmuştur. Tedavi sırasında post-inflamatuar hiperpigmentasyon gelişimi açısından dikkatli olmak gerekmektedir (67). Erbil ve ark. (81) yaptıkları çalışmada azelaik asit ve adapalen ile kombine olarak, derişimleri %35 ile %70 arası değişen glikolik asit solüsyonlarını kullanmış; glikolik asit derişimi %50'nin üzerinde olan formunun adapalen ve azelaik asitle birlikte kullanıldığı grupta en iyi yanıtı elde etmiştir (81).

2.1.9.2.2. Salisilik Asit

Salisilik asidin %20 ile %30 arası değişen formlarının peeling olarak 2 hafta aralıklı olarak hidrokinon tedavisi ile kombine şekilde uygulandığı bir çalışmada, koyu tenli hastalarda daha iyi yanıt alındığı belirlenmiştir. Hidrokinon ile kombine edilmeden tek başına peeling ajanlarının kullanıldığı tedavilerde post-inflamatuar hiperpigmentasyon gelişiminin daha sık olduğu bildirilmiştir (80,82).

2.1.9.2.3. Triklorasetik Asit

Kalla ve ark. (83) 100 dirençli melazma hastasında yapmış olduğu çalışmada derişimleri %55-75 oranında değişen glikolik asit ile %10-15 arası değişen triklorasetik asit (TCA) etkinliği karşılaştırılmıştır. TCA tedavi yanıt zamanı ve yanıt düzeyi açısından glikolik asitten daha başarılı bulunmuştur ancak TCA grubunda nüks daha sık saptanmıştır. TCA genelde daha koyu tenli hastalarda tercih edilse de bu konuda yapılmış yeterli araştırma bulunmamaktadır (67,83).

2.1.9.3. Lazer ve Işık Bazlı Terapiler

Deri hiperpigmentasyon tedavisi ve rejuvenasyon terapilerinde lazer ve ışık bazlı terapiler günümüzde popülerliğini sürdürmektedir. Genel yan etki olarak özellikle daha koyu tenli hastalarda paradoksal hiperpigmentasyon gelişim riski belirtilmektedir

(67). IPL ve fraksiyonel lazerlerin dirençli melazma tedavisinde üçüncü basamakta kullanılması önerilmektedir (60).

2.1.9.3.1. İntense Pulsed Light

İntense pulsed light'ın melazma tedavisinde kullanımına dair literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur (67). Wang ve ark. (84) %4 hidrokinon ile %4 hidrokinona eş zamanlı dört seans IPL tedavisini kıyasladıkları çalışmalarında, kombine tedavinin daha etkin olduğu sonucuna varmıştır (84). IPL'nin tek başına ve %2 TCA ile birlikte kullanımının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada farklılık saptanmamıştır (85). Üçlü kombinasyon tedavisinin IPL ile birlikte kullanımıyla tek başına üçlü kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı başka çalışmada ise IPL ile birlikte beraber olan tedavi grubunun daha başarılı olduğu gösterilmiştir (86). Son zamanlarda IPL'nin fraksiyonel olarak kullanılmasının geleneksel kullanımından daha etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (67).

2.1.9.3.2. Q-Switch Nd: Yag Lazer

Yapılan çalışmalarda 1064 nm Q-Switch: Neodyum Ytrium Alüminyum oxide Garnet (QS-Nd: YAG) lazerin tek başına ve çeşitli peeling ajanlarıyla ile kombine şekilde kullanımları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucu QS-Nd: YAG lazer ile yapılan kombinasyonlarda tedavinin daha etkili olduğu görülmüştür (87,88). Son zamanlarda düşük atımlı QS-Nd: YAG lazer melazma tedavisi için kullanılmaktadır (67).

2.1.9.3.3. Pulsed-Dye Lazer (PDL)

Vasküler komponenti yoğun olan hastalık tiplerinde kullanılabilir. Passeron ve ark. (89) üçlü kombinasyon tedavisinin tek kullanımıyla PDL ile birlikte kullanımını karşılaştırdıkları çalışmada PDL ile birlikte olarak yapılan tedavi daha başarılı sonuçlar vermiştir (89).

2.1.9.3.4. Fraksiyonel Lazer Terapileri

Fraksiyonel lazerler tek başlarına kullanıldıkları zaman tedavide etkili olmayıp koyu tenli hastalarda hiperpigmentasyon riski barındırmaktadır. Ancak diğer lazerler ile kombine kullanımı tedavi başarısını arttırmıştır. QS alexandrite lazer ile

karbondioksit lazerin kombine kullanımını, tek başına karbondioksit lazer tedavisi ile kıyaslayan bir çalışmada kombine kullanılan grubun tedavide daha başarılı olduğu saptanmıştır (67,90).

2.1.9.4. Sistemik Ajanlar

Son yıllarda sistemik tedavi kullanımı artmaktadır. Oral TNA, bitki bazlı polipodyum lökotos ekstre, procyanidin, karotinoidler ve melatonin tedavileri sistemik olarak denenmektedir (67).

2.1.9.4.1. Oral Traneksamik Asit Tedavisi

Plazminojenin aktif formu olan plazmin, alfa-MSH salınımı ile melanogenezi tetiklemekte ve hiperpigmentasyona neden olmaktadır ayrıca melazma patogenezinde tespit edilen anjiyogenezin uyarılmasında da rolü mevcuttur (30,91). TNA plazminojenin plazmine dönüştürülmesini engelleyen antifibrinolitik bir ajandır. Yapılan çalışmalarda tedavi için 500-1500 mg aralığında değişen dozların kullanıldığı farklı şemalar uygulanmıştır ancak en yaygın uygulanan tedavi şeması günde 2 kez 250 mg olmak üzere günlük 500 mg şeklindedir. Gastrointestinal rahatsızlık, oligomenore, baş ağrısı, kas ağrısı sık beklenen yan etkilerdendir. Antifibrinolitik özelliklerinden dolayı oral TNA kullanan hastalarda derin ven trombozu riski artmıştır (67). Günde 2 kez olacak şekilde 250 mg TNA kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ilacın etkinliği gösterilmiştir (66,91).

2.1.9.4.2. Oral Polipodyum Lökotos Ekstre

Latince ismi Phlebodium Decumanum olan bitkiden elde edilen ekstraktın sistemik fotokoruyucu ve antioksidan olarak fonksiyon gösterdiği bilinmektedir (92). Melazma hastalarıyla yapılan çalışmalarda oral polipodyum ekstraktının sistemik kullanımının tedavide önemli bir fark oluşturmadığı görülmüştür (93).

2.1.9.4.3. Korunma Tavsiyeleri ve Hasta Eğitimi

Tedavi direnci ve tekrarlayıcı karakteri nedeniyle melazma hastalığı hastalığa neden olabilecek faktörlerden korunmanın önemli olduğu bir hastalıktır. UV maruziyeti hastalığın gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Melazma geliştirme riski yüksek olan sağlıklı bireylerin ve melazma hastalarının, kendilerini UV

maruziyetinden nasıl korunması gerektiğine dair verilecek eğitim çok önemlidir. Hastaların UV ışınlarından korunması gerektiği gibi, görünür ışıktan da korunması gerektiği mutlaka belirtilmelidir. Solaryum benzeri bronzlaştırıcı uygulamalardan uzak durulmalıdır. Geniş spektrumlu SPF>30 güneş koruyucular günlük olarak düzenli şekilde mutlaka kullanılmalıdır. Güneşe çıkılacaksa güneşten koruyucu kıyafet seçimine dikkat edilmelidir. Melazma açısından riskli bireyler hormonal doğum kontrol yöntemleri kullanıyorsa, fotoduyarlandırıcı özelliği olan kozmetik ürünler kullanılıyorsa değişime gidilmelidir (60,67,68).

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Metabolik Sendrom Tanım ve Tarihçesi

Metabolik sendrom; hipertansiyon, santral obezite, insulin direnci, aterojenik dislipidemi gibi metabolik düzensizliklerin oluşturduğu hastalık grubudur. Sendrom X, ölümcül dördü gibi isimlendirmeleri de mevcuttur. Tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyak hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. İlk defa 1988 yılında Reaven tarafından tanımlanmış ve aynı yılda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanı kriterleri oluşturulmuş, takip eden yıllarda bu kriterler güncellenmiştir. (94,95).

2.2.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde kayıtlar incelendiğinde 1980'den 2012'ye kadar olan süreçte MetS görülme sıklığında %35'lik bir artış izlenmiştir. Amerikan popülasyonunun üçte birinde MetS'ten şüphelenilmekle birlikte ulusal sağlık ve beslenme araştırma kurulu tarafından yapılan çalışmada MetS sıklığı erkeklerde %24 kadınlarda ise %22 olarak bildirilmiştir (96). MetS insidansı ile obezite ve tip 2 diyabet hastalığı insidansları örtüşmektedir. Tip 2 diyabet hastalarının %85'inde MetS saptanmıştır (97).

Metabolik sendrom sıklığı ülkelere göre değişiklik gösterebilir. Türkiye'de 2018 yılında yapılan bir meta-analizde hastalığın özellikle kadınlarda daha sık olduğu her üç kadından birinde, her 4 erkekten birinde MetS varlığı bildirilmiştir (98).

2.2.3. Metabolik Sendrom Risk Faktörleri

Metabolik sendrom gelişiminde yaş ve cinsiyet önemli bir faktördür. Her ne kadar Türkiye’de kadınlarda MetS daha sık görülse de erkek cinsiyet MetS gelişimi için daha riskli bulunmuştur. Yaş arttıkça MetS riskinde artış olur. Sosyoekonomik faktörler de MetS gelişimi için önemlidir. Sigara içiciliği, sağlıksız beslenme, sedanter yaşam düzeltilabilir önemli risk faktörlerindedir (99).

2.2.4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için farklı uluslararası kuruluşların önerdikleri benzer tanı kriterleri mevcuttur. Ülkelerin demografik yapılarındaki farklılıkların hastalık gelişimine olan etkisi göz önünde bulduğunda yerel endokrin kuruluşları kendi tanı kriterlerini belirleme ihtiyacı duymuştur. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2005 yılında hazırlanmış olduğu rehberde ülkemizde TEMĐ MetS tanı kriterlerinin kullanılmasını önermiştir (Tablo 3). TEMĐ MetS tanı kriterleri Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yine 2005 yılında hazırlanmış tanı kriterlerinden esinlenerek ülkemize uyarlanmıştır (94,100).

Tablo 3: TEMĐ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| |
|--|
| <i>Aşağıdakilerden <u>En Az Biri</u></i> |
| <ul style="list-style-type: none">• Diyabetes Mellitus veya• Bozulmuş glukoz toleransı veya• İnsulin Direnci |
| <i>Ek Olarak Aşağıdakilerden <u>En Az İki</u></i> |
| <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 mmHg, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)• Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)• Abdominal obezite (Vücut Kitle İndeksi > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) |

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

2.2.5. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.2.5.1. İnsulin Direnci

İnsülin direnci; dolaşımında normal konsantrasyondaki insüline karşı gelişen biyolojik yanıtızsızlık olarak tanımlanabilir. Genetik faktörlerden, sedanter hayat biçiminden, obeziteden, dengesiz beslenmeden ve ileri yaştan etkilenir. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransı bulunanlarda %60, tip 2 diyabet hastalarında ise %60 ila %75 arasında saptanır. İnsulin direnci gelişince glukoz regülasyonunun düzenlenmesi için hiperinsülinemi meydana gelir. İnsulin direnci olan hastalarda hiperglisemi görülmesi şart değildir. İlerleyen evrelerde klinik tabloya hiperglisemi de eklenir. İnsulin direncini saptamak için; “açlık insulini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405” denklemi ile hesaplanan ‘Homeostasis Model Assesment’ (HOMA) formülü kullanılır. Sağlıklı insanlarda HOMA değeri 2.7’den düşük olmalıdır. HOMA değeri, 2.7’den büyük ise insulin direnci tanısı konulur (100,101).

2.2.5.2. Artmış Bel Çevresi ve Obezite

Obezite, yağ dokusunun vücutta olması gerektiğinden fazla veya anormal biçimde depolanmasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi hastalıkların önemli bir risk faktörüdür. VKİ hesaplaması obeziteyi tanımak ve sınıflandırmak için kullanılabilir. VKİ; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy değerinin karesine bölünmesi ile hesaplanır. VKİ değeri 30 kg/m^2 den büyük olanlara obezite tanısı konulur (102). Türkiye’de yapılan incelemede erişkin abdominal obezite oranı %34 olarak saptanmıştır (103). Her obezite tanısı konulan hastada visseral obezitenin değerlendirilebilmesi için mutlaka hastanın bel çevresi ölçümünün yapılması gerekmektedir (100). Bel çevresi, arkus kosta ve spina iliaka anterior superior arasında kalan mesafenin orta noktasından ölçülmesi en doğru sonucu verir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada kadınlarda ortalama değer 89,7 cm, erkeklerde ise 93,6 cm olarak bulunmuştur (103). Bu bulgular IDF tarafından belirlenen kadınlar için 80 cm, erkekler için 94 cm üst sınırları ile karşılaştırıldığı zaman Türkiye’de kadınların bel çevresinin dünya ortalamasına göre daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır (100).

2.2.5.3. Dislipidemi

Metabolik sendromda; yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düşüklüğü veya trigliserid yüksekliği, dislipidemi bileşeninin ortaya çıkması için gereklidir. TEMD MetS tanı kriterlerinde; trigliserid düzeyi için 150 mg/dl üst sınır veya HDL düzeyi için erkekte 40 mg/dl, kadında ise 50 mg/dl alt sınır olarak kabul edilmiştir. Dislipidemi gelişimi insülin direnci ile korele artış gösterir. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ise MetS hastalarında genelde normal saptanırken çok düşük yoğunluklu LDL kolesterol alt tipi yüksek seviyede bulunabilmektedir. HDL düşüklüğü ve hipertrigliseridemi varlığı kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (94,100).

2.2.5.4. Diyabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

Diyabet hastalığı için MetS önemli bir risk faktörüdür, çalışmalarda MetS hastalarının tip 2 diyabet geliştirme riskinde 2 ila 34 kat artış saptanmıştır. TEMD MetS tanı kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı, diyabet hastalığı veya insülin direnci durumlarından en az 1 tanesi MetS tanısı konulması için ilk basamakta gerekmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı mevcut hastalarının 10 yıl içerisinde tip 2 diyabet geliştirebileceği bilinmektedir bu hastalar pre-diyabetik olarak tanımlanırlar. Tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı için tanı kriterleri TEMD MetS kılavuzunda Tablo 4'te belirtildiği gibi belirlenmiştir (94,100,104).

Tablo 4: TEMD Metabolik Sendrom Kılavuzunda Belirtilen Diyabetes Mellitus Hastalığı Tanı Kriterleri

| |
|--|
| A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre; |
| Açlık plazma glukozu < 100 mg/dl = normal |
| Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu |
| Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus |
| B. OGTT değerlerine göre; |
| 2. saat plazma glukozu < 140 mg/dl = normal |
| 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT) |
| 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus |

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

2.2.5.5. Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon incelendiğinde, insulin direncinin hipertansiyona neden olabileceği saptanmıştır. Hipertansiyon sağlıklı bireylerde periferel vazodilatasyona bağlı hipotansif etki ile dengelenmektedir. İnsulin direncine bağlı olarak periferel damarlardan vazodilatasyon etkisi olan nitrik oksit yapımında azalma ve dolayısıyla hipertansiyon geliştiği öne sürülmektedir. İnsulin hormonunun santral sempatik aktivite artışı ile böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasına bağlı da hipertansif etki beklenir. Obez hastalarda inflamasyon varlığı, damar kalitesinde azalma, dislipidemi gelişimi ve protrombotik değişimler hipertansiyona zemin hazırlamaktadır. TEMD kılavuzunda hipertansiyon, MetS tanı kriterleri arasındadır. Tanı için sistolik kan basıncı > 130 mmHg, diyastolik kan basıncı > 85 mmHg olması veya antihipertansif kullanıyor olmak gerekmektedir (94,100,105).

2.2.6. Metabolik Sendrom ile İlişkili Dermatolojik Hastalıklar

Metabolik sendrom ile bazı dermatolojik hastalıkları arasında ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin tam nedeni aydınlatılamasa da hiperinsülineminin, insülin direncinin ve gelişen kronik inflamasyonun dermatolojik hastalıkların gelişimine neden olduğuna inanılmaktadır. Psöriyazis, androgenetik alopesi, hidradenitis süpurativa, akantozis nigrikans, akne vulgaris, atopik dermatit hastalıkları MetS ile ilişkisi kanıtlanmış bazı dermatolojik hastalıklardandır (3).

2.2.7. Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinde asıl hedef, insulin direncine neden olan değiştirilebilecek faktörlerin düzenlenerek kontrol altına alınmasıdır. Medikal tedavi ise klinik hedeflere ulaşmak amacı ile gerekli durumlarda başlanabilir. VKİ değerinin düşürülmesi, düzenli egzersiz yapılması, sigaranın bırakılması ve dengeli beslenme yaşam biçimi değişikliklerinin en önemlileridir (104). %5-10 arası kilo kaybı ile MetS'in tüm bileşenleri kontrol altına alınabilmektedir. Düzenli egzersiz ile insülin direnci önemli ölçüde düzeltilebilir ayrıca glukoz kan yağları metabolizmasının düzenlenmesi ve kan basıncının kontrolünde de etkilidir. Günlük 45-60 dk fiziksel aktivite kilo alımının engellenmesi için önerilir. Günlük 10.000 adım ise kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için önerilmektedir. Yaşam tarzında

yapılması gereken değişlerin yanı sıra gerekli durumlarda insülin direnci için anti-diyabetik ajanların kullanımı, diyabet hastalığı için yine anti-diyabetik ajanlar veya insülin tedavisinin kullanımı, hipertansiyon için antihipertansif ilaçların kullanımı, dislipidemi için lipid metabolizmasını düzenleyen ilaçların kullanımı önerilmektedir (100,104).

2.2.8. Metabolik Sendrom ve Melazma

Metabolik sendrom bileşenlerden insülin direnci veya diyabetin gelişiminde WNT/beta-katenin yolağında oluşabilecek disfonksiyonların etkili olabileceği bilinmektedir (106). WNT/beta-katenin yolağının aynı zamanda melanogenez üzerinde de düzenleyici rolünün olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (107). Psöriyazis gibi kronik inflamasyon ile giden deri hastalıklarında, adipoz dokudan sentezlenen ve inflamasyon üzerinde negatif düzenleyici etkisi olan adiponektinin serum seviyesinde azalma izlenmiştir. MetS’de adipoz dokudan adiponektinin salınımının azaldığı ve kronik inflamasyon geliştiği bilinmektedir. Psöriyazis ve MetS arasında var olan ilişki bu şekilde açıklanmaktadır. Son yıllarda psöriyazise benzer şekilde melazma patogenezinde de kronik inflamasyonun rolü tartışılmaktadır, çalışmalarda melazma lezyonlarında kronik inflamasyonun düzenlenmesinde rolü olan adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Adiponektinin melanin sentezinde AMPK yolağı üzerinden baskılayıcı özelliğı olduğu, adiponektin düzeyinde azalmanın hiperpigmentasyona neden olabileceğı yine son çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında MetS ile Melazma arasında bir ilişki olabileceğı savunulmaktadır ancak henüz gösterilememiştir (2–5,108,109).

2.3. Adipokinler

Adipoz doku ana görevleri olan trigliserid depolanması, termoregülasyon, mekanik organ korumasına ek olarak vücut ağırlığının dengelenmesinde, iştahta, glukoz metabolizmasında, inflamasyonda veya kan basıncının düzenlenmesinde de adipokinler aracılığı ile rol oynamaktadır. Adipokin adı verilen biyoaktif birtakım polipeptitlerin adipoz dokulardan salgılandığı gösterilmiştir. Bu nedenle adipoz doku bir endokrin organ olarak kabul edilmelidir. Adipokinlerin ayrıca adipoz dokunun gelişiminde, immün sistem hücrelerinin adipoz dokuya göçünde, adipoz dokunun

metabolizmasında da rol aldıkları gösterilmiştir. Adipoz dokudan başlıca adiponektin ve leptin olmak üzere birçok biyoaktif protein salgılanmaktadır (110,111).

2.3.1. Adiponektin

Adiponektin, 1995 yılında Scherer ve ark.nın (113) fare adiposit hücrelerinde 30-kDa bir protein kodlayan yoğun mRNA transkripsiyonu saptamasıyla keşfedilmiştir (112). Adiponektin 244 aminoasit barındıran bir proteindir. N-terminalinde sinyal sekansları ile ilgili bölge, değişken bölge, kolajenöz bölge; C-terminalinde ise c1q benzeri globüler bölge olmak üzere 4 farklı yapısal bölümü mevcuttur (113). Multimerizasyon geçirerek düşük ağırlıklı, orta ağırlıklı ve yüksek ağırlıklı izoformlarına dönüşür bu farklı izoformların vücuttaki etkileri de birbirinden farklıdır. Multimerizasyondaki farklılıklar ve genetik hatalar obezite, insülin direnci veya aterostatik hastalıklara zemin hazırlayabilir (4,114). Etkilerini hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan AdipoR1, AdipoR2 ve T-kadherin reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (115). AMPK, adipositler ve kas hücrelerindeki GLUT-4'ü aktive eder. Bu hücreler tarafından glukoz alım kapasitesini arttırarak hücrelerin insuline olan direncini düşürür. Karaciğer hücrelerinde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe eder, kas hücrelerinde de glukojen üretimini azaltır. Kan glukoz seviyesinin azaltarak hipoglisemik etki gösterir (115). Peroksizom proliferatör faktör aktive reseptör alfa (PPAR) yolaklarıyla HDL seviyesini yükselterek ve trigliserid seviyesini azaltarak lipid profilini düzenlediği, AMPK aktivasyonu ile endotel hücrelerinde e-NOS aktivitesini arttırdığı, oksidatif stresi düşürdüğü ve endotelial disfonksiyonu azalttığı böylece ateroprotektif özellikler taşıdığı gösterilmiştir. Adiponektinin yine PPAR-alfa yolağı ile pro-inflamatuar sinyalleri inhibe ettiği anti-inflamatuar özelliği olduğu gösterilmiştir (4,116). Adiponektinin kanser hücrelerinin migrasyonunu, invazyon özelliklerini, büyümesini ve proliferasyonunu inhibe ettiği, kanser hücrelerinin apoptozuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. Obezite hastalarında adiponektin seviyelerinin azalması, bu hastalarda malignite gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir (117). Adiponektin kan dolaşımında en fazla bulunan adipokindir, VKİ, trigliserid düzeyleri ve insülin direnci ile ters orantılı olarak düzeyleri azalmaktadır (5,118).

Adiponektin deride; IL-1 beta, IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- alfa moleküllerini baskılayarak inflamasyon üzerinde negatif etki gösterir (119). Anti-inflamatuar rolüyle fibröz gelişimini modüle ettiği, sistemik skleroz hastalığı ile adiponektin kan düzeyleri arasında korelasyon olduğu, adiponektinin fibroblastlar tarafından kolajen sentezini baskıladığı gösterilmiştir (4). Keratinosit yüzeyinde adiponektin reseptörlerinin var olduğu gösterilmiştir. Doz bağımlı keratinosit proliferasyonunu ve keratinosit migrasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (120). UV ışınlarına bağlı keratinositlerden ‘human beta defensin 2’ (hBD2) salgılanır. Artmış hBD2 seviyeleri UV ışınlarına bağlı keratinositlerin proliferasyonu ile ilgili bulunmuştur. Adiponektin; hBD2’nin keratinositlerden sentezini baskılayarak keratinositler üzerinde pro-apoptotik özellik göstermektedir (121). AMPK yolağı üzerinden tirozinaz sentez yolağını inhibe ettiği ve hiperpigmentasyonu önlediği de gösterilmiştir (2).

Adiponektinin deride anti-inflamatuar özelliği ve yara iyileşmesine olan etkileri bilinmektedir (122). Bang ve ark. (2) tarafından adiponektinin melanositlerde AMPK aktivasyonu aracılığıyla melanin sentezini önemli ölçüde inhibe ettiği ve adiponektinin anti-melanojenik işlevinin AMPK aktivasyonunu içerdiği gösterilmiştir. Adiponektinin AMPK sinyalinin aktivasyonu ile anti-melanogenez etkisi, hiperpigmentasyon tedavisinde AMPK yolağının aktivasyonu ile etki edebilecek yeni tedaviler geliştirilebileceği heyecanı yaratmıştır. Melazmalı deride adiponektin ekspresyonun azaldığı gösterilmişse de melazmalı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırıldığı bilinen tek çalışmada iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (2).

2.3.2. Leptin

Leptin, adipoz dokudan sentezlenir ve vücuda alınması gereken besin miktarının düzenlenmesinde ve vücut kitlesinde, açlık tokluk metabolizmasında etkileri mevcuttur. Serum leptin seviyeleri total yağ dokusu miktarı veya VKİ ile doğru orantılı bulunmuştur. Etkilerini leptin reseptörleri aracılığı ile göstermektedir (123). Psöriyazis, liken planus, vitiligo, kronik ürtiker gibi dermatolojik hastalıklar MetS ve obezite ile ilişkili olduğu için leptin hormonun da bu hastalıkların patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (124). Melazmalı deride az sayıda çalışmada adiponektin

düzeylei çalışılmışsa da bildiğimiz kadarıyla melazmada leptin düzeylelerinin incelendiği bir çalışma bulunmaktadı. Adiponektin ve leptinin deride ve sistemik süreçlerde ters ilişkili adipokinler olduğu bilinmektedir. Bang ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada melazmalı deride sağlıklı deriye kıyasla adiponektin ve ilişkili genlerin ekspresyonu azalmış olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada adiponektin ve leptinin serum düzeyleleri açasından melazma hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır (4).

Melazmada adipokinlerin patogeneze rolü araştırılmaya ihtiyaç duyan bir konudur. Adiponektin ve leptinin MetS ve obeziteyle olan ilişkisi iyi bilinmektedir. Biz bu çalışmada melazmalı hastaların serum adiponektin ve leptin düzeylelerini ve hastalığın MetS ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ YÖNTEM

Tez konusu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı tarafından 06/01/20223 tarihli ve 148 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır (EK-1). Çalışma için, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/11/2022 tarih ve 329 sayılı kararı ile onay alınmıştır (EK-2). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmış, araştırma boyunca Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve denek araştırma etik kurallarına uygun davranılmıştır.

Araştırmamızda hastanemizin Asistan Hekim Tez Çalışması Destek Bursundan faydalanılmıştır.

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya Kasım 2023- Mayıs 2023 tarihleri arasında İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji polikliniklerine başvurmuş, 18 yaşından büyük, melazma tanısı almış 48 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji polikliniklerine başvurmuş, melazması veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı bulunmayan, hasta grubu ile uyumlu yaş ve cinsiyete sahip 59 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri; klinik olarak melazma tanısı almış olmak, 18 yaştan büyük olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan, verruka vulgaris veya tinea pedis nedeni ile polikliniğimize başvuran kişiler çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Dahil edilmeme kriterleri olarak; gebelik ve/veya laktasyon döneminde olmak, herhangi bir kronik inflamatuvar deri hastalığı olması, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, renal hastalık, otoimmün bağ doku hastalığı, otoinflamatuvar hastalık gibi kronik sistemik hastalığı olması, malignite tanısı veya şüphesi olması, herhangi bir sebeple anti-inflamatuvar tedavi altında olunması ve çalışmaya katılmaya engel olacak herhangi bir zihinsel veya fiziksel kısıtlaması olması olarak belirlenmiştir.

3.2. Çalışmanın Yöntemi

Araştırmamız prospektif, tek merkezli, olgu-kontrol çalışmasıdır.

Başvuru vizitinde melazma tanısı konulan hastalara çalışmanın detayları anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Katılımcıların yaş, hastalık süresi, kullandıkları tedaviler gibi demografik ve hastalık ile ilgili bilgiler olgu rapor formuna kaydedildi (EK-3).

3.2.1. Fizik muayene

Hastaların deri tipleri Fitzpatrick sınıflandırmasına göre belirlendi ve 1-6 arasında skorlandı (Tablo 5). Hastalığın deri tutulum yüzdesi, tutulan alanlar ve pigmentasyon miktarını puanlanması ile değerlendirilen mMAŞİ ölçeği hastalık şiddetinin tespiti için kullanıldı (Tablo 2). Hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak forma bilgileri kaydedildi, dinlenir pozisyonda el bileklerinden otomatik tansiyon aleti ile tansiyonları ölçüldü ve bel çevreleri mezura yardımı ile arkus kosta ve spina iliaka anterior superior arasında kalan mesafenin orta noktasından uygun şekilde ölçüldü. MetS tanısı için TEMD tarafından önerilen MetS tanı kriterleri kullanıldı. Hastalardan 8 saat açlık sonrası bir biyokimya tüpü venöz kan örneği alındı ve serum HDL, trigliserid, açlık kan şekeri (AKŞ), adiponektin, leptin değerleri çalışıldı.

Bu parametreler melazma hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu arasında karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı. Ek olarak bu parametrelerin kendi aralarında korelasyonu olup olmadığı ve melazma şiddetiyle ilişkisi olup olmadığı incelendi.

Tablo 5: Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflandırması

| Deri Tipi | Görünüm | Güneşe Karşı Reaksiyon |
|-----------|---|--|
| 1 | Açık ten rengi, kızıl veya sarı saçlar, mavi-yeşil gözler | Oldukça duyarlı, kolay yanma, bronzlaşma yok ya da çok az |
| 2 | Açık ten rengi, sarı veya kahverengi saçlar, mavi, ela gözler | Oldukça duyarlı, kolay yanma, hafif bronzlaşma |
| 3 | Daha koyu ten rengi ve beyaz ırka dahil kişilerin bilinen tüm özellikleri | Orta derecede duyarlı, orta derecede yanma, yavaş bronzlaşma |
| 4 | Açık kahverengi ten, koyu kahverengi saçlar, koyu renkli gözler | Orta dereceli duyarlı, nadiren ve çok az yanma, kolay bronzlaşma |
| 5 | Esmer ten rengi, koyu renkli gözler | Çok az duyarlı, nadiren yanma, kolay bronzlaşma |
| 6 | Siyahi | Yanma yok, bronzlaşma oldukça iyi |

3.2.2. Serum Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan, 8 saatlik açlık sonrası sabah 09.00-11.00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Yaklaşık 5 cc venöz kan örnekleri 2500 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar, mikrosantrifüj tüplerine alınarak örnekler çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Hasta ve kontrol grubundan toplanan serum örnekleri, çalışma günü dış merkez laboratuvara transfer edildi.

AKŞ, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri Roche/Hitachi cihazıyla (Cobas c 701; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), enzimatik yöntem ile, insülin düzeyleri elektrokemulimünisans immünassay (Cobas e 601; Roche Diagnostics ile çalışıldı. Serum adiponektin ve leptin değerleri ELISA yöntemi ile Elab Science marka ticari kiti ile ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından bağımsız iki grupta Mann Whitney U Testi, ikiden çok grupta Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin diğer faktörlerin etkisinde gruplarda farkları Univariate ANOVA ile karşılaştırıldı Sayısal değişkenler arası ilişkileri parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışma grubunun demografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan 48 hastanın; 41'i (%85,4) kadın, 7'si (%14,6) erkek cinsiyetteydi, kontrol grubunda ise 57 katılımcının 53'ü (%93) kadın, 4'ü (%7) erkek cinsiyetteydi. Hasta grubunda ortalama yaş 40.5, kontrol grubunda ise 39.7 yıl olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet dağılımında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla; $p=0,262$, $p=0,207$). Hastalarda gebelik öyküsü, KOK ilaçlarının kullanım öyküsü, ek hastalık öyküsü, herhangi bir ilaç kullanımı, sigara kullanımı, düzenli alkol kullanımı sorgulandı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (hepsi için; $p>0,05$).

Hasta ve kontrol gruplarında ailede melazma öyküsü sorgulandı, hasta grubunda 6 hastada (%12,5) ailede melazma öyküsü saptanırken kontrol grubunda ailesinde melazma öyküsü olan yoktu, iki grup arasında ailede melazma bulunma öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,008$). Hasta grubunda 22 (%45,8) kişi UV maruziyeti bildirirken, kontrol grubunda 11 (%19,3) kişi UV maruziyeti bildirdi. İki grup arasında UV maruziyeti açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Hastalık grubunda 26 kişi (%54,2), kontrol grubunda 18 kişi (%31,6) düzenli güneşlenme öyküsü tarifledi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,019$).

Deri tipleri açısından incelendiği zaman hasta grubunda deri tipi 1 olan, 1 kişi (%2,1); deri tipi 2 olan 3 kişi (%6,3); deri tipi 3 olan 29 kişi (%60,4) ve deri tipi 4 olan 15 kişi (%31,3) mevcuttu. Hasta grubunda deri tipi 5 veya 6 olan hastamız yoktu. Kontrol grubu ile hasta grubunun deri tipleri dağılımı kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,179$).

Güneşten koruyucu kullanımı değerlendirildiği zaman hasta grubunda 22 kişinin (%45,8), kontrol grubunda 30 kişinin (%52,6) güneşten koruyucu kullandığı saptandı iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,449$) (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri Karşılaştırması

| | | Melazma Grubu | | Kontrol Grubu | | p |
|-------------------------------|---------------------|---------------|-------|---------------|-------|--------------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Kadın | 41 | %85,4 | 53 | %93,0 | 0,207 [#] |
| | Erkek | 7 | %14,6 | 4 | %7,0 | |
| Yaş (Yıl) | | 40,5±7,5 | | 39,7±9,4 | | 0,262 [*] |
| Ort.±SD Min-Maks (Median) | | 24-59 (41,5) | | 18-60 (36) | | |
| Hastanın Gebelik Sayısı | | 1,4±1,2 | | 1,2±1,2 | | 0,350 ^{**} |
| Ort.±SD Min-Maks (Median) | | 0-4 (1) | | 0-6 (1) | | |
| Ek Hastalık | Yok | 35 | %72,9 | 49 | %86,0 | 0,096 [#] |
| | Var | 13 | %27,1 | 8 | %14,0 | |
| | Anemi | 2 | %4,2 | 0 | %0,0 | 0,207 [#] |
| | Hipotiroidi | 5 | %10,4 | 2 | %3,5 | 0,242 [#] |
| | Alerjik Hastalıklar | 3 | %6,3 | 1 | %1,8 | 0,330 [#] |
| | Diğer | 3 | %6,3 | 4 | %7,0 | 1,000 [#] |
| İlaç Kullanımı | | 14 | %29,2 | 12 | %21,1 | 0,337 [#] |
| Sigara | | 16 | %33,3 | 12 | %21,1 | 0,156 [#] |
| Düzenli Alkol Kullanımı | | 2 | %4,2 | 0 | %0,0 | 0,207 [#] |
| Aile Öyküsü | | 6 | %12,5 | 0 | %0,0 | 0,008[#] |
| Gebelik Öyküsü | | 33 | %68,8 | 36 | %63,2 | 0,548 [#] |
| Doğum Kontrol İlacı Kullanımı | | 11 | %22,9 | 7 | %12,3 | 0,150 [#] |
| UV Maruziyeti | | 22 | %45,8 | 11 | %19,3 | 0,004[#] |
| Düzenli Güneşlenme | | 26 | %54,2 | 18 | %31,6 | 0,019[#] |
| | 1 | 1 | %2,1 | 0 | %0,0 | 0,179 [#] |
| | 2 | 3 | %6,3 | 10 | %17,5 | |
| Deri Tipi | 3 | 29 | %60,4 | 34 | %59,6 | |
| | 4 | 15 | %31,3 | 13 | %22,8 | |
| Güneşten Koruyucu Kullanımı | | 22 | %45,8 | 30 | %52,6 | 0,449 [#] |

UV: Ultraviyole

*Student t Testi **Mann Whitney U Testi #Ki Kare Testi

4.2. Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri

Hastaların hastalık şiddetinin değerlendirildiği mMAŞİ skorları ve hastalık ile ilgili geçmişleri Tablo 7’de özetlenmiştir. Tüm hastalara melazma tanısı klinik olarak konuldu. mMAŞİ skorlaması ile hastalık şiddeti ölçüldü, 29 hasta (%60,4) 5 veya altı puan alırken, 19 hasta (%39,6) 5’in üzerinde puan aldı.

Hastalığı alevlendiren veya başlatan faktörler sorgulandığında; hastalar tarafından en sık gebelik (n=14, %29,2), ikinci sıklıkta UV maruziyeti (n= 8, %16,7)

olarak bildirildi. Hastalığı alevlendiren diğer faktörler sırasıyla, A vitamini derivesi topikal ilaç kullanımı (n=2, %4,2), Covid-19 hastalığı (n=2, %4,2), kimyasal peeling uygulaması (n= 2, %4,2), geçirilmiş cerrahi öyküsü (n= 1, %2,1) ve duygusal stres (n= 1, %2,1) olarak bildirildi.

Hastaların melazma hastalığı için aldıkları tedaviler değerlendirildiğinde 17 hastanın (%35,7) daha önce topikal tedavi ve 15 hastanın (%31,2) ablatif tedaviler aldığı görüldü. Topikal tedavi alan hastaların 8'i (%16,8) üçlü kombinasyon tedavisi (Kligman solüsyonu), 2'si (%4,2) azelaik asit tedavisi, 4'ü (%8,4) ise hidrokinon tedavisi almıştı. Diğer topikal tedaviler grubunda 3 (%6,3) hasta arbutin veya vitamin C tedavilerini almıştı.

Tablo 7: Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri

| | | Hasta Grubu | |
|---|---------------------------------------|-------------|-------|
| | | n | % |
| mMAŞİ Skoru | | 5,5±3,4 | |
| Ort.±SD Min-Maks (Median) | | 2-16 (5) | |
| mMAŞİ | 5 ve altı | 29 | 60,4% |
| | >5 | 19 | 39,6% |
| Hastaya Göre Başlatan/Alevlendiren Faktörler | | 30 | 62,5% |
| | Gebelik | 14 | 29,2% |
| | UV Hasarı | 8 | 16,7% |
| | Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü | 1 | 2,1% |
| | A Vitamini Derivesi topikal Kullanımı | 2 | 4,2% |
| | Covid 19 | 2 | 4,2% |
| | Peeling Sonrası | 2 | 4,2% |
| | Duygusal Stres | 1 | 2,1% |
| Melazma Nedeniyle Kullanılan Tedaviler | | | |
| Medikal Tedavi | Topikal Tedavi | 17 | 35,7% |
| | Kligman Tedavisi | 8 | 16,8% |
| | Azelaik Asit Tedavisi | 2 | 4,2% |
| | Hidrokinon Tedavisi | 4 | 8,4% |
| | Diğer Tedavi | 3 | 6,3% |
| Ablatif Tedavi | | 15 | 31,2% |

mMAŞİ: Modifiye melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi, UV: Ultraviyole

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Metabolik Sendrom ve Kriterlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun metabolik parametrelerinin ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Hasta grubunun bel çevresi kontrol grubundan yüksek olsa da anlamlı fark saptanmadı (85,3±13,1 cm vs. 81,9±10,6 cm; p= 0,21). Benzer şekilde hasta grubunun kilo değerleri kontrol grubundan yüksek olsa da anlamlı fark saptanmadı (67,8±13,8 kg vs. 63,9±10,5 kg; p= 0,188). VKİ değerleri karşılaştırıldığında ise hasta grubunda kontrollere kıyasla zayıf düzeyde de olsa da anlamlı olarak daha yüksek bulundu (25,6±4,8 kg/m² vs. 24,0±3,4 kg/m²; p= 0,048). Hasta grubunda kontrollere kıyasla sistolik ve diyastolik kan basıncı, AKŞ, serum insülin, insülin direnci, LDL, trigliserid düzeyleri yüksek, serum HDL ve total kolesterol düzeyleri düşük olsa da hiçbir kıyaslamada anlamlı fark saptanmadı (her biri için; p> 0,05). Hasta grubunda 9 kişiye (%18,8), kontrol grubunda 6 kişiye (%10,8) MetS tanısı konuldu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,230).

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Grubunda, Metabolik Sendrom ve Kriterlerinin Karşılaştırılması

| | Melazma grubu | Kontrol Grubu | |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|
| | Ort.±SD Min-Maks (Median) | Ort.±SD Min-Maks (Median) | p |
| Bel Çevresi (cm) | 85,3±13,1 58-110 (85) | 81,9±10,6 60-110 (82) | 0,210** |
| Boy (cm) | 162,7±9,5 144-190 (160) | 163,2±5,9 155-180 (162) | 0,220** |
| Kilo (kg) | 67,8±13,8 47-110 (65) | 63,9±10,5 48-92 (63) | 0,188** |
| VKİ (kg/m²) | 25,6±4,8 17,2-43 (24,85) | 24,0±3,4 17,1-33,2 (24,6) | 0,048* |
| Tansiyon Sistolik (mmHg) | 115,2±10,2 90-138 (113,5) | 111,4±13,5 90-146 (115) | 0,111* |
| Tansiyon Diyastolik (mmHg) | 78,6±8,4 60-110 (80) | 76,3±10,1 55-100 (76) | 0,312** |

| | | | | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|----------|----------|--------------------------|--------------------|
| AKŞ (g/dl) | 90,1±10,8 73-116 (90) | 87,2±7,7 72-113 (86) | 0,235** | | | |
| İnsulin | 11,4±10,4 1,56-51,3 (7,885) | 8,9±3,6 2,91-18 (8,61) | 0,903** | | | |
| HOMA | 2,77±2,92 0,30-14,30 (1,80) | 1,94±0,85 0,60-4,30 (1,90) | 0,941** | | | |
| HDL | 53,5±15,3 15-99 (50,5) | 57,6±14,5 29-95 (58) | 0,098* | | | |
| LDL | 102,6±26,5 27-182 (100,5) | 101,9±34,2 42-208 (103) | 0,709* | | | |
| Total Kolesterol | 176,3±28,9 117-265 (170) | 180,6±42,3 113-309 (177) | 0,702* | | | |
| Trigliserid | 102,7±47,1 38-262 (97) | 98,4±64,9 29-346 (75) | 0,210** | | | |
| Bulunma sıklığı | N | % | n | % | P | |
| Bel çevresi yüksekliği | 26 | %54,2 | 29 | %50,9 | 0,737 [#] | |
| VKİ >30 | 4 | %8,3 | 2 | %3,5 | 0,409 [#] | |
| Bozulmuş Glukoz Toleransı (AKŞ 100- 126) | 8 | 16,7 | 2 | %3,5 | 0,041[#] | |
| İnsulin direnci (HOMA >2,7) | 11 | %22,9 | 8 | %14,0 | 0,289 [#] | |
| HDL Düşüklüğü | 14 | %29,2 | 12 | %21,1 | 0,337 [#] | |
| LDL Yüksekliği | 25 | %52,1 | 30 | %52,6 | 0,955 [#] | |
| Kolesterol Yüksekliği | 8 | %16,7 | 18 | %31,6 | 0,078 [#] | |
| Trigliserit >150 | 8 | %16,7 | 9 | %15,8 | 0,903 [#] | |
| MetS Majör Kriter Sayısı | 0 | 35 | %72,9 | 48 | %84,2 | 0,105 [#] |
| | 1 | 7 | %14,6 | 8 | %14,0 | |
| | 2 | 6 | %12,5 | 1 | %1,8 | |
| MetS Minör Kriter Sayısı varlığı | 0 | 15 | %31,3 | 22 | %38,6 | 0,688 [#] |
| | 1 | 20 | %41,7 | 25 | %43,9 | |
| | 2 | 12 | %25,0 | 9 | %15,8 | |
| | 3 | 1 | %2,1 | 1 | %1,8 | |
| MetS Varlığı | 9 | %18,8 | 6 | %10,5 | 0,230 [#] | |

HDL: Yüksek Yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA: Homeostatic Model Assessment, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, MetS: Metabolik Sendrom

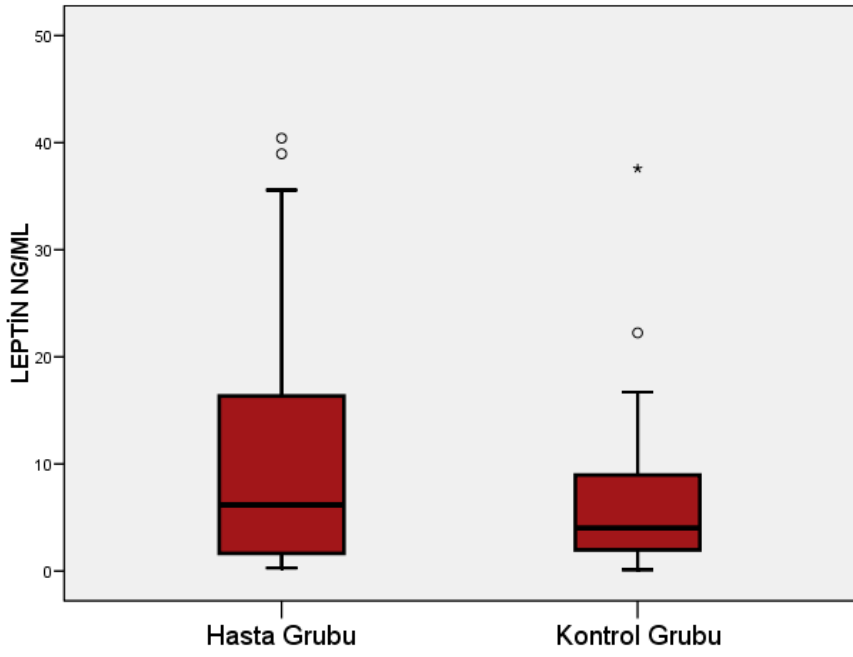
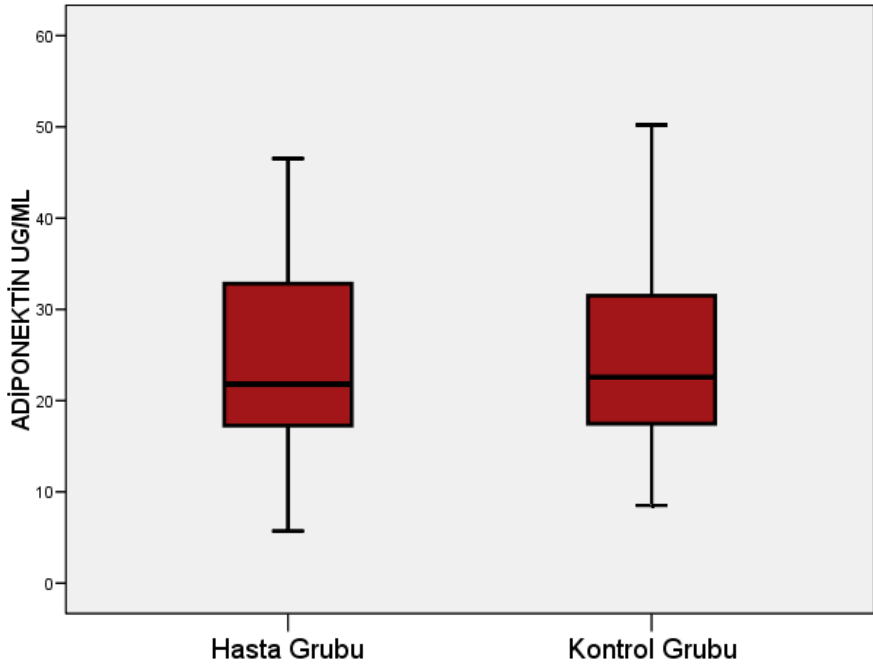
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Adiponektin, Leptin Düzeyleri ve Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda adipokinlerin ölçüm ve değerlendirmeleri Tablo 9 ve Şekil 1’de gösterilmektedir.

Melazma hastalarının ve kontrollerin serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (24,14±10,37 ug/ml vs 24,28±9,80 ug/ml; p= 0,951). Serum leptin düzeyleri ise melazma hastalarında kontrollerden yüksek olsa da anlamlı fark saptanmadı (10,40±11,17 ng/ml vs 6,21±6,54 ng/ml; p= 0,153).

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarının Adiponektin ve Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | Melazma | Kontrol Grubu | |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------|
| | Ort.±SD | Ort.±SD | p** |
| | Min-Maks | Min-Maks | |
| | (Median) | (Median) | |
| Adiponektin (ug/ml) | 24,14±10,37 5,7-46,53 (21,815) | 24,28±9,80 8,5-50,22 (22,55) | 0,951 |
| Leptin (ng/ml) | 10,40±11,17 0,29-40,42 (6,185) | 6,21±6,54 0,12-37,59 (4) | 0,153 |



Şekil 1: Gruplarda Adinopektin ve Leptinin min-maks, %25-75 persentil, median düzeyleri

Hem adiponektin hem de leptin obeziteden etkilenen parametreler olduğu için VKİ'ye göre düzeltilmiş analizler de yapıldı. Melazma grubunda VKİ'ye göre düzeltilmiş leptin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p= 0,038). Benzer şekilde VKİ'ye göre düzeltilmiş serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptansa da bu anlamlılık zayıf düzeydeydi (p= 0,049) (Tablo 10).

Tablo 10: Adiponektin ve Leptin Değerlerinin Düzeltilmiş VKİ'ye göre Hasta ve Kontrol Grubu ile Kıyaslanması

| | Adiponektin (ug/ml) | | | | Leptin (ng/ml) | | | |
|----------------------|--------------------------------|------|--------|----------|---------------------------|------|--------|----------|
| | Ort. | SE | 95% CI | Min-Maks | Ort. | SE | 95% CI | Min-Maks |
| Hasta Grubu | 25,03 | 1,41 | 22,24 | 27,82 | 9,03 | 1,05 | 6,96 | 11,11 |
| Kontrol Grubu | 24,23 | 1,30 | 21,65 | 26,80 | 6,81 | 0,97 | 4,90 | 8,73 |
| p | 0,049 | | | | 0,038 | | | |

Co Faktör VKİ

Hasta grubunda serum adiponektin değerleri ile; VKİ, AKŞ, insülin, insülin direnci, trigliserid, MetS majör kriter sayısı, MetS minör kriter sayısı arasında negatif yönde, HDL düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (sırası ile; p= 0,001, p= 0,024, p< 0,001, p= 0,002, p< 0,001, p= 0,020, p= 0,007, p< 0,001). Serum leptin düzeyi ile mMAŞİ düzeyi arasında negatif yönde; VKİ, İnsülin, HOMA düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (sırası ile; p= 0,002, p< 0,001, p< 0,001, p< 0,001) (Tablo 11).

Tablo 11: Melazma hastalarında serum Adiponektin ve Leptin düzeyleri ile diğer parametrelerin ilişkileri

| | Adiponektin ug/ml | | Leptin ng/ml | |
|--------------------------|----------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | r | p | r | p |
| Leptin ng/ml | -0,203 | 0,166 | | |
| mMAŞİ | -0,120 | 0,418 | -0,428 | 0,002 |
| Yaş (Yıl) | -0,011 | 0,941 | 0,079 | 0,595 |
| Hastanın Gebelik Sayısı | 0,238 | 0,104 | 0,102 | 0,489 |
| Tansiyon Sistolik | -0,161 | 0,275 | 0,176 | 0,232 |
| Tansiyon Diyastolik | -0,175 | 0,235 | 0,324 | 0,025 |
| VKİ | -0,466 | 0,001 | 0,564 | <0,001 |
| AKŞ | -0,326 | 0,024 | 0,209 | 0,153 |
| İnsülin | -0,522 | <0,001 | 0,542 | <0,001 |
| HOMA | -0,435 | 0,002 | 0,493 | <0,001 |
| HDL | 0,522 | <0,001 | -0,047 | 0,752 |
| Total LDL | 0,018 | 0,904 | -0,084 | 0,568 |
| Total Kolesterol | 0,073 | 0,620 | -0,052 | 0,725 |
| Trigliserid | -0,567 | <0,001 | 0,186 | 0,205 |
| MetS Majör Kriter Sayısı | -0,336 | 0,020 | 0,285 | 0,050 |
| MetS Minör Kriter Sayısı | -0,381 | 0,007 | 0,264 | 0,070 |

HDL: Yüksek Yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA: Homeostatic Model Assessment, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, MetS: Metabolik Sendrom

Hastalık şiddetinin göstergesi olan mMAŞİ değerlerine göre hastalar skorları ≤ 5 ve > 5 olmak üzere iki gruba ayrıldı. 29 hastada mMAŞİ değerleri ≤ 5 ve 19 hastada 5'in üstündeydi. Serum Adiponektin düzeyi açısından, mMAŞİ ≤ 5 ve mMAŞİ > 5 olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,704$). mMAŞİ ≤ 5 ve mMAŞİ > 5 olan hasta grupları ile kontrol grubu arasında da adiponektin serum düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi (sırası ile; $p=0,830$, $p=0,692$). mMAŞİ düzeyi ≤ 5 olan hastaların Leptin düzeyleri mMAŞİ >5 olanlara göre ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırası ile; $p< 0,001$, $p= 0,001$). Leptin düzeyi MASİ >5 olanlar ile kontrol grubu arasında Leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,073$). Hafif hastalık grubunun serum leptin değerleri kontrol grubunun değerlerinden de anlamlı olarak yüksekti ($p= 0,001$) (Tablo 12)

Tablo 12: Hastalık şiddetine göre serum Adiponektin ve Leptin değerlerinin incelenmesi

| | Adiponektin (ug/ml) | Leptin (ng/ml) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | Ort.±SD | Ort.±SD |
| | Min-Maks | Min-Maks |
| | (Median) | (Median) |
| mMAŞİ ≤ 5 | 24,57±9,27 7,82-41,07 (21,83) | 14,46±12,12 0,76-40,42 (10,6) |
| mMAŞİ >5 | 23,49±12,09 5,7-46,53 (21,8) | 4,21±5,49 0,29-21,07 (2,11) |
| Kontrol Grubu | 24,28±9,80 8,5-50,22 (22,55) | 6,21±6,54 0,12-37,59 (4) |
| MASİ ≤ 5 vs. >5 | 0,704 | <0,001 |
| P | | |
| mMAŞİ ≤ 5 vs. | | |
| Kontrol Grubu | 0,830 | 0,001 |
| P | | |
| mMAŞİ >5 vs. | | |
| Kontrol Grubu | 0,692 | 0,073 |
| P | | |

mMAŞİ: Modifiye melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HOMA: Homeostatic Model Assessment, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşü Yoğunluklu Lipoprotein, MetS: Metabolik Sendrom

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza yaş ve cinsiyet uyumlu 48 melazma hastası ve 57 sağlıklı katılımcı dahil edildi. Hasta grubunda melazma aile öyküsü, düzenli güneşlenme öyküsü anlamlı olarak daha sıktı. Hastalığı alevlendiren veya tetikleyen faktörler açısından hasta grubu sorgulandığında sırasıyla gebelik, UV maruziyeti, A vitamini derivesi topikal ilaç kullanımı, Covid-19 enfeksiyonu, kimyasal peeling uygulaması, geçirilmiş cerrahi işlem ve duygusal stres hastalığı başlatan veya alevlendiren faktörler olarak bildirildi. Başvuru anında melazma hastaları ve sağlıklı kontroller TEMD MetS tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde her iki grupta da MetS tanısını karşılayan katılımcılar mevcuttu. Melazma grubunda daha fazla kişiye MetS tanısı konulsa da iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. MetS bileşenlerinden bel çevresi, sistolik ve diyastolik arteriyel tansiyon, AKŞ, serum TG değerleri melazma grubunda kontrollere kıyasla daha yüksek ve serum HDL değerleri daha düşük olsa da istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Melazma hastalarının VKİ değerleri kontrollerden zayıf düzeyde anlamlı olarak yüksekti. Melazma hastaları ve kontrol gruplarının serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum leptin düzeyleri ise melazma hastalarında kontrollerden yüksek bulunsada anlamlı fark saptanmadı. Hem adiponektin hem de leptin obeziteden etkilenen parametreler olduğu için VKİ'ye göre düzeltilmiş analizler de yapıldı. Melazma grubunda VKİ'ye göre düzeltilmiş leptin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Serum leptin düzeyleri ile mMAŞİ değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı. Hafif şiddetli hastalığı olanların serum leptin düzeyleri hem şiddetli hastalık grubundan hem de kontrollerden anlamlı olarak daha yüksekti. Leptine benzer biçimde adiponektin serum seviyeleri de VKİ'ye göre düzeltilmiş korelasyonda hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak korelasyon gücü daha düşüktü.

Melazma hastalığı, edinsel, özellikle yüzde yerleşimli bilateral tutulum yapan kahverengi hiperpigmente yamalar ile giden bir deri hastalığıdır (7). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 9:1 olarak belirlenen kadın erkek cinsiyet oranı, farklı ülkeler özelinde genetik ve çevresel nedenlerle değişiklik gösterebilmektedir (36). Brezilya'da 39:1 gibi bir kadın erkek oranı görülürken, Türkiye'de 2020 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada diğer çalışmalara benzer biçimde 9:1 olarak

saptanmıştır (16,125). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde kadın erkek oranı 6:1 olarak bulundu.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada melazma hastalık başlangıç yaşlarının ortalaması $30,28 \pm 7,60$ yıl, tanı yaşı ise $33,82 \pm 6,84$ yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda melazma hastalarının yaş ortalaması $40,5 \pm 7,5$ yıl olarak bulundu (20). Çalışmamıza katılan hastalar, hastalıklarının başladığı yaşı net olarak belirlemediklerinden dolayı sadece başvuru anındaki yaş ortalaması elde edilebilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen hasta yaşı ortalamasının, Türkiye ortalamasına göre yüksek bulunmasının nedeni tedavi merkezlerine başvuran hastalar arasında sosyokültürel farklılıklar veya önceki tedavilere yanıtızlık nedeniyle merkezimize yapılmış olan ikincil başvurular olabileceği düşünülmektedir.

Fitzpatrick deri tiplerine göre incelendiğinde tüm dünyada olduğu gibi çalışmamızda da melazma hastalarında tip 3 ve 4 deri tipleri daha sık bulunmuştur (9).

Literatürde melazma epidemiyolojisi çalışılan bazı araştırmalarda sigara kullanımı ile hastalık gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin gösterilemediği görüldü (126,127). Bizim çalışmamızda hastaların %33,3'ü, kontrol grubunun ise %21,1'i sigara kullandığını ifade etti, diğer çalışmalara benzer olarak iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Melazma hastalığına eşlik eden hastalıklar incelendiği zaman tiroid hastalığı ile ilgili verilerin çelişkili olduğu görülmüştür, Türkiye'de yapılan bir çalışmada melazma hastalarında serum TSH düzeyi yüksek saptanmıştır (49). Çalışmamıza katılan hastaların ek hastalıkları incelendiğinde melazma hastalarının %72 gibi büyük bir çoğunluğunda ek hastalık saptanmazken, hastaların %10,4'ünde izlenen hipotiroidi en sık rastlanılan ek hastalık olarak bulundu, ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuyordu.

Genetik faktörlerin melazma patogeneğinde rol oynadığı düşünülse de genetik aktarımda Mendel yasalarına uygunluk tespit edilememiştir (9). İngiltere'de tek yumurta ikizi kardeşlerin değerlendirildiği bir çalışmada bir kardeşte hormonal nedenler sonucu melazma hastalığının başladığı ve güneş maruziyeti ile alevlendiği gösterilirken diğer kardeşte hastalık görülmemiştir (128). Farklı ülkelerden 324 melazma hastasının araştırıldığı çok merkezli çalışmada hastaların %48'inde aile öyküsü tespit edilmiştir (38). Bizim çalışmamızda melazma hastalarında aile öyküsü

bulunma oranı %12,5 olarak saptanmış ve hasta grubunda ailede melazma bulunma sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

UV maruziyeti melazma hastalığı için önemli etiyolojik faktörlerdendir, melazma prevalansının bölgesel farklılıklar göstermesinin, UV ışınlarının etkisinin farklı coğrafyalarda eşit olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (9). 197 Tunus’lu hastada yapılan incelemede güneş maruziyeti hastaların %51’inde tetikleyici, %84’ünde alevlendirici faktör olarak bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda hastaların %45’i melazmadan önce UV maruziyeti yaşadığını, hastaların %16,7’si ise hastalıklarının UV maruziyeti sonrasında başladığını bildirdi. Hasta grubunun %54,2’sinde düzenli güneşlenme alışkanlığı tespit edildi. Hasta grubunda görülen düzenli güneşlenme alışkanlığı ve UV maruziyet öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

UV maruziyetinin ve hatta görünür ışığın melazma patogenezinde çok önemli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,8,36). UV ışınlarından korunmak; tedavi etkinliği ve melazma hastalığından korunmak için önemlidir. Etkili koruma için günlük olarak geniş spektrumlu SPF>30 güneş koruyucuların fiziksel bariyer görevi gören çinko oksit veya titanyum oksit gibi ajanlarla birlikte mutlaka kullanılması gerektiği tedavi ve koruma önerilerinde belirtilmektedir (36,68). ABD’de güneş koruyucuların kullanımı ile ilgili yapılan araştırmada 31.162 katılımcı değerlendirilmiş ve katılımcıların %31,5’inin düzenli olarak güneş koruyucu kullandıkları belirlenmiştir (129). Türkiye’de yapılan çalışmada ise melazma hastalarının %6,5’inin düzenli olarak güneş koruyucu kullandığı belirtilmiştir (20). Çalışmamızda, melazma hastalarının %45,8’i, kontrol grubunun ise %52,6’sı düzenli olarak güneşten koruyucu kullandıklarını ifade etti. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Hasta ve kontrol grubunda saptadığımız güneş koruyucu kullanım sıklığının gerek ABD sağlıklı popülasyona kıyasla gerek Türkiye’deki melazma hastalarına kıyasla yüksek olması; düzensiz kullanımların tarafımıza düzenli olarak bildirilmiş olabileceğini veya hasta grubunun tanı sonrası güneş korumasına verdiği önemi arttırmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Etiyolojik faktörler arasında gebelik durumunun melazma hastalığını tetiklediği veya alevlendirdiği birçok çalışma tarafından belirtilmiştir. Brezilya’da Melazma

tanılı 953 hastanın incelendiği çalışmada UV maruziyetinden sonra; gebelik durumunun %24,2 oranıyla melazma hastalığını tetikleyen ikinci en sık faktör olduğu ve Tunus'ta yapılan çalışmada ise bu oranın %51,3 olarak saptandığı görülmüştür (16,19). Türkiye'de Ankara şehrinde yapılan 293 kadın hastanın değerlendirildiği çalışmada ise melazma hastalarında gebelik öyküsü %34,5 olarak tespit edilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise hastaların % 68,8'i, kontrol grubunun % 63,2'si gebelik öyküsü tarifledi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, buna karşılık olarak 48 melazma hastasından 16'sı (%33.3), hastalığının gebelik esnasında başladığını ifade etti.

Kombine oral kontraseptif ilaçların kullanımının özellikle östrojen içeriklerinden dolayı melanogenezi uyararak melazma hastalığına neden olabileceği bildirilmiştir. KOK kullanan 212 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %29'unda melazma hastalığının geliştiği bildirilmiştir (130). Türkiye'de 293 melazma hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %13'ünün daha öncesinde KOK ilaçları kullandıkları saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda hastaların %22,9'u, kontrol grubunun %12,3'ü öncesinde KOK kullandığını belirtmiştir, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Metabolik sendrom; hipertansiyon, santral obezite, insülin direnci ve dislipidemi bileşenlerinden oluşan ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet hastalığı için önemli risk faktörü olan bir sendromdur (95). MetS ile psöriyazis, akne vulgaris, androjenetik alopesi, akantozis nigrikans, atopik dermatit ve hidradenitis süpurativa gibi dermatolojik hastalıklar arasında ilişkili bulunmuştur. MetS sonucu gelişen insülin sinyalizasyon bozuklukları, insülin direnci ve kronik inflamatuvar süreç deri hastalıklarının patogenezinde de rol oynamaktadır (3). MetS, artan proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar belirteçler ve adipokin salınımında değişiklikler ile kronik inflamasyona sebebiyet verir. Özellikle adipoz doku olmak üzere karaciğer ve intestinal sistem, MetS'e bağlı kronik inflamasyon gelişiminin önemli üç bölgesidir. Adipoz dokudan salınan adipokinlerden; adiponektin, 'secreted frizzled-related protein 5' (SFRP5) ve omentin-1; IL-6, IL-10, IL-4 gibi sitokinler aracılığı ile anti-inflamatuvar etki oluştururken; chemerin ve leptin, TNF-alfa ve IL-6 aracılığı ile inflamatuvar etki oluşturmaktadır. Obezite ve insülin direncinde adipoz dokuda disfonksiyon gelişir ve adipokin salınımında inflamasyon lehine uygunsuzluk olur.

Adipokin ve sitokinler, endokrin veya parakrin yollarla deride kronik inflamasyona neden olabilir. Deri altı adipoz dokusunda oluşan kronik inflamasyonun deriye taşması da diğer bir hipotezdir (3).

Psöriyazis ile MetS arasında ilişki incelendiği zaman her iki hastalıkta da adiponektin düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (5). Psöriyazis patogeneğinde de IL-17 ve IL-23 gibi anahtar sitokinlerin artışı ve kronik inflamatuvar durumun rol oynadığı bilinmektedir. Adiponektinin de deride IL-17, IL-23 gibi sitokinleri baskılayarak oluşturduğu anti-inflamatuvar etkileri göz önüne alındığında; psöriyazis hastalığında adiponektin düzeyinin düşük olmasının deride kronik inflamatuvar durum oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,4). Arambula ve ark. (31) tarafından herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan 20 kadın melazma hastasının incelendiği çalışmada ise melazmalı deride çoğunluğunu CD4(+) T lenfositlerinin oluşturduğu lenfositler infiltrat, mast hücreleri ve CD68(+) makrofajlar saptanmıştır. IL-17 ve pro-inflamatuvar mediatör olan COX-2 seviyeleri melazmalı deride sağlam deriye oranla yüksek bulunmuştur. Kronik dermal inflamasyonun melanogenezi uyurabileceği ve hastalığın devamını sağladığı savunulmuştur (31). Melazmalı derinin moleküler incelemesinde adiponektin ve reseptörlerinin ekspresyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir (2). Adiponektin düzeyinin düşük olması psöriyaziste olduğu gibi melazma hastalarında da dermal kronik inflamasyon aracılığıyla melanogenezi tetikleyebileceği düşünülmektedir ve melazma hastalarında adiponektin düzeylerinin incelenmesi gerekliliğini doğurmuştur.

Leptin hormonu adipoz dokudan salgılanan bir diğer adipokindir. Leptin beslenme ihtiyacının ve vücut kitlesinin dengelenmesinde önemli bir düzenleyicidir, ayrıca anjiyogenezi ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Deride keratinositler ve fibroblastları etkileyerek hücrelerin proliferasyonunu ve epitelizasyonu uyarır, kolajen sentezini arttırıcı etkisi de mevcuttur. Leptin kan seviyesi vücuttaki yağ miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Obezite ile ilişkisi kanıtlanan deri hastalıklarının gelişmesinde artan leptinin pro-inflamatuvar özellikleri ile desteklenen kronik inflamasyonun da rol oynayabileceği düşünülmektedir (123). Leptin düzeylerinin de karşılaştırıldığı çalışmamızda, leptin düzeyinin beklendiği üzere VKİ ve insulin direnci ile pozitif korele olduğu görülmüştür ancak hasta ve kontrol grubu arasında serum leptin değerlerinde anlamlı fark gösterilememiştir.

Yukarıda da bahsedildiği üzere leptin ve VKİ arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur, bu nedenle leptin yüksekliğinin VKİ'den bağımsız olup olmadığı incelenmiş ve VKİ'ye göre düzeltilerek serum leptin düzeyleri incelendiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

VKİ yüksekliği ile vücuttaki yağ dokusunun arttığı ve adiponektin düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Adiponektinin melanogenez üzerinde baskılayıcı etkisi mevcuttur (2). Adiponektin seviyesi düştüğünde, melanositler üzerinde baskılayıcı etkisinde azalma dolayısıyla melanogenez de artış beklenebilir. VKİ yüksek olan hastaların bu mekanizma ile melazma hastalığına daha yatkın olduğu savunulabilir. Çalışmamızda obezite tanısı koyduracak seviyede olmasa da VKİ yüksekliği melazma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

İnsulin büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (İGFBP) kan dolaşımında bulunan insulin benzeri büyüme faktörlerini (İGF) en çok bağlayan İGFBP'dir. İGFBP-3, İGF'lere bağlanarak onların yarı ömürlerini arttırır ve hücre düzeyinde etkileşimlerini regüle ederler (131). İGFBP-3, İGF bağlama görevinin yanı sıra insulin mekanizmasını etkileyerek glukoz emilimini azaltır ve TNF-alfa üretimiyle adipositlerden adiponektin salınımını azaltır. Bu etkileri göz önünde bulundurulunca İGFBP-3'ün insulin direnci ve obezitede rolü olduğu düşünülmektedir (132). Hee Young Kang ve ark. (107) melazma hastalarında yapmış olduğu gen çalışmasında lezyondan alınan örneklerde İGFBP-3 kodlayan genlerin upregüle olduğu saptanmıştır. Melazma lezyonlarında İGFBP-3 upregülasyonu gösterilmesi, oluşan hiperpigmentasyonun insulin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hee Young Kang ve ark. (107) yapmış olduğu gen analizi çalışmasında 'Wingless-related integration site' (WNT) sinyal yolağının regülasyonunda kullanılmakta olan WNT5a, SFRP2 ve WNT inhibitör faktör -1 (WIF1) proteinlerinin ekspresyonları da melazma hastalarında yüksek saptanmıştır. WNT sinyal yolağı; kök hücre yenilenmesinde, hücre polarizasyonunun sağlanmasında, hücrenin kaderinin belirlenmesinde, nöral krestin özelleşmesinde, nöral simetrisinin oluşturulmasında ve morfogenez süreçlerinde adı geçen çok önemli bir hücreler arası sinyalizasyon yolağıdır (133). WNT sinyal yolu ile glukojen sentaz kinaz-3 beta (GSK3B) fosforilasyonla inaktive edilir ve beta-katenin birikimi olur. Beta-katenin hücre çekirdeği içinde MİTF transkripsiyonunu başlatır ve melanogenezi uyarır (134). Yamaguchi ve ark. (135) deri

pigmentasyonunda bir başka WNT sinyal yolağı elemanı olan Dickkopf 1 proteininde ekspresyon artışı tespit etmesi ve Goyarts ve ark. (136) solar lentigoda SFRP1 gen upregülasyonu bulması, WNT yolağının deri pigmentasyonundaki olası rolünü desteklemektedir. WNT yolağında görülebilen bozuklukların deri pigmentasyonu ile giden hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

WNT sinyalizasyonu adiposit diferansiyonu ve fonksiyonları için önemli bir yolaktır, ayrıca pankreas beta hücrelerinin glikoz hassasiyetini etkiler dolayısıyla insulin salgılanmasını kontrol eder. WNT sinyalizasyonunda bozuklukların insulin direncine, dislipidemiye, tip 2 diyabete ve MetS'e neden olabileceği belirtilmektedir (106). 'Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-6' (LRP) proteini WNT/beta-katenin yolağında ko-reseptör rolü olan bir proteindir, lipid metabolizmasında etkili olduğu gösterilmiştir, LRP-6 mutasyonunda WNT/beta-katenin yolak aktivasyonun yüzde 40 azaldığı ve ailesel otozomal dominant MetS ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (137).

WNT/beta-katenin sinyalizasyonu ayrıca melanogenezi kontrol eden yollardan ve bu yolda gelişebilecek bozukluklar deride pigment hastalıklarına neden olabilir, WNT/beta-katenin yolağı ayrıca vücutta glukoz metabolizmasında da kullanılmaktadır ve bozukluğunda MetS veya bileşiminde görülen hastalıklar meydana gelebilmektedir. WNT/beta-katenin sinyal yolağında gelişebilecek patolojilerin MetS ve melazma hastalığı patogenezinde ortak rol oynayabileceği ve bu iki hastalık arasında ilişki olabileceğini akla getirmiş olup melazma tanılı hastalarda MetS sıklığının araştırılması gereksinimi doğurmuştur (106,107,133).

Çalışmamızda TEMD MetS kriterleri kullanılarak; 48 melazma hastası arasından 9'una (%18,8), kontrol grubunda ise 57 katılımcının 6'sına (%10,5) MetS tanısı konuldu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı. MetS bileşenleri özelinde incelendiği zaman, önceden diyabet tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadığı için değerlendirilemedi, dislipidemi, hipertansiyon, insulin direnci, obezite bileşenleri ise iki grup arasında farklılık göstermemekteydi. MetS bileşenlerden sadece bozulmuş glukoz toleransı hasta grubu lehine anlamlı yüksek saptandı. MetS sıklığı ülkelerin sosyoekonomik düzeylerine göre, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir, ülkemizde MetS sıklığına bakıldığında zaman kadınlarda %38,3, erkeklerde %26,8 olarak saptanmıştır (98). Hasta ve kontrol grubunda saptadığımız

MetS sıklığının Türkiye ortalamasından düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeni MetS sıklığının ülke içinde de sosyoekonomik nedenlerle değişken olabilmesi veya katılımcı sayısının az olması olabilir. Çalışmamızda MetS sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermese de hasta grubunda MetS daha sık saptanmıştır, istatistiksel olarak fark olmamasının nedeni katılımcılarımızda saptadığımız MetS sıklığının Türkiye ortalaması ile uyumlu olmaması olabilir veya aile öyküsünün de izlendiği, patogenezi öncelikle genetik aktarımın ön planda olduğu melazma hastalarında MetS ile birliktelik artıyor olabilir. Ülkemizde MetS sıklığı melazma sıklığından çok daha fazla olduğu için, MetS tanılı hastalarda melazma hastalığının araştırılmasının iki hastalık arasındaki bağı anlamak için faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Karacali (138) tarafından 2022 yılında yayınlanan ve yayımlandıktan sonra geri çekilen çalışmada, melazma ile MetS ilişkisi incelenmiş. 50 melazma hastası ve 44 sağlıklı katılımcıda MetS sıklığı, sırası ile %36 ve %27,7 olarak saptanmış. Çalışmamıza benzer şekilde melazma hasta grubunda MetS yüzdesi daha yüksek saptanmış ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (138). Karacali tarafından yapılan çalışmaya (138) yönelik Xiujuan ve ark. (139) yaptığı eleştiride; melazma ile MetS arasında potansiyel ilişkiyi açıklayabilecek veriler olsa da melazma patogenezi üzerine yapılan çalışmalarda lipid ve insulin metabolizmasını etkileyen faktörlerin melanogenezi nasıl regüle ettiği henüz net olarak bilinmediğini ve kronik sistemik inflamasyonun melazma patogeneziinde etkisinin halen bir gizem olduğunu belirtilmiştir (139).

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan lipid ve glukoz metabolizması üzerinde önemli rolleri olan bir adipokindir (140). AdipoR1 reseptörü AMPK yolu üzerinden iskelet kaslarında yağ asitlerin oksidasyonunun artmasına, glukoz alımının artırılmasına, oksidatif stresin azaltılmasına; pankreatik beta hücrelerinde insulin sentezinin artırılmasına, glikoz bağımlı insulin salgılanmasının artırılmasına, pankreas beta hücrelerin ömrünün uzatılması ve apoptozunun azaltılmasına; endotel hücrelerinde eNOS aktivesinin artırılarak oksidatif stresin düşürülmesine ve endotel disfonksiyonun önlenmesine; makrofajların dokuya invazyonunun azaltılmasına ve makrofajlar üzerinde anti-inflamatuar etki oluşturulmasına sebebiyet verir. AdipoR2 reseptörü ise PPAR-alfa yoluyla aracılığı ile karaciğerde glikoneogenez ve lipidlerin

sentezinin inhibisyonu, yağ asitlerin emilimi ve oksidasyonu; adipoz doku üzerinde yağ depolarının daha küçük adipositlerce depolanması, inflamasyonun düşürülmesi ve yağ dokusuna glikoz emiliminin artırılması fonksiyonlarını gösterir (116). Adiponektinin doğrudan veya dolaylı olarak insulin duyarlılığını artırıcı etkisi mevcuttur. Adiponektin düzeyi sağlıklı popülasyona göre; Trigliserid yüksekliği, VKİ yüksekliği veya insulin direnci bulunan hastalarda ters orantılı biçimde azalmaktadır. Düşük adiponektin seviyelerinin MetS ile ilişkisi kanıtlanmıştır (5,118). Hastaların serum adiponektin değerleri literatürde belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da VKİ, insulin direnci ve MetS varlığı ile negatif yönde, HDL değeri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Adiponektinin metabolik etkilerinin yanı sıra deri üzerinde etkileri de son zamanlarda ön plana çıkarılmaktadır. Keratinositler üzerinden proliferasyon ve migrasyonu uyarır. Fibroblastlar üzerinden hiyalüronik asit ve kolajen üretimini artırır, fibrozise neden olan mekanizmaları inhibe eder. Makrofajları baskılayarak deride anti-inflamatuar etki gösterir. T lenfositleri etkileyerek TNF-alfa, IL-17 ve IL-22 sekresyonunu baskılar (109). Melanositler üzerinde de adiponektin reseptörleri mevcuttur, adiponektinin AMPK yolağını aktive ederek MİTF uyarımını engellediği ve melanogenezi baskıladığı gösterilmiştir (2). Seunghyun Bang ve ark. (2) yaptığı çalışmada melazma lezyonlarından yapılan biyopsilerden elde edilen dokuların cDNA analizi yapılmıştır; adiponektin mRNA ekspresyonunun ve bazal tabakada adiponektin reseptörleri olan AdipoR1 ve 2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (2).

Metabolik sendromda adiponektin kan düzeyinin sağlıklı popülasyona göre daha düşük olduğu bilinmektedir. MetS hastalarında adiponektin düzeyinin düşük olmasının, melanositlerde melanogenez üzerinde adiponektinin oluşturduğu inhibitör etkiyi de azaltabileceği böylece MetS hastalarında sağlıklı bireylere oranla daha sık deri hiperpigmentasyonu gelişebileceğini düşündürmektedir. Derinin hiperpigmentasyonu ile giden bir hastalık olan melazma üzerine yapılan incelemede hücre düzeyinde adiponektin ve reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (2). Bu bilgiler ışığında adiponektin düşüklüğünün her iki hastalığın da gelişiminde rol oynayabileceği ve iki hastalık arasında potansiyel bir ilişki olabileceği şüphesi doğmuştur. Çalışmamızda melazma hastaları ile kontrol grubu serum adiponektin

düzeyleri karşılaştırıldı, Seunghyun Bang ve arkadaşlarının (2) çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Melazma hastalarında tetikleyici faktörlerin sorgulanmasının hasta beyanına dayalı olması ve hasta grubumuzun sayı olarak az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. MetS hastalarında melazma hastalığının taranması da iki hastalık arasındaki ilişkiyi anlamak da yol gösterici olacaktır. Ayrıca MetS bileşenlerinden diyabet hastalığına sahip olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi MetS sıklığı oranını değiştirmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Melazma hastalığı tedaviye olan direnci ve tekrarlayıcı karakteri nedeniyle dermatologlar için zorlayıcı bir hastalıktır. Hastalık patogenezinde UV maruziyeti, hormonlar gibi melanogenez üzerinde düzenleyici etkisi olan faktörler suçlansa da melanogenezin düzenlenmesinde hangi faktörlerin nasıl etkisi olduğu henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Tirozinaz enzim aktivasyonu gibi patogenezde ispatlanan faktörleri hedef alan tedavi yöntemleri çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Tedavi başarısını artırıp dermatoloji hekimleri için melazma hastalığını daha yönetilebilir kılmak için, melazma patogenezinin net anlaşılması önemlidir. Bu amaçla son yıllarda melazma patogenezine üzerine tasarlanan hücre kültür veya gen çalışmaları hız kazanmıştır. Son çalışmalar incelendiğinde melazma lezyonlarında hücre düzeyinde adiponektin reseptör düzeyinin azaldığı, adiponektinin AMPK yolağı ile MİTF inhibisyonu dolayısı ile melanogenezin üzerinde baskılayıcı etkisi gösterilmiştir. Çalışmalar adiponektinin deri üzerine olan etkisinin azalması ile kronik dermal inflamasyon oluştuğunu ve kronik inflamasyon ile melanogenezin uyarılabileceğini göstermiştir. WNT/beta-katenin yolağının hem MetS’de hem de melanogenezde düzenleyici olması ise MetS ile melazma arasında potansiyel ilişkiyi sorgulamamızın bir diğer nedenidir.

Çalışmamızda MetS tanısı alanların sayısını hasta grubunda kontrole göre daha fazla bulsak da beklediğimizin aksine hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptayamadık. Melazma lezyonlarda adiponektin ve reseptörlerinin hücresel düzeyde ekspresyonun azaldığının gösterilmesi, bu hastaların kan dolaşım seviyelerinde de adiponektin düzeyinin azalabileceği ihtimalini oluşturmuştu. Çalışmamızda adiponektin serum seviyesi hasta ve kontrol grupları arasında benzer bulundu, nitekim melazmada adiponektinin deriye olan etkisinin endokrin yoldan ziyadede parakrin

olarak gerekleŖebileceęi veya sadece melanositlere reseptör düzeyinde etkinin azalmıŖ olabileceęi bu nedenlerden dolayı melazma hastalarında adiponektinin serum seviyesinde dūŖüklük olmayabileceęi dūŖünüldü.

Metabolik sendrom tanılı hastalarda melazma hastalığı sıklığını daha geniŖ popölasyonda değerlendirilerek, hücre düzeyinde deęiŖiklikleri gösteren genomik alıŖmalar yaparak potansiyel iliŖki kanıtlanabilir. Böylece metabolik durumun iyileŖtirilmesini sağlayacak ajanların kullanılması gibi yeni stratejiler ile melazma hastalarında daha baŖarılı sonuçları elde edebileceğimiz yeni tedavi Ŗemaları oluŖturabiliriz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Melazma grubunda kontrollere kıyasla daha fazla kişiye MetS tanısı konulsa da iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.
- Melazma hastalarının bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, AKŞ, HOMA, serum trigliserid değerleri kontrollere göre daha yüksek, serum HDL değerleri daha düşük olsa da bu değerler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.
- Melazma hastalarının VKİ değeri kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti.
- Melazma hastaları ve kontrol grupları arasında serum adiponektin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. VKİ'ye göre düzeltilmiş serum adiponektin düzeyi korelasyon güvenilirliği düşük bir şekilde hasta grubunda daha yüksek bulundu.
- Melazma hastaları ve kontrol grupları arasında serum leptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. VKİ'ye göre düzeltilmiş serum leptin düzeyi hasta grubunda daha yüksek bulundu.
- Literatüre uyumlu şekilde katılımcıların serum adiponektin düzeyleri VKİ, AKŞ, insülin direnci, trigliserid düzeyleri ile negatif yönde; HDL ile pozitif yönde ilişki saptandı.
- Serum leptin düzeyi mMAŞİ düzeyi ile negatif yönde ilişkili bulundu. Literatüre uyumlu şekilde katılımcıların serum leptin düzeyleri VKİ, AKŞ, insülin direnci, trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde; HDL ile negatif yönde ilişki saptandı.

Melazma hastalarında saptadığımız serum leptin düzeylerinin VKİ'den bağımsız bir şekilde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması leptinin melazma patogenezinde rolü olduğunu düşündürülebilir. Hasta grubunda adiponektin düzeyinin VKİ'den bağımsız olarak saptadığımız yüksekliğin ise düşük anlamlı olması ise belirsizlik yaratmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, MetS ile melazma arasında beklediğimiz potansiyel ilişki olasılığını azaltsa dahi ileride yapılabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalarla, hücre kültür çalışmalarıyla ve genetik incelemelerle potansiyel ilişki kanıtlanabilir. Böylece metabolik durumun iyileştirilmesini sağlayacak ajanların tedaviye eklenmesiyle melazma hastalığının tedavi direnci kırılabilir, tedavi başarısı artırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, vd. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther.* Eylül 2022;12(9):1967-88.
2. Bang S, Won KH, Moon HR, Yoo H, Hong A, Song Y, vd. Novel regulation of melanogenesis by adiponectin via the AMPK/CRTC pathway. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017;30(6):553-7.
3. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol.* 20 Kasım 2019;10:788.
4. Kielbowski K, Bakinowska E, Ostrowski P, Pala B, Gromowska E, Gurazda K, vd. The Role of Adipokines in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 28 Mart 2023;24(7):6390.
5. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 03 Temmuz 2006;116(7):1784-92.
6. Rajanala S, Maymone MB de C, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J.* 15 Ekim 2019;25(10):13030/qt47b7r28c.
7. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 01 Haziran 1981;4(6):698-710.
8. Australian Journal of General Practice [Internet]. [a.yer 24 Aralık 2023]. Melasma. Erişim adresi: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/december/melasma>
9. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):771-82.
10. Ishiy PS, Silva LR e, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):529-31.
11. Edalat Khah H, Amani F, Rezaifar G. Prevalence of Melasma in women in Ardebil city in 2002. *Iran J Dermatol.* 01 Ocak 2004;7(2):72-7.
12. Shenoj SD, Davis SV, Rao S, Rao G, Nair S. Dermatoses among paddy field workers--a descriptive, cross-sectional pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(4):254-8.
13. El-Essawi D, Musial JL, Hammad A, Lim HW. A survey of skin disease and skin-related issues in Arab Americans. *J Am Acad Dermatol.* Haziran 2007;56(6):933-8.
14. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, Rincón ET, Caetano R, Haley RW, vd. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol.* Mart 2007;143(3):424-5.
15. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* Aralık 2006;81(6):549-58.
16. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CAS, Kalil CLPV, Ayres EL, vd. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* Nisan 2014;53(4):440-4.

17. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J*. Temmuz 1999;40(7):455-8.
18. Tamega A de A, Miot LDB, Bonfiatti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Şubat 2013;27(2):151-6.
19. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, vd. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Eylül 2010;24(9):1060-9.
20. Ünlü E, Demirci Saadet E. Evaluation of Epidemiological and Clinical Features of Melasma Patients. *J Ank Univ Fac Med*. 24 Ekim 2023;76(3):220-6.
21. IJMS | Free Full-Text | Signaling Pathways in Melanogenesis [İnternet]. [a.yer 18 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/1144>
22. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76-83.
23. Carsberg CJ, Ohanian J, Friedmann PS. Ultraviolet radiation stimulates a biphasic pattern of 1,2-diacylglycerol formation in cultured human melanocytes and keratinocytes by activation of phospholipases C and D. *Biochem J*. 15 Ocak 1995;305(Pt 2):471-7.
24. Choubey V, Sarkar R, Garg V, Kaushik S, Ghunawat S, Sonthalia S. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. *Int J Dermatol*. Eylül 2017;56(9):939-43.
25. Seçkin HY, Kalkan G, Baş Y, Akbaş A, Önder Y, Özyurt H, vd. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. Eylül 2014;33(3):212-7.
26. Wiraguna AAGP, Hari ED, Praharsini IGAA. Correlation Between Glutathione Plasma with Degree Severity of Melasma in Balinese Women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:455-9.
27. Arjinpethana N, Asawanonda P. Glutathione as an oral whitening agent: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Treat*. Nisan 2012;23(2):97-102.
28. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, vd. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*. Haziran 2006;154(6):1094-9.
29. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, vd. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. Ocak 2009;36(1):10-6.
30. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. Mayıs 2017;30(3).
31. Rodríguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B, Cortés-García D, Fuentes-Ahumada C, Castanedo-Cázares JP. CD4, IL-17, and COX-2 Are Associated With Subclinical Inflammation in Malar Melasma. *Am J Dermatopathol*. Ekim 2015;37(10):761-6.
32. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 26 Mayıs 2016;17(6):824.

33. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol.* Mart 2006;45(3):285-8.
34. Adalatkah H, Sadeghi-bazargani H, Amini-sani N, Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: a case-control study. *BMC Dermatol.* 05 Ağustos 2008;8:3.
35. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LDB, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol.* Eylül 2014;171(3):588-94.
36. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther.* Eylül 2017;7(3):305-18.
37. Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY. Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. *Acta Derm Venereol.* 15 Haziran 2016;96(5):635-40.
38. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, vd. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Kasım 2009;23(11):1254-62.
39. Cohen L, Brodsky MA, Zubair R, Kohli I, Hamzavi IH, Sadeghpour M. Cutaneous interaction with visible light: What do we know? *J Am Acad Dermatol.* Eylül 2023;89(3):560-8.
40. Resnik SS. Melasma and other skin manifestations or oral contraceptives. *Trans N Engl Obstet Gynecol Soc.* 1967;21:101-7.
41. Hashimoto K. [The importance of case studies. Lessons from clinical conferences]. *Kangogaku Zasshi.* Nisan 1976;40(4):339-49.
42. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res.* Şubat 2010;23(1):84-92.
43. Chen N, Hu Y, Li WH, Eisinger M, Seiberg M, Lin CB. The role of keratinocyte growth factor in melanogenesis: a possible mechanism for the initiation of solar lentigines. *Exp Dermatol.* Ekim 2010;19(10):865-72.
44. Wiedemann C, Nägele U, Schramm G, Berking C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception.* Eylül 2009;80(3):292-8.
45. Tamega A, Miot H, Moço N, Silva M, Marques M, Miot L. Gene and protein expression of estrogen β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci.* 01 Kasım 2014;37.
46. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, vd. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 1985;61(1):28-31.
47. Ameneh Y, Banafsheh H. Association of Melasma with Thyroid Autoimmunity: A Case-Control Study. *Iran J Dermatol.* 01 Temmuz 2010;13(2):51-3.
48. Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M. Melasma idiopático: avaliação das funções tireoidiana, prolactínica e gonadal feminina. *Bras Dermatol.* 1996;195-8.
49. Çakmak SK, Özcan N, Kılıç A, Koparal S, Artüz F, Çakmak A, vd. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* Ekim 2015;32(5):327-30.

50. Martin AG, Leal-Khouri S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol.* Haziran 1992;31(6):375-8.
51. Poisson null. [Chloasma in a man with total hypogonadism]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1957;64(5):777-8.
52. Burkhart CG. Chloasma in a man due to oral hormone replacement. *Skinmed.* 2006;5(1):46-7.
53. Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash RJ. Melasma in men: a hormonal profile. *J Dermatol.* Ocak 2000;27(1):64-5.
54. Prabha N, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Gupta M. Cosmetic contact sensitivity in patients with melasma: results of a pilot study. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:316219.
55. Handa S, De D, Khullar G, Radotra BD, Sachdeva N. The clinicoaetiological, hormonal and histopathological characteristics of melasma in men. *Clin Exp Dermatol.* Ocak 2018;43(1):36-41.
56. Melasma Olgularının Klinik ve Etyolojik Olarak Değerlendirilmesi B, Taş A. Köşklü, ŞEH Tıp Bülteni 1995/3-4 [İnternet]. [a.yer 05 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://jag.journalagent.com/sislietfaltip/pdfs/SETB_29_4_54_58.pdf
57. García RMG, Molina SC. Drug-Induced Hyperpigmentation: Review and Case Series.
58. Adalatkah H, Sadeghi Bazargani H. The association between melasma and postinflammatory hyperpigmentation in acne patients. *Iran Red Crescent Med J.* Mayıs 2013;15(5):400-3.
59. Espósito MCC, Espósito ACC, Jorge MFS, D'Elia MPB, Miot HA. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an Internet-based survey in Brazil. *Int J Dermatol.* Eylül 2021;60(9):e346-7.
60. Chang MW. Disorders of Hyperpigmentation. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Philadelphia. Elsevier; 2018. p.1115-43. İçinde.
61. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol.* Nisan 2005;27(2):96-101.
62. Sonthalia S, Jha AK, Langar S. Dermoscopy of Melasma. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(6):525-6.
63. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol.* 01 Eylül 2016;152(9):1051-2.
64. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, vd. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* Ocak 2011;64(1):78-83, 83.e1-2.
65. Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Chanprapaph K, Rattananukrom T. Dermal Pathology in Melasma: An Update Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 06 Ocak 2022;15:11-9.
66. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, vd. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* Şubat 2018;78(2):363-9.

67. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. Nisan 2020;21(2):173-225.
68. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 01 Aralık 2006;55(6):1048-65.
69. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 20 Kasım 2018;5(1):30-6.
70. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:58-61.
71. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol*. Ağustos 2004;43(8):604-7.
72. Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatol Basel Switz*. 2003;206(4):316-20.
73. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. Mayıs 2007;156(5):997-1004.
74. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic Acid vis-a-vis its Combinations with Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Melasma: A Randomized, Single Blind, Comparative Study of Efficacy and Safety. *Indian J Dermatol*. Temmuz 2013;58(4):281-5.
75. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. Nisan 1999;25(4):282-4.
76. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):280-8.
77. Leenutaphong V, Nettakul A, Rattanasuwon P. Topical isotretinoin for melasma in Thai patients: a vehicle-controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. Eylül 1999;82(9):868-75.
78. Ce G, Lj F, Cm D, Ta H, Cn E, Jj V. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol [Internet]*. Ekim 1993 [a.yer 08 Ocak 2024];129(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8217756/>
79. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol*. Ağustos 2002;29(8):539-40.
80. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschene E, vd. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. Temmuz 2003;72(1):67-72.
81. Erbil H, Sezer E, Taştan B, Arca E, Kurumlu Z. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *J Dermatol*. Ocak 2007;34(1):25-30.
82. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. Ocak 1999;25(1):18-22.
83. Kalla G, Garg A, Kachhawa D. Chemical peeling--glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(2):82-4.

84. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* Eylül 2004;30(9):1196-200.
85. Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *J Dermatol Treat.* Ağustos 2016;27(4):373-7.
86. Shakeeb N, Noor SM, Ullah G, Paracha MM. Efficacy of Intense Pulse Light Therapy and Tripple Combination Cream Versus Intense Pulse Light Therapy and Tripple Combination Cream Alone in Epidermal Melasma Treatment. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* Ocak 2018;28(1):13-6.
87. Lee DB, Suh HS, Choi YS. A comparative study of low-fluence 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with or without chemical peeling using Jessner's solution in melasma patients. *J Dermatol Treat.* Aralık 2014;25(6):523-8.
88. Park KY, Kim DH, Kim HK, Li K, Seo SJ, Hong CK. A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. *Clin Exp Dermatol.* Aralık 2011;36(8):864-70.
89. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study - PubMed [Internet]. [a.yer 08 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21931054/>
90. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* Haziran 1999;25(6):494-7.
91. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* Ekim 2019;18(5):1495-501.
92. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. Polypodium leucotomos as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. *J Clin Aesthetic Dermatol.* Mart 2014;7(3):13-7.
93. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hynan LS, Chong B, vd. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol.* Ağustos 2013;149(8):981-3.
94. Balkan F. Metabolik Sendrom. *Ank Med J.* 11 Mart 2014;13(2):85-90.
95. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* Ağustos 2017;11(8):215-25.
96. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, et al. Metabolic Syndrome. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
97. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, vd. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 12 Ocak 2022;23(2):786.
98. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. 01 Ekim 2018;46(7):591-601.

99. Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, vd. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. *Medicina (Mex)*. Ekim 2023;59(10):1711.
100. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, vd. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, Demirer AN. Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği*. 2009:211-9.
101. Savaş HB, GültekiN F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* [İnternet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 09 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17343/sdutfd.264358>
102. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 09 Ocak 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>
103. D U, M K, H G, D K, M K, N Ö, vd. [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Türk Kardiyol Derneği Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir* [Internet]. Ekim 2018 [a.yer 09 Ocak 2024];46(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391987/>
104. Üçler R. Metabolik Sendrom. *Tıp Araştırmaları Derg*. 2014;12(3):153-7.
105. Kaya A. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg*. 2006;2(3):35-42.
106. Schinner S. Wnt-signalling and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. Şubat 2009;41(2):159-63.
107. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, vd. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. Ağustos 2011;131(8):1692-700.
108. Retracted: Metabolic Syndrome in Melasma: A case-control study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(12):7253-7253.
109. Oh J, Lee Y, Oh SW, Li T, Shin J, Park SH, vd. The Role of Adiponectin in the Skin. *Biomol Ther*. 01 Mayıs 2022;30(3):221-31.
110. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. Temmuz 2015;36(7):461-70.
111. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:578966.
112. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 10 Kasım 1995;270(45):26746-9.
113. Liu M, Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Ocak 2014;28(1):25-31.
114. Kaser S, Tatarczyk T, Stadlmayr A, Ciardi C, Röss C, Tschoner A, vd. Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution. *Eur J Clin Invest*. Kasım 2008;38(11):827-34.

115. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med.* 03 Eylül 2020;11:136.
116. Begum M, Choubey M, Tirumalasetty MB, Arbee S, Mohib MM, Wahiduzzaman M, vd. Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Life.* Kasım 2023;13(11):2213.
117. Schott S, Schneeweiss A, Sohn C. Breast cancer and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* Kasım 2010;118(10):673-7.
118. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J ichiro, vd. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 Ağustos 2012;425(3):560-4.
119. Sun J, Liu X, Shen C, Zhang W, Niu Y. Adiponectin receptor agonist AdipoRon blocks skin inflamm-aging by regulating mitochondrial dynamics. *Cell Prolif.* Aralık 2021;54(12):e13155.
120. Shibata S, Tada Y, Asano Y, Hau CS, Kato T, Saeki H, vd. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 Eylül 2012;189(6):3231-41.
121. Kim M, Park KY, Lee MK, Jin T, Seo SJ. Adiponectin Suppresses UVB-Induced Premature Senescence and hBD2 Overexpression in Human Keratinocytes. *PloS One.* 2016;11(8):e0161247.
122. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, vd. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun.* 15 Temmuz 2015;6:7687.
123. Dopytalska K, Baranowska-Bik A, Roszkiewicz M, Bik W, Walecka I. The role of leptin in selected skin diseases. *Lipids Health Dis.* 02 Ekim 2020;19:215.
124. Ünlü B, Türsen Ü. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):67-71.
125. Balik ZB, Balik AR, Yüksel S, Karaosmanoğlu N, Ekşioğlu HM. Evaluation of Demographic Features, Clinical Characteristics and Quality of Life in Melasma Patients as Compared to the Control Group. *Turk Klin J Dermatol.* 2020;30(3):81-7.
126. Karakaş E. Melazma hastalarında nürtisyonal parametrelerin değerlendirilmesi, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı.Uzmanlık Tezi,Erzurum 2020.
127. Güteryüz, T., Melazmalı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Demografik Özelliklerinin Tanımlanması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı.Uzmanlık Tezi,İzmir. 2014.
128. Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. *J Am Acad Dermatol.* Kasım 1987;17(5 Pt 1):841.
129. Holman DM, Ding H, Guy GP, Watson M, Hartman AM, Perna FM. Prevalence of Sun Protection Use and Sunburn and Association of Demographic and Behavioral Characteristics With Sunburn Among US Adults. *JAMA Dermatol.* Mayıs 2018;154(5):561-8.
130. Resnik S. Melasma Induced by Oral Contraceptive Drugs. *JAMA.* 27 Şubat 1967;199(9):601-5.

131. Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C, Thorell A, Ljungqvist O. Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 1998;83(7):2509-15.
132. Haywood NJ, Slater TA, Matthews CJ, Wheatcroft SB. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol Metab.* 24 Ekim 2018;19:86-96.
133. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review. *Cell Biol Int.* Haziran 2022;46(6):863-77.
134. Andrographolide suppresses melanin synthesis through Akt/GSK3 β / β -catenin signal pathway - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 16 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0923181115001139?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0923181115001139%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
135. Yamaguchi Y, Morita A, Maeda A, Hearing VJ. Regulation of skin pigmentation and thickness by dickkopf 1 (DKK1). *J Investig Dermatol Symp Proc Soc Investig Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res.* Ağustos 2009;14(1):73-5.
136. Goyarts E, Muizzuddin N, Maes D, Giacomoni PU. Morphological changes associated with aging: age spots and the microinflammatory model of skin aging. *Ann N Y Acad Sci.* Kasım 2007;1119:32-9.
137. Abou Ziki MD, Mani A. The interplay of Canonical and Non-canonical Wnt Signaling in Metabolic Syndrome. *Nutr Res N Y N.* Ekim 2019;70:18-25.
138. Retracted: Metabolic Syndrome in Melasma: A case-control study - 2022 - *Journal of Cosmetic Dermatology - Wiley Online Library* [İnternet]. [a.yer 16 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15076>
139. Commentary on “Metabolic syndrome in melasma: A case–control study” - Jia - 2023 - *Journal of Cosmetic Dermatology - Wiley Online Library* [İnternet]. [a.yer 16 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15139>
140. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* Mayıs 2007;9(3):282-9.