



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**MELAZMA HASTALARINDA SERUM İNFLAMATUAR
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN VE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞININ KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Damla GÖK
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2025



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**MELAZMA HASTALARINDA SERUM İNFLAMATUAR
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN VE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞININ KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Damla GÖK
UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Rukiye YASAK GÜNER
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2025



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe giren tez yazım kılavuzuna göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince analitik ve bilimsel yaklaşım becerisini bizlere kazandırmaya çalışan, çalışma prensipleri ve disipliniyle hepimize örnek olan, bilgi, birikim ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan sayın hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Melih AKYOL’a

Tez süreci başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, samimiyeti ve şefkatiyle desteğini her zaman hissettiğim, yol göstericiliği ve yapıcı tutumuyla bu süreci daha verimli ve anlamlı kılan, bitmeyen enerjisi, hoşgörüsü ve neşesi ile kliniğimize ışık saçı sayın hocam Doç. Dr. Rukiye YASAK GÜNER’e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan sayın hocam Doç. Dr. Mustafa TOSUN’a

Araştırmanın laboratuvar kısmını organize eden ve araştırmanın hiçbir aşamasında yardımını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. Öğr. Üyesi Serkan BOLAT’a

Araştırmamın radyoloji kısmını organize eden ve araştırma süresi boyunca büyük bir uyum içinde çalıştığım hastanemiz radyoloji asistanı Dr. Ahmetcan SEVİM’e

Eşkıdem olarak çıktığım bu yolda bir kız kardeşe daha sahip olmanın mutluluğunu yaşatan, tanıştığımız günden itibaren acısıyla tatlısıyla her anı güzelleştirip her koşulda yanımda olan, varlığıyla kendimi şanslı hissettiren eşkıdemlim Merve ÖĞDEN’e

Bugünlere gelmemde en büyük emeği ve fedakarlığı göstermiş olan, koşulsuz sevgileriyle beni sarıp sarmalayan, varlıkları ile bana güç veren, her daim yanımda olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili ailem; babam Kemalettin GÖK, annem Sahibe GÖK, ablam Burcu GÖK ve kardeşim Volkan GÖK’e

Sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum.

ÖZET

MELAZMA HASTALARINDA SERUM İNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLE İLİŞKİSİ

**DAMLA GÖK, DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ, SİVAS, 2025**

Melazma, özellikle güneş gören vücut bölgelerinde ortaya çıkan kronik ve edinsel bir hiperpigmentasyon hastalığı olup güncel çalışmalar etyopatogenezinde kronik inflamasyonun rolü olabileceğini öne sürmektedir. Öte yandan sistemik inflamasyonun subklinik ateroskleroza artırarak geleneksel olmayan bir kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın amacı, melazma hastalarında karotis intima media kalınlığının (KİMK), inflamatuvar sitokin ve mediyatör düzeylerinin KVH riski ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamız, prospektif ve tek merkezli olarak yürütüldü. Çalışmaya klinik olarak melazma tanısı konulan 43 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 47 sağlıklı kontrol alındı. Geçirilmiş KVH öyküsü olan ve belirgin KVH risk faktörlerine sahip olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Demografik, antropometrik ve klinik veriler kaydedildi. Serum interlökin-17 (IL-17), interlökin-18 (IL-18), interlökin-33 (IL-33), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve prostaglandin F2-alfa (PGF2- α) düzeyleri ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz) yöntemi ile belirlendi. Diğer hematolojik ve biyokimyasal parametreler standart laboratuvar yöntemleri ile değerlendirildi. KİMK yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi cihazı ile yapıldı.

Hasta grubunda ortalama KİMK, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Serum IL-17 ($p=0,006$), IL-18 ($p=0,015$), IL-33 ($p<0,001$), TNF- α ($p=0,003$) ve PGF2- α ($p=0,002$) düzeyleri ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Diğer inflamatuvar parametrelerden nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve sistemik

immün inflamasyon indeksi (SII), hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,006$). Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α ve PGF2- α düzeyleri ile diğer inflamatuvar parametreler (sedimentasyon, CRP ve hematolojik belirteçler) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hasta grubunda hiçbir inflamatuvar parametre ile MAŞİ, mMAŞİ skorları ve KİMK arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ortalama KİMK ile MAŞİ ve mMAŞİ skorları arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,006$); hastalık süresi arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,030$) saptandı.

Bu bulgulara göre; inflamatuvar parametrelerin bozulmuş seviyelerinin, melazmanın daha çok düşük yoğunluklu, süregelen bir inflamatuvar yanıtla karakterize olabileceğini akla getirmektedir. KİMK'nın hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanıp hastalık süresi ile şiddetiyle pozitif korelasyon göstermesi, uzun süreli hastalığa sahip ve klinik olarak şiddetli melazma tanısı alan olgularda melazmanın subklinik ateroskleroz gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceğini ve dolayısıyla KVH ile ilişkili bulunabileceğini düşündürmektedir. Ancak hasta grubunda inflamatuvar parametrelerle KİMK arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması, melazma ile KVH arasındaki ilişkinin başka ortak mekanizmalardan kaynaklanabileceğini düşündürmekte olup bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Melazma, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, karotis intima-media kalınlığı, sitokin

ABSTRACT

ASSOCIATION OF SERUM INFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN PATIENTS WITH MELASMA

**DAMLA GÖK, MEDICAL SPECIALITY THESIS IN DEPARTMENT OF
DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY, SİVAS, 2025**

Melasma is a chronic and acquired hyperpigmentation disorder that predominantly appears on sun-exposed areas of the body, and recent studies suggest that chronic inflammation may play a role in its etiopathogenesis. On the other hand, it is well established that systemic inflammation increases subclinical atherosclerosis and serves as a non-traditional risk factor for cardiovascular disease (CVD). In light of this information, the aim of our study is to investigate the relationship between carotid intima-media thickness (CIMT), levels of inflammatory cytokines and mediators CVD risk in patients with melasma.

This study was conducted prospectively at a single center. A total of 43 patients clinically diagnosed with melasma and 47 age- and sex-matched healthy controls were included. Individuals with a history of CVD or with prominent CVD risk factors were excluded. Demographic, anthropometric, and clinical data were recorded. Serum levels of interleukin-17 (IL-17), interleukin-18 (IL-18), interleukin-33 (IL-33), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and prostaglandin F2 alpha (PGF2- α) were measured using the ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method. Other hematological and biochemical parameters were evaluated using standard laboratory techniques. CIMT measurements were performed using a high-resolution B-mode ultrasonography device.

The mean CIMT in the patient group was significantly higher than that of the control group ($p<0.001$). Serum levels of IL-17 ($p=0.006$), IL-18 ($p=0.015$), IL-33 ($p<0.001$), TNF- α ($p=0.003$), and PGF2- α ($p=0.002$) were significantly lower in the patient group compared to the controls. Among other inflammatory parameters,

neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and systemic immune-inflammation index (SII) were significantly higher in the patient group than in the control group ($p=0.014$ and $p=0.006$, respectively). No statistically significant differences were observed between the two groups regarding the other parameters. No significant correlation was found between the levels of IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , and PGF2- α and other inflammatory parameters (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and hematological markers). In the patient group, no significant correlation was observed between any inflammatory parameters and the MAŞİ, mMAŞİ scores or CIMT. A moderate, statistically significant positive correlation was observed between mean CIMT and both MASI and mMASI scores ($p = 0.007$ and $p = 0.006$, respectively), while a weak but statistically significant positive correlation was found between mean CIMT and disease duration ($p = 0.030$).

Based on these findings, the altered levels of inflammatory parameters suggest that melasma may be characterized by a low-grade, chronic inflammatory response. The significantly elevated CIMT values observed in the patient group, along with their positive correlation with both disease duration and severity, suggest that melasma may constitute a potential risk factor for the development of subclinical atherosclerosis in patients with long-standing and clinically severe disease, and may therefore be associated with CVD. However, the absence of a significant correlation between inflammatory parameters and CIMT in the patient group suggests that the association between melasma and CVD may be driven by other shared mechanisms, indicating the need for further studies on this subject.

Keywords: Melasma, inflammation, cardiovascular diseases, atherosclerosis, carotid intima-media thickness, cytokine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
TABLolar DİZİNİ	xvii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Melazma	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 PatogeneZ	5
2.1.5 Etiyoloji	14
2.1.6 Klinik	21
2.1.7 Tanı	24
2.1.8 Histopatoloji.....	26
2.1.9 Ayırıcı Tanı.....	27

2.1.10 Tedavi	27
2.2 Kardiyovasküler Hastalıklar	54
2.2.1 Tanım	54
2.2.2 Epidemiyoloji.....	54
2.2.3 Patogenez	54
2.2.4 Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri	57
2.2.5 Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümünün KVH Riskini Öngörmedeki Rolü.....	58
2.3 Melazma ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.....	60
3.GEREÇ VE YÖNTEM	62
3.1. Çalışma grubunun oluşturulması	62
3.2. Çalışma yöntemi.....	63
3.2.1. Anamnez ve fizik muayene.....	64
3.2.2. Laboratuvar incelemeleri Örneklerin toplanması, saklanması ve çalışılması	65
3.2.3. Karotis intima media kalınlığı ölçümü	67
3.3. İstatiksel Yöntem.....	68
4.BULGULAR	69
4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Fiziksel Özellikleri	69
4.2 Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri	71
4.3 Hasta ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması.....	73

4.4 Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α ve Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	74
4.5 Hastalık durumunu kestirmede çeşitli ölçümlerin tanı testi performans ölçüleri	75
4.6 Hasta Grubunda MAŞİ ve mMAŞİ ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	78
4.7 Hasta Grubunda KİMK ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	80
4.8. Melazma Hastalık Süresi Gruplarına Göre KİMK düzeylerinin karşılaştırılması	81
4.9 Kontrol Grubunda KİMK ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	81
4.10 Hasta Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	83
4.11 Kontrol Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	84
5.TARTIŞMA	85
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
7.KAYNAKÇA	101

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AFL:	Ablatif Fraksiyonel Resurfacing Lazer
AHA:	Alfa Hidroksi Asit
AKVH:	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ATP III:	Erişkin Tedavi Panel III
BHA:	Beta Hidroksi Asit
c-KIT:	Kök Hücre Faktörlerinin Reseptörü
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
COX-2:	Siklooksijenaz-2
CRP:	C Reaktif Protein
DAG:	1,2 Fosfodiaçilgliserol
DCT/TYRP2:	Dopakrom Tautomeraz/Tirozinaz İle İlişkili Protein 2
ECM:	Ekstrasellüler Matriks
ELISA:	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz
ER:	Östrojen Reseptörü
ET:	Endotelin
FSH:	Folikül Situmulan Hormon
GA:	Glikolik Asit
GM-CSF:	Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GSK-3β:	Glikojen Sentaz Kinaz-3 Beta
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HQ:	Hidrokinon

ICAM-1:	İnterselüler Adezyon Molekülü 1
IL:	İnterlökin
IPL:	<i>Intense Pulsed Light</i>
JAK/STAT:	Janus Kinaz/Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü
KGF:	Keratinosit Büyüme Faktörü
KİMK:	Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
L-DOPA:	L-3,4 Dihidroksi-Fenilalanin
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFQS:	Düşük Akımlı Q-Switched Lazer
LH:	Lüteinizan Hormon
MAPK:	Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
MAŞİ:	Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi
MC1-R:	Melanokortin 1 Reseptörü
MITF:	Mikroftalmia Transkripsiyon Faktörü
mMAŞİ:	Modifiye Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi
MMP:	Matris Metalloproteinaz
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
MSH:	Melanosit Stimülan Hormon
NAFL:	Ablatif Olmayan Fraksiyonel Resurfacing Lazer
NCEP:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
Nd:YAG:	Neodimiyum Katkılı İtriyum Alüminyum Granat
NF-κB:	Nükleer Faktör Kappa B

NLR:	Nötrofil / Lenfosit Oranı
OKS:	Oral Kontraseptif
PGE2:	Prostaglandin E2
PGF2-α:	Prostaglandin F2-alfa
PKA:	Protein Kinaz A
PKC:	Protein Kinaz C
PLE:	Polypodium Leucotomos Ekstraktı
PLR:	Platelet/Lenfosit Oranı
PRP:	Trombositten Zengin Plazma
RİA:	Rahim İçi Araç
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCF:	Kök Hücre Faktörü
SII:	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SPF:	Güneş Koruma Faktör
sST2:	Çözünür Tümör Baskılayıcı Protein 2
TCA:	Trikloroasetik Asit
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
TXA:	Traneksemik Asit
TYRP1:	Tirozinaz İle İlişkili Protein 1
USG:	Ultrasonografi
UV:	Ultraviyole
VCAM-1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WNT: *Wingless-Related Integration Site*



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Melazma Patogenezinde İnflamatuvar Mediatorlerin Rolü	9
Şekil 2.2. Fasiyal Melazmanın Klinik Paternleri	22
Şekil 2.3. MAŞİ Skarlama Ölçeğinin Değerlendirilmesi	23
Şekil 2.4. mMAŞİ Skarlama Ölçeğinin Değerlendirilmesi.	23
Şekil 2.5. Melazma Hastalarında Normal Işık ve Wood Lambası Altında Melazma Görünümü..	25
Şekil 3.1. Ana Karotis Arter Posterior Duvarında 3 Farklı Noktadan İntima-Media Kalınlığının Hesaplanması	67



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Güneş Koruyucu Kullanım Önerileri	33
Tablo 2.2. Melazma Tedavisinde Kullanılan Topikal Ajanların Etki Mekanizmaları	34
Tablo 2.3. NCEP ATP III Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	57
Tablo 2.4. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	58
Tablo 3.1. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflandırması	64
Tablo 3.2. ELISA Yönteminde Kullanılan Kitlerin Üretici Firma ve Katalog Bilgileri	65
Tablo 3.3. Kullanılan Kitlerin Duyarlık, Ölçüm Aralıkları ve CV'si	66
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri Karşılaştırması.....	70
Tablo 4.2. Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri.....	72
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması	73
Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α ve Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	75
Tablo 4.5. Hastalık Durumunu Kestirmede Çeşitli Ölçümlerin Tanı Testi Performans Ölçüleri.....	77
Tablo 4.6. Hasta Grubunda MAŞİ ve mMAŞİ ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	79
Tablo 4.7. Hasta Grubunda KİMK ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	80
Tablo 4.8. Melazma Hastalık Süresi Gruplarına Göre KİMK Düzeylerinin Karşılaştırılması	81
Tablo 4.9. Kontrol Grubunda KİMK ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	82

Tablo 4.10. Hasta Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	83
---	----

Tablo 4.11. Kontrol Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	84
---	----



1. GİRİŞ

Melazma, yüz bölgesi başta olmak üzere güneş ışığına maruz kalan vücut bölgelerinde ortaya çıkan, simetrik dağılımlı, düzensiz sınırlı ve hiperpigmente maküllerle karakterize kronik, edinse bir hipermelanozdur (1). Melazmanın prevalansı genel popülasyonda %1 olup yüksek riskli popülasyonlarda %9-50 arasında değişmektedir (2). Puberte sonrası hormonal olarak aktif kadınlarda ve daha pigmentli fenotipe (Fitzpatrick cilt tipleri 3-5) sahip bireylerde daha sık görülür. Yüz bölgesinin sıklıkla etkilenmesi hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.

Melazmanın gelişiminde genetik, güneş maruziyeti, hormonal faktörler, fotosensitiviteye neden olan ilaçlar, kozmetik ürünler ve uygulamalar gibi çeşitli tetikleyici faktörler bilinmekle birlikte patogenezindeki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Melazmanın etkin yönetimi ve tedavi başarısının artırılabilmesi için patogenezinin ayrıntılı olarak ortaya konması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, son yıllarda melazmanın oluşum mekanizmalarını incelemeye yönelik araştırmalarda belirgin bir artış gözlenmiştir. Son dönem çalışmalar, inflamatuvar sitokinler ile cilt pigmentasyonu arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. İnterlökinler (IL) ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin, insan epidermal melanositlerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle ederek melanogenezi düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca bu mediyatörlerin, melanogenezi ilişkili gen ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak uyarabileceği ya da inhibe edebileceği ifade edilmiştir (3, 4). Lokal düzeyde yapılan çalışmalarda, kronik inflamatuvar sürecin melazmanın patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (5, 6).

Birçok cilt hastalığı (psöriyazis vulgaris, hidradenitis suppurativa, kutanöz lupus eritematozus, atopik dermatit, akne vulgaris, akne rozasea, seboreik dermatit, vitiligo vb.) ile kardiyovasküler hastalık riski arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki, cilt hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkların ortak patofizyolojik temelleri, benzer risk faktörleri, kronik inflamatuvar süreçlerin varlığı, genetik yatkınlık ve çevresel etkiler gibi birçok ortak bağımlılık üzerinden şekillenmektedir.

Özellikle kronik inflamatuvar süreçlerin etkisiyle psöriyazis vulgaris, sistemik lupus eritematozus gibi bazı cilt hastalıklarının kardiyovasküler hastalık riskini

artırdığı kanıtlanmıştır. Bu durum, kronik sistemik inflamasyon sonucunda salınan inflamatuvar sitokinler ve mediyatörlerin, ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan hücreleri güçlü bir şekilde aktive etmesiyle açıklanmaktadır (7, 8). Ateroskleroz ise kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel patolojik süreç olarak kabul edilmektedir.

Bu bağlamda, kardiyovasküler hastalık gelişim riskini öngörmek amacıyla subklinik aterosklerozun tespiti için B-mod ultrasonografi (USG) ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümü hızlı, ucuz ve non-invaziv bir yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (9).

Şu ana kadar melazma hastalığının kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yukarıda belirtilen araştırmalara göre, kronik inflamatuvar sürecin kardiyovasküler hastalık patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Melazmada, ise yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalara göre kronik inflamatuvar sürecin hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ancak sistemik düzeydeki etkilerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu durum, melazmanın yalnızca deriye sınırlı lokalize bir hastalık mı yoksa sistemik bulgu ve sonuçlara yol açabilecek bir hastalık mı olduğu sorusunu gündeme getirmiştir.

Bu doğrultuda, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde bilinen, melazmada ise öne sürülen inflamatuvar süreçten yola çıkarak, melazmanın KVH riski ile ilişkisi olup olmadığını serum inflamatuvar mediatörler (IL-18, PGF2- α , IL-17, TNF- α , IL-33), KİMK ve diğer parametreler yardımıyla değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Melazma

2.1.1 Tanım

Melazma, çoğunlukla yüzde, daha az sıklıkla ise vücudun güneşe maruz kalan diğer bölgelerinde görülen (boyun, ön kol, sırt gibi) simetrik dağılımlı, düzensiz sınırlı, gri-kahverengi hiperpigmente maküller ve yamalar ile karakterize, edinilmiş kutanöz bir hastalıktır (10, 11).

2.1.2 Tarihçe

Melazma ile ilgili literatürdeki ilk tanımlamalar 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. 1910 yılında Dr. G. Pernet tarafından deride lokalize melanozis kavramı tanımlanmıştır. 1919 yılında Dr. Castellani yüksek güneş ışığına maruz kalan tropikal iklimde yaşayanlarda “kloazma simetrikum” ve “kloazma bronzum” ismini verdiği pigmente cilt lezyonları gözlemlediğinden bahsetmiştir. "Kloazma" kelimesi Yunanca "yeşilimsi" anlamına gelen "chloazein" kelimesinden türemiştir. “Melasma” kelimesi ise literatürde ilk kez 1966 yılında Dr. Sorrel S. Resnik' in oral kontraseptifleri ve pigment bozukluğunu inceleyen bir makalesinde ortaya çıkmıştır. Yunanca siyah anlamına gelen “melas” kelimesinden türetilmiştir ve Dr. Sorrel S. Resnik bu hastalıkta yeşilimsi pigment görülmediği için melazma teriminin daha önce kullanılan kloazma teriminden daha uygun olacağını belirtmiştir (12).

2.1.3 Epidemiyoloji

Pigmentasyon bozuklukları, dünya genelinde dermatoloji pratiğinde sık karşılaşılan hastalık gruplarından. Brezilya' da yapılan bir çalışmada melazmanın dahil olduğu melanodermiler tüm dermatolojik şikayetlerin %8,4'ünü oluşturarak dermatoloji pratiğinde üçüncü en yaygın hastalık grubu olduğu belirtilmiştir (13). Nepal' de ki çalışmada melazma, dermatoloji pratiğinde en sık görülen dördüncü tanı ve en yaygın pigmentasyon bozukluğu olarak belirlenmiştir (14). Washington'da ki bir çalışmada, vitiligo dışındaki pigment bozuklukları en sık görülen üçüncü cilt rahatsızlığı olarak kaydedilmiş ve bu grupta melazmanın ön plana çıktığı ifade edilmiştir (15).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, pigmentasyon bozuklukları arasında önemli bir yere sahip olan melazmanın genel popülasyondaki prevalansının %1 olduğunu, yüksek riskli gruplarda ise %9-50 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu geniş aralık etnik kökenler, cilt tipleri ve çeşitli coğrafi konumlardaki ultraviyole (UV) ışınına maruziyet düzeyleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle tüm dünya nüfusu için kesin prevalans oranı belirlenememektedir (2).

Melazmanın tüm etnik ve nüfus gruplarında görüldüğü bilinmekle birlikte yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Doğu Asyalı (Japon, Koreli ve Çinli), Hintli, Pakistanlı, Orta Doğulu, Latin Amerikalı, Brezilyalı ve Akdeniz-Afrikalı gibi daha pigmentli fenotiplere sahip ırklarda daha yüksek prevalansa sahip olduğunu ortaya koymuştur (1). Çeşitli ülkelerde yapılan popülasyon taramalarında melazma insidansı Brezilya'da %34 (16), İran'da %39.5 (17), Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Arap popülasyonunda %14.5 ve Latin popülasyonunda %8.8 olarak saptanmıştır (18, 19).

Melazma, Fitzpatrick cilt tipi 3, 4 ve 5 ' te daha sık görülürken, 1 ve 6' da daha nadir görülür (1). Tunus'ta yapılan bir çalışmada, 188 kadının %14'ü cilt tipi 3, %45'i cilt tipi 4, %40'ı cilt tipi 5 olarak bildirilmiştir (20). Ayrıca üç farklı Brezilya bölgesinden 953 kişiyi kapsayan bir çalışmada, %13 cilt tipi 2, %36 cilt tipi 3, %40 cilt tipi 4 ve %10 cilt tipi 5 olarak rapor edilmiştir (21). Cilt tipi 1' in pigment üretim kapasitesinin düşük, cilt tipi 6' nın ise maksimum olduğu düşünülmektedir. Bu durum her iki cilt tipinin stabil pigmentasyon fenotipleri sergilemesini ve hastalıktan daha az etkileneceğini sağlar. Ayrıca, Avrupa nüfusunda (çoğunlukla daha açık cilt tiplerine sahip) ve Sahra altı Afrika kökenli topluluklar arasında melazma vakalarının nadir olması da bu durumu desteklemektedir (1).

Cilt tipi ve etnik kökenin yanı sıra, UV ışınına maruziyetin fazla olduğu coğrafi bölgelerde de melazma prevalansı yüksek bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, UV ışınına yoğun maruziyetin görüldüğü intertropikal bölgelerde yaşayan Hispanik Amerikalılar ve Brezilyalılarda artmış melazma yaygınlığı bu duruma örnektir (1). Başka bir çalışmada ise Hindistan'daki pirinç tarlası işçileri arasında melazma yaygınlık oranının %41'e ulaştığı bildirilmiştir (22).

Melazmanın sıklığı, UV ışınına maruziyetin en fazla olduğu yaz aylarında artarken, maruziyetin azaldığı kış aylarında ise düştüğü bilinmektedir (23).

Melazmanın genel olarak kabul edilen kadın-erkek oranı 9:1' dir. Bu oran farklı popülasyonlarda değişebilir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada bu oran 6:1 (21), Brezilya'da 39:1 (24) ve Singapur'da ise 21:1 (25) olmak üzere net bir kadın baskınlığı olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde melazmaya ilişkin epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Porto Riko'da yapılan bir çalışmada, melazma vakalarının %10'unun erkeklerde görüldüğü ve lezyonların kadınlarla aynı klinik ve histopatolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (26).

Melazmanın başlangıç yaşı genellikle 20 ile 40 yaş arasında değişmektedir. Brezilya, Tunus, Singapur ve küresel çapta gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, başlangıç yaşlarının 2. ve 4. dekad arasında olduğu bildirilmiştir (21, 24, 25, 27). Daha düşük fototiplere sahip hastaların, hastalığı yaşamlarının daha erken dönemlerinde geliştirme eğiliminde olduklarına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, melaninin fotokoruyucu bir rol oynadığını ve melazmanın ortaya çıkışını geciktirdiğini düşündürmektedir (21, 27).

Melazma prevalansının, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda gebe kadınlarda %14,5 ile %56, oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda ise %11 ile %46 arasında değiştiği gösterilmiştir (28). Türkiye'de, Ankara'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise melazma tanısı almış 293 kadın hasta değerlendirilmiş; bu hastaların %34,5'inde gebelik öyküsü, %13'ünde ise OKS kullanımı bildirilmiştir (29).

2.1.4 Patogenez

Melazma patogenezinde temel rol oynayan melanin, cilt fototipini belirlemede, cilt homeostazını sağlamada ve zararlı UV ışınlarından korunmada önemli bir pigmenttir (30). Melanin pigmenti, epidermin bazal hücre tabakasındaki melanositlerde üretilip depolanır ve melanositlerden keratonistlere transfer edilir. Bu süreç "melanogenez" olarak adlandırılmaktadır (31).

Artmış melanogenezin melazma patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ancak güncel araştırmalar, melazma patogenezinin yalnızca melanogenez artışıyla sınırlı olmadığını; keratinositler, mast hücreleri, gen düzenlenme anormallikleri, bazal membran hasarı, hücre dışı matris değişiklikleri, inflamasyon, anjiyogenez gibi birçok faktörün etkileşimiyle şekillenen heterojen bir

süreç olduğunu göstermektedir (32). Bu bulgular, melazmanın çok yönlü bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır.

Etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve nökslerin en aza indirilmesi için melazma patogenezinin detaylı bir şekilde bilinmesi önemlidir. Bu doğrultuda, öncelikle melanogenez sürecinin ve düzenleyici yolların incelenmesi, hastalığın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Melanositlerde bulunan lizozom benzeri organeller olan melanozomlarda eumelanin ve feomelanin olmak üzere iki tür melanin pigmenti sentezlenmektedir. Eumelanin, kahverengimsi-siyahımsı bir renkle karakterize, çözünmeyen bir polimerdir; feomelanin ise kırmızımsı-sarı renkte olup çözünür bir polimer özelliği taşımaktadır. Bu melanin pigmentleri tirozinaz, tirozinaz ile ilişkili protein-1 (TYRP1), dopakrom tautomeraz/tirozinaz ile ilişkili protein-2 (DCT/TYRP2) gibi spesifik melanojenik enzimler tarafından katalize edilen bir dizi reaksiyonla tirozin aminoasidinden sentezlenir.

Tirozinaz enzimi, tirozin aminoasidinin L-3,4 dihidroksi-fenilalanine (L-DOPA) hidroksilasyonunda ve ardından L-DOPA' nın L-DOPA kinona oksidasyonunda rol oynar. Tirozinaz, TYRP1, TYRP2 enzimleri; DOPA kinona bir amino grubunun eklenmesiyle oluşan DOPA kromundan eumelanin sentezi için gereklidir. DOPA kinonundan feomelanin sentezi ise kükürt türevlerinin varlığını gerektirir (33).

Deride hem eumelanin hem de feomelanin kompleks heteropolimerler oluşturur. Toplam melanin miktarının yanı sıra eumelanin ve feomelanin oranı da cilt rengindeki farklılıklara katkıda bulunur (34). Örneğin, eumelanine kıyasla feomelanini daha fazla üreten melanositlere sahip bireyler genellikle daha açık ten rengine sahip olup UV hasarına karşı daha duyarlıdır (35).

Melanin pigmenti, melanozomlarda üretilip depolandıktan sonra melanositlerin dendritleri aracılığıyla komşu keratinositlere taşınır. Bu süreç melanogenez olarak bilinmektedir. Bir melanosit yaklaşık 30-40 keratinositte çevrilidir. Melanin, doğrudan melanositlerden keratinositlere aktarılabilir gibi keratinositler arasında da transfer edilebilir. Keratinositlere aktarılan melanin, stratum corneum tabakasının sürekli yenilenmesi ile zamanla deri yüzeyinden uzaklaştırılır (36).

Melanogenez, çeşitli sinyal yolları tarafından düzenlenir. Bu yollarla adrenokortikotropik hormon (ACTH), α -melanosit stimulan hormon (α -MSH), endotelin (ET), büyüme faktörleri, inflamatuvar mediyatörler ve wntless-related integration site (WNT) gibi uyarıcılar, G protein kenetli reseptörler ile tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörler aracılığıyla sinyal iletimini başlatır. Reseptör aktivasyonu, hücre içinde siklik adenosin monofosfat (cAMP)-protein kinaz A (PKA), 1,2-fosfodiasilgliserol (DAG)-protein kinaz C (PKC), mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK; ERK, JNK ve p38 kinazlarını içerir), Janus kinaz/sinyal iletilci ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT), glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β)- β katenin gibi çeşitli sinyal yollarını etkinleştirir. Bu sinyal yollarının aktivasyonu, melanogenik enzimler ve melanozomal yapısal proteinleri kodlayan, ayrıca melanozom olgunlaşması, taşınması ve keratinositlere dağıtımını düzenleyen genlerin ekspresyonunu kontrol eden mikrofalmia transkripsiyon faktörü (MITF) üzerinden melanogenezi yönlendirir (34).

a) Artmış Melanogenez

Melanogenez sürecinde ve bu süreci düzenleyen yollarla, içsel ve/veya dışsal faktörlerin (özellikle UV ışınlarının) etkisiyle meydana gelen bozukluklar, melazma hastalığının gelişimine zemin hazırlayabilir.

Pigmentasyon sürecinin temel sinyal yolu, proopiomelanokortin türevleri olan α -MSH ve ACTH aracılığıyla bir G protein kenetli reseptör olan melanokortin 1 reseptörünün (MC1-R) aktivasyon yolağıdır. UV ışınları hem melanosit hücre yüzeyinde bulunan MC1-R upregüle eder hem de POMC türevlerinin oluşmasına neden olur. MC1-R adenilat siklazın aktivasyonu yoluyla cAMP sentezini artırır. cAMP-PKA sinyal yolağı aracılığıyla MITF' yi etkinleştirerek melanogenezin uyarılmasına neden olur (37, 38).

UV ışınları, keratinositler, melanositler, mikro vasküler endotel hücrelerinden ET salgılanmasını tetikler. ET sinyalleme, G-protein kenetli endotelin reseptörleri aracılığıyla PKC başta olmak üzere PKA ve MAPK sinyal yolları aracılığıyla MITF' yi etkinleştirerek melanogenezi uyarır (39).

UV ışınları, melanosit plazma membranındaki fosfolipitleri etkileyerek DAG'ı serbestleştirir. İkincil haberci olarak görev yapan DAG, PKC'nin upregülasyonunu

sağlar. PKC, tirozinazı fosforile ederek aktivasyonunu tetikler ve böylece melanogenezi uyarır (40).

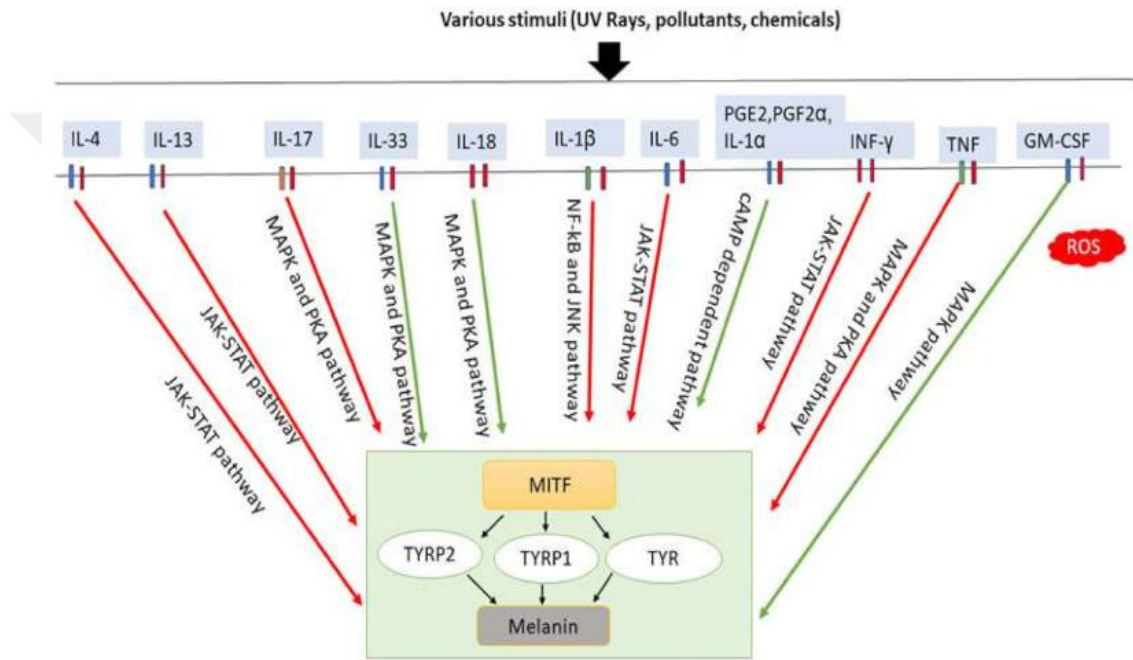
UV ışınlarına maruz kalma, keratinosit ve fibroblastlardan melanositleri uyarak aktif hale getiren büyüme faktörlerinin salınımını tetikler (28). Fibroblastlarda bulunan bir parakrin faktör olan kök hücre faktörü (SCF), melanositler tarafından üretilen tirozin kinaz aktivitesine sahip kök hücre faktörlerinin reseptörüne (c-KIT) bağlanır. ERK/MAPK sinyal yolunun aktivasyonuna ve MITF'nin fosforilasyonu yoluyla melanogenezin uyarılmasına neden olur (41).

Cilt, hem dış çevreyle sürekli etkileşim halinde olması hem de iç ortamdaki biyokimyasal süreçler nedeniyle oksidatif strese uğrar. Özellikle UV ışınlarına maruz kalma, serbest radikallerin üretimini artırır ve bu radikaller DNA, proteinlerle vb. etkileşerek hücre hasara yol açar. Bu şekilde üretilen reaktif oksijen türleri, çeşitli sinyal yollarını uyarak keratinositlerdeki nükleer faktör kappa B' yi (NF- κ B) aktive eder. Aktive edilmiş NF- κ B, keratinositlerde indüklenebilen nitrik oksit sentaz transkripsiyonunu ve dolayısıyla nitrik oksit üretimini artırır. Nitrik oksit, melanositlerde tirozinaz aktivitesini parakrin bir şekilde uyarak melanogenezi artırır. Ayrıca reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesinde rol oynayan ve oksidatif stres belirteçleri olan glutatyon peroksidaz, 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 bulunmuştur (42, 43).

b) İnflamatuar Mediatorlerin Melanogenezdeki Rolü ve Dermal İnflamasyon

İnflamasyon; alerjenler, patojenler, kimyasal hasar, fiziksel hasar, UV ışınları gibi çeşitli uyarıcılara yanıt olarak canlı dokularda, vasküler sistem aracılığıyla savunma reaksiyonlarını tetikleyen temel bir patolojik süreçtir. Bu süreçte rol oynayan immün sistem hücreleri tarafından üretilen; lokal ve/veya sistemik düzeyde etkili olup immün yanıtı modüle eden ve inflamasyonu karmaşık bir etkileşim ağıyla düzenleyen kimyasal faktörlere inflammatuar mediator denir.

Melazma patogenezinde ki son çalışmalar inflamatuvar mediatörler ile cilt pigmentasyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Söz konusu bulgulara göre çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin, insan epidermal melanositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle ederek melanogenezin düzenlenmesine katılabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca melanogenezle ilişkili gen ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak uyarabildiği veya inhibe edebildiği ifade edilmiştir (3, 4). Melazma patogenezinde inflamatuvar mediatörlerin rolü Şekil 2.1.'de gösterilmiştir (4).



Şekil 2.1. Melazma Patogenezinde İnflamatuvar Mediatörlerin Rolü (4).

Melazma patogenezinde yer aldığı ifade edilen inflamatuvar mediatörlerin etki mekanizmaları şu şekildedir:

IL-1: IL-1, başta monositler ve makrofajlar olmak üzere keratinositler, melanositler, fibroblastlar, langerhans hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar sitokindir. Bu sitokin, IL-1α ve IL-1β olmak üzere iki farklı forma sahiptir. Keratinositler büyük miktarda aktif IL-1α depolar, IL-1 reseptörlerini ifade eder ve UV-B maruziyetinde daha fazla IL-1α üretir. (3, 4) IL-1α, insan fibroblastlarını keratinosit büyüme faktörü (KGF) üretmeye teşvik eder. KGF' nin, primer melanositlerde tirozinaz ekspresyonunu indüklediği belgelenmiştir. KGF ve IL-1α' nın

kombinasyonunun melanin birikimini artırarak solar lentigoların başlangıç aşamasında sorumlu olduğu gösterilmiştir (44). Öte yandan, IL-1 β 'nin bir melanom hücre hattı paneline uygulanması sonucunda NF- κ B ve JNK/MAPK yolları aracılığıyla MITF inhibisyonu gerçekleştirerek melanogenezi inhibe ettiği gözlemlenmiştir (45).

IL-4: IL-4, esas olarak Th2 hücreleri tarafından salgılanan kronik inflamasyonda bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri tarafından da üretilen bir sitokindir. IL-4, hipersensitivite, inflamasyon ve otoimmünite gibi süreçlerde önemli bir rol oynar (3, 4). IL-4'ün JAK2/STAT6 sinyal yolu aracılığıyla MITF, TYRP-1 ve TYRP-2 ekspresyonunu baskıladığı ve böylece melanogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (46).

IL-6: IL-6, keratinositler, fibroblastlar ve dermal endotel hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda farklı hücre tipi tarafından üretilir. Hücre büyümesini, sağ kalımını ve farklılaşmasını düzenleyerek akut faz yanıtı, hematopoez, inflamasyon, metabolik kontrol, karaciğer rejenerasyonu, kemik metabolizması ve kanser progresyonu gibi biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynar (3, 4). Çalışmalarda IL-6 sitokininin tirozinaz aktivitesinde doza bağlı bir azalmaya neden olduğu ve böylece melanosit proliferasyonunu ve melanogenezi inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır (47).

IL-13: IL-13, esas olarak Th2 hücreleri tarafından salgılanan CD4⁺ T hücreleri, doğal öldürücü T hücreleri, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri tarafından da üretilen bir sitokindir (3, 4). IL4 gibi JAK2-STAT6 sinyal yoluyla melanogenezi inhibe eder. Yapılan bir çalışmada, panax bitki cinsinden elde edilen Ginsenoside F1 içeren krem tedavisini takiben IL-13 üretiminin arttığı bulunmuştur. IL-13'ün, JAK2-STAT6 sinyal yoluyla tirozinaz ve TYRP-2 ekspresyonunu baskılayarak GF1'in cilt beyazlatma etkisinde rol oynadığı gösterilmiştir. (48)

IL-17: Başta Th17 hücreleri olmak üzere nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK), mast hücreleri, $\alpha\beta$ ve $\gamma\delta$ T hücreleri olmak üzere diğer immün sistem hücreleri tarafından üretilen bir proinflamatuvar sitokindir. IL-17'nin en iyi bilinen işlevi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarını önlemektir (3, 4). Çalışmalar, IL-17'nin TNF- α ile etkileşerek, cAMP-PKA ve MAPK sinyal yolları aracılığıyla melanogenezi inhibe ettiğini göstermektedir. Psöriyazis lezyonları üzerine yapılan çalışmalar, IL-17 ve TNF- α 'nın aşırı ekspresyonunun pigmentasyon sinyallemede azalmaya yol açtığını göstermektedir. TNF- α ve/veya IL-17'nin monoklonal antikörlerle nötralize edilmesi,

her iki faktörün de melanosit büyümesini ve pigment üretimini artırabileceğini, bunun da psöriyazis tedavisiyle ilişkili pigmentasyon değişikliklerine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (49).

IL-18: IL-1 sitokin ailesine ait bir proinflamatuvar sitokin olup inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak aktive monositler, makrofajlar ve epidermisteki keratinositler tarafından üretilir. Genellikle kronik inflamatuvar cilt rahatsızlıkları ve diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda rol oynar (3, 4). cAMP-PKA ve p38/MAPK yollarıyla MITF' yi aktive ederek tirozinaz ve TYRP-1 ve TYRP-2' nin ekspresyonunu artırdığı ve melanogenezi uyardığı gösterilmiştir (50, 51).

IL-33: IL-1 sitokin ailesine ait olan bu sitokin keratinositlerde ve fibroblastlarda bol miktarda bulunur. Mast hücrelerini proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimine teşvik ederek makrofajları, CD4⁺ T hücrelerini, bazofilleri, dendritik hücreleri ve nötrofilleri aktive edip dermal inflamasyonu tetikleyebilir (3). Araştırmalar cAMP-PKA ve MAPK yollarıyla MITF' yi aktive ederek tirozinaz, TYRP-1 ve TYRP-2' nin ekspresyonunu artırdığı ve melanogenezi uyardığı gösterilmiştir (52).

Prostaglandin E2 (PGE2) ve Prostaglandin F2- α (PGF2- α): Ciltte UV ışık ve yara iyileşmesi gibi inflamatuvar durumlara yanıt olarak keratinositler, fibroblastlar tarafından üretilen PGE2 ve PGF2- α arasıdonik asitten siklooksijenaz enzimi ile sentezlenir. PGE2 EP1, EP2, EP3 ve EP4 olmak üzere dört reseptöre, PGF2- α FP olmak üzere bir reseptöre sahiptir. Bireysel reseptörler tarafından aktive edilen ikinci haberciler farklıdır. cAMP veya fosfolipaz C sinyal yolağı üzerinden dendritik hücre oluşumunu uyardığı ve melanositlerde tirozinazı aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca insan melanositlerinin EP1 ve EP3' ün yanı sıra FP reseptörünü de eksprese ettiği gösterilmiştir (53, 54).

Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF): Mononükleer makrofajlar, keratinositler ve Th hücreleri tarafından üretilen GM-CSF'nin MAPK yolu aktive ederek melanosit proliferasyonunu ve melanin sentezini desteklediği ortaya çıkarılmıştır (37). Wu ve ark. (55), vitiligo hastalarında tedavi sonrası serum GM-CSF düzeylerindeki artışın, melanosit transplantasyonunun prognozunu tahmin etmek için bir serum biyobelirteci olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur.

TNF- α : Başta monositler ve makrofajlar olmak üzere keratinositler, dendritik hücreler, Th1, Th17 ve Th22 tarafından salgılanan bir sitokindir. TNFR1/p55 ve TNFR2/p75 olmak üzere iki farklı reseptöre bağlanarak işlev görür (3, 4). Çeşitli otoimmün hastalıklarda inflamasyon bölgelerinde yüksek TNF- α seviyeleri ortaya çıkmıştır ve inflamatuvar semptomlar genellikle TNF- α 'nın nötralizasyonundan sonra azalmıştır. Örneğin, psöriyazis hastalığında daha yüksek TNF- α , TNFR1 ve TNFR2 ekspresyon seviyeleri gözlenmektedir (56). IL-17 ve TNF- α 'nın aşırı ekspresyonu, sitokin ekspresyonunu sinerjik olarak düzenler, melanosit sayısını artırırken pigmentasyon sinyallemesini baskılar. IL-17 ile kombinasyon yoluyla TNF- α 'nın cAMP-PKA ve MAPK sinyal yolları ile melanogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir (49, 57). Çalışmalar, melanositlerin hem IL-17 hem de TNF- α ile 24-48 saat boyunca tedavi edilmesinden sonra, c-KIT, MC1-R, MITF ve TYRP-2 seviyelerinin azaldığını ve tirozinaz ve melanin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur (57).

IFN- γ : Proinflamatuvar bir sitokin olan IFN- γ , esas olarak Th1 lenfositler, CD8⁺ sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri tarafından salgılanır. Antijen sunan hücreler, B hücreleri ve doğal öldürücü T hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücreler de IFN- γ salgılayabilir (3, 4). Lepra hastalarının lezyonlu cildinde artan IFN- γ sinyallemesi ile melanozom olgunlaşmasının baskılanması arasında açık bir ilişki gösterilmiştir (58). Vitiligonun çeşitli fare modellerinde yapılan son çalışmalar, melanosit spesifik CD8⁺ sitotoksik T lenfositler tarafından üretilen lokal IFN- γ birikiminin cilt depigmente lekelerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir ve ayrıca artan IFN- γ 'nın melanositlerin apoptozunu indükleyerek vitiligo patogenezi için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (59, 60). IFN- γ 'nın JAK1-STAT1 yolu aracılığıyla melanogenezi baskıladığı gösterilmiştir (61).

Arambula ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada, başka bir inflamatuvar hastalığı olmayan 20 kadın melazma hastası incelenmiştir. Bu çalışmada melazmalı deride, çoğunluğunu CD4⁺ T lenfositlerinin oluşturduğu lenfositik infiltrasyon, mast hücreleri ve CD68⁺ makrofajlar gözlemlenmiştir. Ayrıca, melazmalı deride IL-17 ve proinflamatuvar bir mediatör olan siklooksijenaz-2 (COX-2) seviyelerinin, sağlam deriye kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur.

c) Solar Elastoz ve Fotoyaşlanma

Solar elastoz, kronik güneş maruziyeti sonucu dermiste anormal elastik doku birikimi olarak tanımlanır. Melazma hastalarında ise, etkilenen deride belirgin bir solar elastoz gözlemlenmektedir. Histolojik incelemeler, melazma derisinin normal cilde kıyasla daha kalın, kıvrımlı ve parçalanmış elastik liflere sahip olduğunu göstermektedir (62).

d) Mast Hücreleri ve Neovaskülarizasyon

Melazmalı deride mast hücre sayısı sağlam deriye oranla artmıştır (37). UV maruziyeti dermal mast hücrelerinden histamin salınımını artırır (63). Histamin H2 reseptörü aracılığıyla cAMP-PKA sinyal yollarının aktivasyonunu sağlar böylece melanogenezi başlatır (31).

UV ışınlaması, matris metalloproteinazların öncüllerini (proMMP) aktif formlara işleyerek veya ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerine doğrudan zarar vererek dermal ECM bozunmasında rol oynadığı gösterilen mast hücresi triptaz üretimini uyarır. Mast hücreli triptaz proMMP-9' u aktive eder ve tip IV kollajeni parçalar. Bu nedenle, yüksek mast hücre sayıları ve triptaz seviyeleri, melazmalı ciltte bazal membranı zayıflatabilir. Mast hücreli triptaz ayrıca doğrudan veya diğer hücre tipleri veya sitokinler yoluyla fibroblastlar tarafından elastin üretimini indükleyerek solar elastozu tetikleyebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma artan mast hücre popülasyonu ile ifade edilen bir serin proteaz olan grani B' nin, UV ışınlamasından sonra ciltte ECM bozulmasına katkıda bulunduğu belirlenmiştir.

Mast hücreleri ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi anjiyojenik faktörleri salgılayarak melazmada belirgin bir bulgu olan vasküler proliferasyonu uyarır (62, 64).

Bu bulgular, mast hücrelerinin kronik UV kaynaklı fotoyaşlanmada önemli bir rol oynadığını ve bunun solar elastoz, bazal membran bozulması ve vasküler proliferasyon gibi melazma ile ilişkili özellikleri tetiklediğini göstermektedir.

e) Bazal Membran Hasarı

UV ışınına maruz kalma sonucu aktive olan MMP-2 ve MMP-9 enzimleri bazal membranda yer alan tip IV ve tip VI kollajenlerin yıkımını tetikler (62).

Melazmalı deride kadherin-11 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Fibroblastlar ve keratinositlerdeki kadherin-11, N-kadherin aracılığıyla melanositlerle hücresel etkileşimi güçlendirerek melanogenezi uyarır. Ayrıca, MMP ekspresyonunu artırarak kollajen yıkımına, bazal membran hasarına ve dermal değişikliklere yol açar. Bu süreçlerin UV ışınlarından bağımsız olduğu ve H19 RNA'dan türetilen miR-675'in azalmasının kadherin-11 ekspresyonunun artmasına neden olduğu belirlenmiştir (65).

Bu mekanizmalar bazal membranda hasara neden olur. Bazal membran hasarı, melanin ve melanositlerin dermise inişini kolaylaştırır. Melazmalı cildin histopatolojisinde pendulous melanositler, dermiste melanin ve melanofajların görülmesi bu durumu açıklar. Bu patofizyolojik durum, melazmanın inatçı bir karakter sergilemesi ve sık sık nüks etmesinin temel sebeplerinden biri olarak değerlendirilebilir (62).

2.1.5 Etiyoloji

Melazma etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, ultraviyole ışık, hormonal faktörler (gebelik, OKS kullanımı, tiroid hormonları vb.), fotosensitif ve fototoksik etkiler gösteren ilaçlar, bazı kozmetik ürünler ve uygulamalar, psikojenik stres gibi birçok tetikleyici faktör melazma etiyolojisinde sorumlu gösterilmektedir (1).

a) Genetik

Aile öyküsü melazma için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. 1987'de İngiltere'de özdeş ikizlerde tanımlanan bu hastalık, hormonal uyarımla tetiklenip güneşe maruz kaldıktan sonra kötüleşmiştir. Ancak, ikiz olmayan diğer kız kardeşte hastalığın gelişmemesi, melazmanın oluşumunda genetik yatkınlığın rol oynadığını gösteren bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (66). Dünya çapında dokuz merkezde yapılan ve 324 hastayı kapsayan bir çalışmada, melazma hastası bireylerin %48'inin en az bir akrabasının aile öyküsüne sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bireylerin %97'sinin birinci derece akrabaları olduğu gözlemlenmiştir (67). Brezilya'da yapılan bir diğer çalışmada ise, 302 hasta arasında aile öyküsü oranı %56 olarak tespit

edilmiştir (27). Öte yandan, Hindistan (%33) ve Singapur (%10) gibi ülkelerde daha düşük sıklıklar gözlemlenmiştir. Bu durum, hastalığın gelişiminde tek başına genetik altyapının yeterli olmadığını; epigenetik faktörlerin, hormonal kontrolün ve UV ışını gibi çevresel uyaranların da etkili olabileceğini düşündürmektedir (24, 25).

Ayrıca, aile öyküsünün görülme sıklığının cilt tipine göre değişebildiği gösterilmiştir. Nitekim, Fitzpatrick deri tipi 2 ve 3 olan hastaların, daha koyu cilt tiplerine (Fitzpatrick deri tipi 4, 5, 6) sahip hastalara kıyasla pozitif bir aile öyküsüne sahip olma olasılığı daha düşük bulunmuştur (2).

Genetik yatkınlık yalnızca aile öyküsüyle sınırlı kalmayıp, melazmanın patogeneğinde rol oynayan spesifik genlerin ve epigenetik mekanizmaların da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, melazmada lezyonel ve perilezyonel deride patogeneşte etkili olabilecek 279 farklı gen saptanmıştır (68).

b) Ultraviyole

Melazma hastalığında lezyonlar genellikle UV ışınına yoğun şekilde maruz kalan vücut bölgelerinde ortaya çıkar. Ayrıca, UV ışınına daha fazla maruz kalan yüksek rakım ve coğrafi bölgelerde hastalığın sıklığı artmaktadır. Melazma, özellikle UV ışınlarının etkisinin arttığı yaz aylarında veya yoğun güneşe maruz kalan dönemlerde kötüleşir. Yüksek ısıya ve yoğun ışığa maruz kalan meslek gruplarında (örneğin fırıncılar, diş hekimleri) daha sık görülmesi, UV maruziyetinin melazma etiolojisinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (1).

UV maruziyetinin patogeneşteki etkileri patogenez başlığı altında ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

UV ışınlarının yanı sıra, görünür ışık spektrumunun kısa dalga boyları özellikle koyu cilt tiplerinde (Fitzpatrick tip 3-6) opsin 3 sensörü ile etkileşime girerek uzun süreli hiperpigmentasyona yol açtığı gösterilmiştir. G protein kenetli reseptörlerden biri olan OPN3'ün mavi-mor ışık ile uyarılması, hücre içi kalsiyum akışını indükleyerek kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II'yi aktive eder. Bu aktivasyon, CREB ve MAPK sinyal yollarını uyararak MITF'nin fosforilasyonuna ve dolayısıyla melanogenez enzimleri olan tirozinaz ve DCT/TYRP2'nin artmasına yol açar. Ayrıca, tirozinaz ve DCT/TYRP2 tarafından oluşturulduğunu gösterilen bir protein kompleksinin oluşumunu indükler. Bu kompleks, özellikle koyu cilt tipine

sahip bireylerin melanositlerinde aktive olur ve sürekli tirozinaz aktivitesine neden olur. Bu durum, mavi ışığa maruz kaldıktan sonra yalnızca Fitzpatrick tip 3 ve daha koyu cilt tipine sahip olan bireylerde uzun süreli hiperpigmentasyonu açıklar (69). Görünür ışık, derinin daha derin tabakalarına, dermise ve deri eklerine kadar ulaşabilir. UV-A1 radyasyonu ile birlikte dermal bileşenleri etkileyerek melazma lezyonlarının kronikleşmesine katkıda bulunur (70).

c) Hormonal Faktörler

Gebelik

Epidemiyolojik araştırmalar, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda gebelerde melazma sıklığının %14,5 ile %56 arasında değiştiğini göstermektedir (28). Ancak bu prevalans çeşitli popülasyonlara ve coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir.

Gebelikte, özellikle üçüncü trimesterde over, hipofiz ve plasenta kaynaklı birçok hormonun artışının melanogenezi uyardığı görülmüştür. Özellikle MSH, östrojen ve progesteron seviyelerindeki yükselmelerin, gebelikte ilişkili melazma gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (71).

Gebelikte ilişkili melazma üzerine yapılan çeşitli çalışmalara göre, genellikle doğumdan sonraki bir yıl içinde kendiliğinden gerilediği veya uygun tedavi ile düzelme gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, hastaların %6'sında melazmanın kendiliğinden remisyona uğradığı, ancak %30'a kadarında kalıcı hiperpigmentasyon görülebileceği bildirilmiştir. Gebelik öncesi oral kontraseptif kullanan kadınlarda ve daha koyu cilt fototipine sahip bireylerde melazmanın hem sıklığının hem de kalıcılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ilk kez gebelikte melazma gelişme riskinin, çoklu gebelik öyküsü olan kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gebelik sırasında melazma gelişen kadınlarda ise ilerleyen gebeliklerde tekrarlama olasılığının yüksek olduğu vurgulanmıştır (1). Türkiye'de 196 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, %46,9'unda gebeliğe bağlı melazma tespit edilmiştir. Annede melazma öyküsü olması ve Fitzpatrick Tip 3 cilt tipine sahip olmak, melazma gelişimi ile anlamlı ilişki göstermiştir. Ancak yaş, gebelik öncesi ve süresince VKİ değişiklikleri, gebelik sayısı, bebeğin cinsiyeti ve doğum kilosu ile melazma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (72).

Farklı çalışmalarda melazma ve gebelik arasındaki ilişki değişen oranlarla bildirilmiş olsa da, genel olarak gebeliğin melazma gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Oks ve Hormon Replasman Tedavileri

Melazma vakalarının %11-46'sı hormonal kontraseptif kullanımı ile ilişkilidir (28). Ortonne ve arkadaşlarının daha yakın tarihli çalışmasında, çeşitli ülkelerde dermatoloji kliniklerinde melazma tedavisi gören 324 kadından %25'i melazmanın OKS kullanımıyla başladığı bildirilmiştir. Ailesinde melazma öyküsü olmayan hastalarda bu oranların daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (67).

Melazmanın, genellikle oral kontraseptif kullanımını takiben 1 ile 3 yıl içinde geliştiği ve tedavinin kesilmesinin ardından gebelikle ilişkili melazmaya kıyasla daha yavaş gerilediği görülmüştür. Ayrıca, bazı vakalarda tamamen iyileşme sağlanamadığı ve özellikle güneşe maruziyetin nüks sıklığını artırdığı bildirilmiştir (20).

Topikal östrojenler de dahil olmak üzere hormonların uygulanmasının melazmayı tetiklediği bildirilmiştir. Menopoz sırasında hormon replasman tedavisi, ekstrasfasiyal melazma ile ilişkilendirilmiştir (28).

Over Kaynaklı Hormonlar

Melazmanın, erkeklere oranla puberte sonrası hormon seviyeleri aktif olan kadınlarda daha sık görülmesi ve gebelik dönemi, OKS kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi faktörlerle melazma sıklığının artması, kadın cinsiyet hormonlarının etyopatogeneizde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. (1, 32)

Bu hormonlardan östrojenin, melanositlerde yer alan östrojen reseptörleri (ER) aracılığıyla melanogenezi uyardığı düşünülmektedir. ER- α ve ER- β olmak üzere iki tip intrasellüler östrojen reseptörü tanımlanmıştır. ER- β 'nin melanositik lezyonlarda baskın olduğu ve östrojenin bu reseptör ile etkileşerek melanosit fizyolojisi ve patofizyolojisinde rol aldığı öne sürülmektedir. (73, 74) Östradiolün melanositlerde tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2 transkripsiyonunu artırdığı, ayrıca melanin sentezini ve melanositlerde α -MSH ile MC1-R ekspresyonunu yükselttiği gösterilmiştir. (75, 76) Dahası, östrojenin tirozinaz transkripsiyonunu uyararak melanogenezi tetikleyen PDZ domaini içeren kinaz 1 (PDZK1) geninin ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir. (32)

ER'lerin ifadesi, konumu ve doku tipine bağlı değişkenliği, melazmanın hangi vücut bölgelerinde gelişebileceğini etkileyebilir. Yüz derisinde, göğüs veya uyluk

bölgesi derisine kıyasla çok daha yüksek ER konsantrasyonları bulunduğu gösterilmiştir. (77)

Yüksek östrojen seviyelerinin melanogenez üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğu kanıtlanmışken, progesteronun bu süreçteki rolü hala tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda melazmalı ciltte epidermal progesteron reseptörü ekspresyonunun, bitişik sağlıklı cilde kıyasla arttığı gösterilirken bazı çalışmalarda ise progesteronun tirozinaz aktivitesini etkilemediğini ve UV maruziyeti sonrası melanosit proliferasyonu ile östrojen aracılı melanogenezi inhibe ettiğini göstermektedir (28).

Tiroid Hormonları

Tiroid hormonlarının melazma etiolojisindeki rolü halen tartışmalıdır. Melazmalı hastalarda yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında veya OKS kullanımıyla melazma gelişen hastaların %70'inde tiroid anormallikleri saptanırken, idiyopatik melazması olan hastalarda bu oran %39,4 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, melazmalı olgularda tiroid hastalıklarının kontrol grubuna kıyasla dört kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (78).

2019 yılında yapılan bir meta-analizde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında melazma hastalarında serum tiroid stimulan hormon (TSH), anti-tiroid peroksidaz antikor (anti- TPO) ve anti-tiroglobülin antikor düzeylerinin daha yüksek, serum T4 düzeyinin ise daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (79). Ancak mevcut inceleme tiroid hastalığı ile melazma arasındaki sebep sonuç ilişkisini kuramamıştır ve sekonder melazmayı primer melazmadan ayırt edememiştir

İran'da melazmalı 45 kadın ve kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, anti-TPO, T3, T4 ve TSH' nin serum düzeyleri değerlendirilmiş ve gruplar arasında bir fark bulunmamıştır (80).

Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada ise, melazmalı hastalarda serum TSH, T4 ve anti-tiroglobülin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (81).

Hipofiz Hormonları

Lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve MSH gibi hipofiz kaynaklı hormonların melazma etiolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Gebelikte, özellikle üçüncü trimesterde plasenta ve over kaynaklı hormonların yanı sıra LH, FSH ve MSH gibi hipofiz kaynaklı hormonların artan seviyelerinin gebelikte ilişkili melazma gelişimine katkı sağladığı belirtilmiştir (71).

Hipofiz bezinden salınan MSH ve daha az ölçüde ACTH, melanositlerde melanin sentezini indükler. Genel kabul gören mekanizmaya göre MSH'nin MC1-R'ye bağlanması, adenilat siklazı uyarak hücre içi cAMP düzeyinin artmasına neden olur. Bunun sonucunda tirozinaz, TYRP1 ve TYRP2 gibi melanogenik enzimlerin ve melanozomal yapısal proteinlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan MITF etkinleşir. MITF'nin etkinleşmesi ise melanogenezin uyarılmasına yol açar (31).

Erkeklerde hipofiz hormon düzeylerindeki değişim ile melazma arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalara göre melazma tanısı alan erkeklerin bazılarında serum LH seviyelerinin yüksek, testosteron seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (82).

d) İlaçlar, kozmetik ürünler ve uygulamalar

Melazmanın gelişiminde birçok faktör rol oynamakla birlikte, bazı ilaçlar da bu durumu tetikleyebilir. Özellikle OKS ve hormon replasman tedavileri, ilaç kaynaklı melazmanın en yaygın nedenleri arasındadır.

OKS ve hormon replasman tedavileri, etiyoloji bölümünde hormonal faktörler başlığı altında ele alınmıştır.

Bunun yanı sıra, fotoduyarlandırıcı ve fototoksik etkiler gösteren çeşitli ilaç grupları da melazma gelişimine katkıda bulunabilir. Bu ilaçlar arasında antikonvülzanlar (örn., fenitoin), antipsikotikler (örn., fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar), antiaritmikler (örn., amiodaron), sitotoksik/antineoplastikler (örn., siklofosamid, ifosfamid, 5-florourasil, kapesitabin, bleomisin), bazı antimalaryaller (örn., klorokin, hidrosiklorokin, meflokin, kinakrin), antibiyotikler (örn., tetrasiklin, minosiklin, rifampisin, dapson) ve ağır metaller (örn., altın ve gümüş tuzları, demir, bizmut) yer almaktadır. Ayrıca, izotretinoin ve spironolakton tedavisiyle ilişkili melazma olguları da rapor edilmiştir. Bu durumların çoğu, tedavi sonlandırıldığında genellikle gerileyebilmektedir (1, 83).

Melazma oluşumunda etkili olduğu düşünülen diğer faktörlerden biri de kozmetik ürünlerdir. Bergamot yağı veya furokumarin içeren parfümler ve renkli kozmetik ürünler, kokulu sabun ve cilt temizleyicileri, bazı yağ asitleri, mineral yağların fotoaktif bileşenleri, petrolatum, balmumu, sudan III, parafenilendiamin ve

çeşitli parfüm içeriklerinin fototoksik mekanizmalar yoluyla melazmaya neden olabileceği bildirilmiştir (84, 85). Kuzey Hindistan’da yapılan bir çalışmada, hardal yağının yüz ve saçlı deride nemlendirici olarak yaygın şekilde kullanıldığı ve hardal yağı kullanımı ile melazma gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (86).

Melazma tanılı 67 hastaya uygulanan Hint Kozmetik ve Koku Serisi ile Hint Güneş Koruyucu Serisi yama testi sonucunda, kozmetik ürünlerin 29 hastada (%43,3) pozitif reaksiyon oluşturduğu belirtilmiştir. Pozitif reaksiyon gösteren hastalarda en sık kontakt sensitizörün setramid (%52) olduğu, bunu gallat karışımının (%31) ve tiyomersalin (%24) takip ettiği gösterilmiştir. Buna karşın, güneş koruyucular ile yapılan testlerde pozitiflik saptanmamıştır. Kozmetik ürünlerle yama testinde alınan yüksek pozitiflik oranı, bu ürünlerin deriyle temas sonrası kontakt duyarlanma oluşturarak melazma için potansiyel bir tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir (87).

Melazma hastalarında postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişme riskinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle yüksek fenotiplere sahip bireylerde daha yaygın görüldüğü belirtilmiştir (1). Ayrıca, melazma dahil birçok dermatolojik ve kozmetik durumda kullanılan peeling, lazer ve benzeri ablatif tedaviler postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olabilir, melazmayı tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Özellikle Intense Pulsed Light (IPL) tedavisiyle melazma insidansı üzerine yapılan bir çalışmada, subklinik (latent) melazması olan hastalarda IPL'nin bu durumu daha da kötüleştirebileceği gösterilmiştir (88).

e) Isıya Maruziyet

Melazma etiolojisinde sıcak uygulamaların rolü olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalara göre, sıcak uygulamalar melanositlerde morfolojik değişikliklere neden olmakta, ısıya maruz kalan melanositlerde dendrit uzaması ve hücre boyutunda büyüme gözlemlenmektedir. Ayrıca, UV-B ışınlarına benzer şekilde p53 ve p21 gibi hücre döngüsü düzenleyicilerinin ekspresyon seviyelerini artırdığı, tirozinaz aktivitesini ve TRP-1 pozitif melanosit sayısını yükselttiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, ısı etkisinin melanosit fonksiyonları üzerinde UV-B ile benzer biyolojik

mekanizmalara sahip olabileceğini ve bu değişimlerin cilt pigmentasyon sisteminin çevresel uyaranlara karşı koruyucu bir yanıtı olabileceğini düşündürmektedir (21).

f) Psikojenik faktörler

Akut stres ve duygusal bozukluklar (örn., depresyon) sonrası melazma gelişebildiği veya mevcut melazmanın alevlenebildiği gözlemlenmiştir.

Hipotalamus, pigmentasyon üzerinde doğrudan etkisi bulunan propiomelanokortinler (ACTH ve MSH) için salgılatıcı hormonlar üretir. Bu propiomelanokortinlerin stresle ilişkili hormonlar olduğu ve melanositlerdeki MC1-R aktivasyonu aracılığıyla melanogenezi artırdığı gösterilmiştir. Hipotalamusun limbik sistemle etkileşimi, duygusal durumların ve stres yanıtının pigmentasyon değişikliklerine yol açabileceğini ve özellikle duyarlı bireylerde bu etkinin daha belirgin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, melanositlerin stres hormonlarına karşı hipotalamus-hipofiz eksenine benzer bir hiyerarşi ile bireysel yanıtlar verdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, melazma hastalarının normal popülasyona göre daha sık antidepresan ve anksiyolitik ilaç kullandığı, ayrıca anksiyete ve depresyon puanlarının normal popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (89, 90).

2.1.6 Klinik

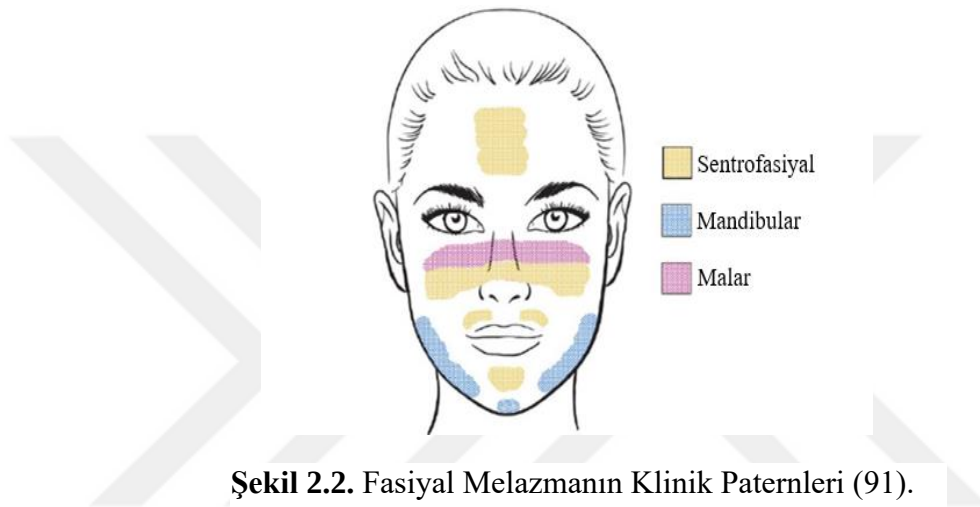
Melazma klinik olarak; yanaklar, alın, üst dudak üzeri, burun, çeneyi ve nadiren ektrafasial alanları tutma eğiliminde olan genelde simetrik yerleşimli düzensiz sınırlı açık veya koyu kahverengi asemptomatik maküller ile karakterize bir hastalıktır. Lezyonların yerleşim yerlerine göre melazmanın çeşitli klinik paternleri tanımlanmış olup olguların çoğunda bu paternlerin kombinasyonu mevcuttur. Melazma klinik olarak tutulum yeri paternlerine göre çoğunlukla sentrofasial, malar ve mandibuler olarak sınıflandırılmakla birlikte bazı yazarlar da fasiyal (santral, periferik ve mikst tip) ve ektrafasial olarak gruplandırmaktadır (91, 27).

Klinik olarak yüz tutulumuna göre sentrofasial, malar, mandibular olmak üzere üç paterne ayrılır:

1-Sentrofasiyal patern: En sık görülen fasiyal patern olup tüm vakaların %50-%80 oranında görülmektedir. Yanakların malar bölge altında kalan kısmı, alt burun, üst dudak üzeri ve alında tutulum görülür.

2-Malar patern: 2.sıklıkta görülen fasiyal paternidir. Yanakların malar bölgesi ve burnun üst kısmının tutulumu izlenir.

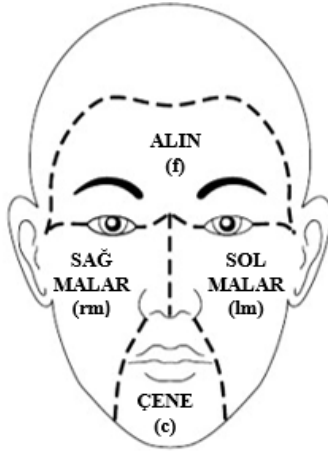
3-Mandibular patern: Fasiyal paternler arasında en nadir görülen paternidir. Çene ve mandibula üzerinde tutulum izlenir (Şekil 2.2.) (91, 84).



Şekil 2.2. Fasiyal Melazmanın Klinik Paternleri (91).

Ektrafasiyal tutulum ise çok nadirdir ve başta ön kol olmak üzere üst extremiteler, boyun, sırt ve presternal alan gibi güneş gören bölgeler etkilenir. Üst ekstremiteleri etkileyen melazmanın genellikle yaşlı, menopozal kadınlarda görüldüğü ve hormon replasman tedavisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ektrafasiyal melazma lezyonlarının histopatolojik analizleri, yüz melazmasının histolojik özelliklerine benzer bulgular göstermiştir. Ayrıca ektrafasiyal melazmanın bağımsız bir hastalık oluşturduğuna dair herhangi bir epidemiyolojik özellik bulunmadığı da ifade edilmiştir (1).

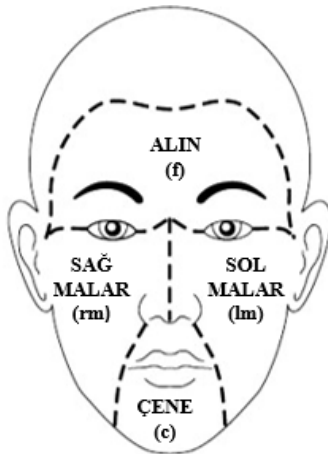
Melazmada klinik skorlama değerlendirmesinde en yaygın kullanılan yöntem Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi (MAŞİ) (Melasma Area and Severity Index=MASI) skorlamasıdır. Bu skorlama, melazmanın şiddetini ve tedavi sırasında meydana gelen değişiklikleri daha doğru bir şekilde ölçmek amacıyla Kimbrough-Green ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir sonuç ölçütüdür (Şekil 2.3.) (92, 93).



MAŞİ		
Tutulum Alanı (A)	Koyuluk (D)	Homojenlik (H)
0 = tutulum yok	0 = yok	0 = yok
1 = <%10	1 = hafif	1 = hafif
2 = %10-%29	2 = orta	2 = orta
3 = %30-%49	3 = belirgin	3 = belirgin
4 = %50-%69	4 = şiddetli	4 = şiddetli
5 = %70-%89		
6 = %90-%100		
MAŞİ skoru: $0.3 \times A(f) \times [D(f) + H(f)] + 0.3 \times A(rm) \times [D(rm) + H(rm)] + 0.3 \times A(lm) \times [D(lm) + H(lm)] + 0.1 \times A(c) \times [D(c) + H(c)]$		
MAŞİ skor aralığı: 0-48		

Şekil 2.3. MAŞİ Skorlama Ölçeğinin Değerlendirilmesi (Kaynak: Pandya AG ve ark. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol, 64(1):78-83, 2011. Görsel, Tarafımızca Modifiye Edilmiştir.).

MAŞİ skorunun doğruluğunu ve güvenilirliğini Pandya ve arkadaşları araştırmıştır. MAŞİ'nin mexameter ve bilgisayar destekli alan ölçümleri ile karşılaştırıldığında, puanlayıcılar içinde ve arasında iyi güvenilirlik ve geçerlilik gösterdiği saptanmıştır. Homojenite faktörü puanlayıcılar arası güvenilirlik oranı düşük olması nedeniyle MAŞİ ölçeğinden kaldırılmıştır ve modifiye MAŞİ (mMAŞİ) ölçeği oluşturulmuştur (Şekil 2.4.) (93).



mMAŞİ	
Tutulum Alanı (A)	Koyuluk (D)
0 = tutulum yok	0 = yok
1 = <%10	1 = hafif
2 = %10-%29	2 = orta
3 = %30-%49	3 = belirgin
4 = %50-%69	4 = şiddetli
5 = %70-%89	
6 = %90-%100	
mMAŞİ skoru: $0,3 \times A(f) \times D(f) + 0,3 \times A(lm) \times D(lm) + 0,3 \times A(rm) \times D(rm) + 0,1 \times A(c) \times D(c)$	
mMAŞİ skor aralığı: 0-24	

Şekil 2.4. mMAŞİ Skorlama Ölçeğinin Değerlendirilmesi (Kaynak: Pandya AG ve ark. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol, 64(1):78-83, 2011. Görsel, Tarafımızca Modifiye Edilmiştir.).

Pandya ve arkadaşlarının önerdiği mMAŞİ skorlaması, 2016 yılında yapılan bir çalışmada güvenilirlik ve geçerlilik açısından test edilmiştir. Sonuç olarak, MAŞİ skoru ile karşılaştırıldığında mMAŞİ skorunun mükemmel güvenilirlik ve iyi geçerlilik sergilediği; öğrenilmesinin, hesaplanmasının ve uygulanmasının daha kolay olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, tutulum alanı ve pigmentasyon koyuluğunun melazma şiddetinin doğru ölçümü için yeterli olduğu belirtilmiştir (94, 95).

2.1.7 Tanı

Melazma tanısı genellikle ayrıntılı anamnez ve dermatolojik muayene ile konulmaktadır. Anamnez sırasında, etiyolojik faktörler detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Gerekli görüldüğü durumlarda tanıyı desteklemek veya altta yatan nedenleri belirlemek amacıyla laboratuvar testleri yapılabilir. Dermatolojik muayenede, klinik alt tiplerin tanımlanmasının ardından, melaninin derideki seviyesini değerlendirmek için Wood lambası ile bakı yapılabilir. Wood lambası, tanısall amaçla kullanılan, %9 nikel oksit ve baryum silikat içeren bir UV filtresi ve özel bir lambadan oluşan bir cihazdır. Bu filtre, 320-400 nm aralığı dışındaki tüm ışınları tutar. Lambadan yayılan filtrelenmiş ışığın dalga boyu, görünür ışığın dalga boyundan daha kısa olduğu için epidermal pigmentasyon değişikliklerini kolaylıkla yansıtır. Ancak dermisin derin tabakalarına iyi penetre olamadığı için dermal değişikliklerde yansıma azdır (96). Melazma, wood lambası kullanılarak melaninin deride yerleşme seviyesine göre; epidermal, dermal, mikst (karışık) ve indetermine (belirsiz) olmak üzere dört gruba ayrılır:

1-Epidermal tip: Genellikle açık kahverengi renkte olup wood ışığı ile pigmentasyon normal deriye oranla belirginleşir (Şekil 2.5.). Bazal ve suprabazal pigment depolanması gözlenirken, papiller dermiste dermal tipe oranla daha az sayıda melanofaj bulunmaktadır. Epidermal tip depigmente edici ajanlarla tedaviye iyi yanıt verir.

2. Dermal tip: Lezyonlar daha koyu renkte izlenen dermal melazmada wood ışığı muayenesinde normal deri ile kıyaslandığı zaman pigmentasyonda belirgin değişiklik saptanmaz (Şekil 2.5.). Histopatolojisinde yüzeysel ve derin dermiste perivasküler alanda çok sayıda dermal melanofajlar gözlenir. Epidermal pigmentasyon

hafif olup tedaviye dirençlidir. Dermal pigmentin epidermisten köken alıp almadığı konusu tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

3. Mikst (karışık) tip: Lezyonlar açık kahverenginde olup, wood lambası ile bazı alanlarda renk farkı oluşmazken bazı yerlerde renk farkı gözlenir (Şekil 2.5.). Histopatolojisinde epidermiste melanin artmıştır ve çok sayıda dermal melanofaj izlenir. Yani hem dermiste hem de epidermiste pigment depolanması görülmektedir.

4. İndetermine (belirsiz) tip: Wood ışığı bakışı ile net olarak değerlendirilemeyen hasta grubudur. Fitzpatrick deri tipi V ve VI olan kişilerde izlenen, wood ışığında lezyonların belirsiz gözlemediği ya da hiç gözlenmediği formdur. Histolojide dermiste melanin birikimi vardır (24, 84, 97, 98).



Şekil 2.5. Melazma Hastalarında Normal Işık ve Wood Lambası Altında Melazma Görünümü. A) Epidermal tip; B) Dermal tip; C) Mikst tip (98).

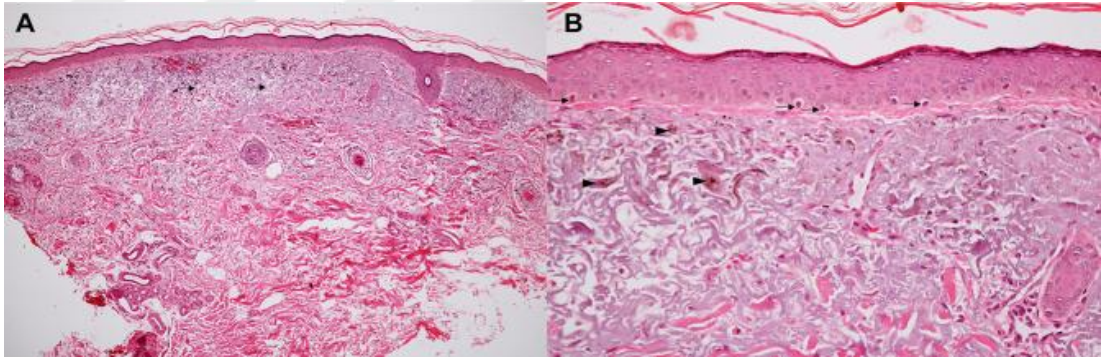
Yapılan son çalışmalarda Wood lambası ile yapılan muayenenin melazmalı hastalarda pigment birikiminin seviyesini veya derinliğini doğru bir şekilde belirlemede yetersiz olabileceği vurgulanmaktadır. Wood lambası ile epidermal melazma tanısı konan hastalarda histolojik olarak sıkça dermal melanin de gözlenmektedir. Ek olarak, Wood'un ışık muayenesi daha koyu cilt tiplerinde genellikle belirsiz olduğu bilinmektedir (10). Bu nedenle melazma sınıflandırmasında histolojik sonuçlarla uyumlu yeni metodlara gereksinim doğmuştur. Bu metodlardan reflektans konfokal mikroskobu, gerçek zamanlı dinamik görüntüleme sağlayan, noninvaziv bir teknik olup hem histolojik değişiklikleri hem de tüm lezyonu in vivo değerlendirebilmesi nedeniyle hiperpigmentasyon hastalıklarının tanısında gelecekte daha fazla yer tutacağı düşünülmektedir (99, 100).

Melazma lezyonlarının tanısında dermoskopik incelemelerde kullanılabilir. Melazma dermoskopisinde; açık kahverenginden griye değişen renklerde diffüz retiküler veya psödoretiküler desende bir pigmente arka plan, perifoliküler bölgenin

korunmuş olduğu kahverengi granüller, globüller, kavisli ve halkasal yapılar sıklıkla gözlemlenmektedir. Epidermal tutulumda daha yoğun kahverengi tonları görülürken, dağınık pigment adacıkları ve retiküler ağ yapıları dikkat çeker. Dermal tutulumda ise üniform yapıda ve grimsi bir renk izlenir. Pigment adacıkları yoktur, retiküloglobüler bir patern izlenir. Ayrıca, dermoskopik bulgular arasında artmış vaskülarite ve telenjektaziler de gözlemlenebilmektedir (101).

2.1.8 Histopatoloji

Melazma tanısı koymak için histopatolojik inceleme rutin olarak uygulanmasa da gerekli durumlarda ayırıcı tanı açısından yapılabilir. Normal deri ile karşılaştırılan melazmalı derinin histopatolojik bulguları şu şekildedir: Tüm epidermal katmanlarda ve kısmen bazal membranda melanin miktarında önemli bir artış, epidermiste bulunan melanositlerin boyutlarında artış ve dendritik uzantıların geliştiği gösterilmiştir. Bazal membran hasarı, bozulmuş bazal membran nedeniyle dermise göç etmiş melanositler (pendüloz melanositler), dermiste melanofaj sayılarının artışı, solar elastoz gelişimi, yüksek kök hücre faktörü ve c-kit ekspresyonu, mast hücre sayılarında artış ve neovaskülarizasyon bulgularının varlığında gösterilmiştir (Şekil 2.6.) (102).



Şekil 2.6. Lezyonel Melazmanın Histopatolojik Bulguları. A) Epidermiste melanin birikimi ve dermiste solar elastoz (ok) (Hematoksilen ve Eozin, HEx100); B) Epidermisin bazal tabakasında sarkık melanositler (ok) ve artan dermal melanofajlar (ok ucu) (HE x400) (102).

Elektron mikroskopik incelemelerde lezyonlu derideki melanositlerde dendrit, mitokondri, kaba endoplazmik retikulum ve golgi aparatlarında belirgin artış gözlenmiştir; bu durum melanositlerin aktivitesinin fazla olduğu şeklinde

yorumlanmaktadır (102, 103). Ayrıca melazmalı ve normal deri üzerinde direkt immüno Floresans çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre örneklerin hiçbirinde IgG, IgA, IgM, kompleman ve fibrinojenin bulunmadığı gösterilmiştir (84).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Melazma, diğer hiperpigmentasyon nedenleri ile karışabilir veya bazen birlikte görülebilir. Bu durum, hem tedavi planı oluştururken hem de klinik çalışmalara hasta dahil ederken doğru bir şekilde ayırt edilmesini önemli hale getirir. Melazmanın ayırıcı tanısında, postinflamatuar hiperpigmentasyon, ilaçlarla indüklenen hiperpigmentasyon, sistemik hastalıklara sekonder hiperpigmentasyon (Addison hastalığı, hemokromatoz, porfiriya kutanea tarda vb.), eritema diskromikum perstans, liken planus pigmentozus, perimenopozal kadınlarda boynun edinilmiş bilateral melanozu, eritromelanozis folikularis faciei, Gougerot-Carteaud'un konfluent retikülat papillomatozu, pigmente kontakt dermatit (riehl melanozu), fitofotodermatoz, civatte poikiloderması, hori nevüsü, ota nevüsü, akantozis nigrikans, efelid, solar lentigo, okronoz gibi hastalıklar yer almaktadır. Melazmanın diğer hiperpigmentasyon ile seyreden hastalıklar ile ayırıcı tanısı için anamnez ve wood lambası, dermoskopi gibi tanı araçları eşliğinde dermatolojik muayene genelde yeterli olmaktadır. Ancak, gerekli görüldüğünde laboratuvar testleri, histopatolojik değerlendirmeler de tanıya yardımcı olarak kullanılabilir (103, 104).

2.1.10 Tedavi

Melazma, kozmetik açıdan çoğu hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Tekrarlayıcı ve dirençli bir hastalık olması, patogenezinin çok net anlaşılamamış olması nedeniyle tedavide hala zorluklarla karşılaşmaktadır. Ayrıca tedaviye bağlı gelişen pigmentasyon bozuklukları (hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon) da önemli bir sorun oluşturmaktadır. Melazmada tedavinin amacı; hastalıktan etkilenen alanı azaltmak, kozmetik görünümü düzeltmek, iyileşme zamanını kısaltmak, rekürrensi önlemek ya da şiddetini azaltmak, etkili ve yan etkisi oldukça az, güvenli bir tedavi yöntemi seçmektir (105, 106).

Genelde dermal melazma tedaviye epidermal ve mikst tip melazmaya göre daha dirençlidir. Artan postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski nedeniyle özellikle koyu deri tiplerinin (Fitzpatrick tip 4, 5, 6) tedavisi daha zordur. Ayrıca bu koyu deri tiplerinde daha fazla görülen nüks durumu önemli bir sorundur. Gebelikte, laktasyon döneminde ise tedavi verilmesi önerilmemektedir (107).

Melazma tedavisinde, güneş ışığından korunma, melanosit aktivitesinin inhibe edilmesi, melanin sentezinin inhibisyonu, melanin granüllerinin bozulması ve melaninin uzaklaştırılması gibi temel prensipler öne çıkmaktadır. Bu prensiplerden yola çıkılarak melazmada tedavi seçenekleri birinci, ikinci ve üçüncü basamak olarak 3 grupta sınıflandırılabilir. Birinci basamak tedavi pigment üretim yollarını bloke eden topikal tedaviler, ikinci basamak tedavi kimyasal peelingi, üçüncü basamak tedavi ise lazer ve ışık uygulamalarını içerir (97, 106). Melazma tedavisinde tekli ajan kullanımına kıyasla kombine ve ardışık tedavilerin uygulanması daha etkin bulunmuştur. Sıklıkla tedavide kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (107, 108).

Melazmanın tedaviye dirençli ve tekrarlayıcı yapısı nedeniyle tetikleyici faktörlerden kaçınmak, güneş ışığından fiziksel ve kimyasal yollarla korunmak tedavi süreçlerinin tüm aşamalarında ortak ve öncelikli hedeflerdir.

a) Güneş Işığından Korunma

Güneş ışığı dalga boylarına göre; UV (100-400 nm), görünür ışık (400-780 nm) ve infrared ışın (kızılötesi) (>780 nm) olarak adlandırılan elektromanyetik ışınlardan oluşur. (109) UV ışık spektrumu 3'e ayrılır: UV-C (200-290 nm), UV-B (290-320 nm) ve UV-A (320-400 nm). UV-A ek olarak UV-A1 (340-400 nm), UV-A2 (320-340 nm) olarak 2 alt gruba ayrılır. Dünya yüzeyine ulaşan UV ışınının büyük bir kısmı UV-A ışınlarından oluşur (%95), geri kalan kısmı ise UV-B ışınlarına aittir (%5). UV-C'nin ise %100'ü atmosfer tarafından absorbe edildiğinden yeryüzüne ulaşamaz (110). UV-A ışınları UVB' ye kıyasla, daha uzun dalga boylarına sahip olup camdan geçebilir ve daha derine, papiller dermise kadar penetre olabilir. UV-B ışınları ise daha kısa dalga boylarına sahip olup çoğunlukla atmosferdeki ozon tabakası tarafından filtrelendir. Camdan geçemez (111, 112). UV-A ışınlarının daha çok fotoyaşlanmada, UV-B ışınlarının ise daha çok güneş yanıkları ve cilt kanseri gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (111, 113).

Akut UV maruziyeti, deride inflamatuvar süreçlerin başlaması, melanin pigment üretiminde artış gibi savunma mekanizmalarının sonucu gelişen eritem, ödem, deride kalınlaşma ve bronzlaşma ile ilişkilidir. Devam eden UV maruziyeti, bu sürecin kronikleşmesine yol açarak kuruluk, düzensiz pigmentasyon, kırışıklık, elastozis, telanjiektazi gibi fotoyaşlanma bulgularına zemin hazırlar. Ayrıca kümülatif DNA hasarı ve immünsupresyon sonucu deri karsinogenezi riski artar (113). Bu nedenle, melazmanın hem gelişimini önlemede hem de tedavi sürecindeki etkinliği artırmada UV ışınlarına karşı fiziksel ve kimyasal yollarla korunma büyük önem taşır.

Topikal Güneş Koruyucular

Güneş koruyucular UV ışınlarının deriden absorbe edilmesini, yansımaları veya dağıtılmasını sağlayarak, penetrasyonunu önleyen krem, losyon, jel, sprej formundaki organik veya inorganik ürünlerdir. Topikal güneş koruyucular fiziksel, kimyasal ve kombine filtre içerenler olmak üzere üç gruba ayrılır (114)

Fiziksel (İnorganik) Filtreler

Fiziksel (inorganik) filtreler UV-A, UV-B, görünür ışık ve hatta kızılötesi ışınları, yansıtan, dağıtan, absorbe eden değişik büyüklükte metal oksit partikülleridir. En sık olarak çinko oksit ve titanyum dioksit kullanılmaktadır (115).

Güneşten koruyucuların içinde non-mikronize ve mikronize partiküllü olmak üzere 2 farklı formda bulunurlar.

Non-mikronize partiküller (200-500 nm): UV ışınını yansıtarak ve/veya dağıtarak etki gösterirler. Sistemik olarak emilmemesi, fotostabil olması, irritasyon oluşturmaması, görünür ışığa karşı koruma sağlamaları önemli avantajlarındandır. Ancak bu bileşenlerin etkili olabilmesi için cilde kalın bir tabaka halinde uygulanmaları gerekir ve görünür ışığı yansıttıkları için ciltte opak, beyaz bir görünüm oluştururlar. Bu durum, hem kullanım zorluğuna yol açar hem de kozmetik açıdan kabul edilebilir değildir (116).

Mikronize partiküller (nano-partikül) (10-50 nm): UV ışınını yansıtarak ve/veya absorbe ederek etki gösterirler. Bu form beyaz ve opak görünüm oluşturmadiğundan kozmetik olarak daha avantajlı olsa da görünür ışığa karşı koruma sağlamaz. Partikül çaplarının küçülmesi ile absorpsiyon daha kısa dalga boylarına kayar ve özellikle UV-A koruması azalır (117, 118). Ayrıca nanopartiküllerin sistemik

emilim riski ve UV maruziyeti sonrası metal oksit nanopartiküllerinden reaktif oksijen ürünlerinin gelişimi konularında çelişkiler mevcuttur (119).

Güneş koruyucu kremlerin UV ışınlarının yanı sıra görünür ışığa karşı da koruma sağlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Görünür ışığa karşı koruma sağlanması için de ciltte görünür olması gerekir. Non-mikronize çinko oksit ve titanyum dioksit ciltte beyaz opak görünüm sağlayarak görünür ışıktan korur ama bu durum kozmetik olarak kabul edilebilir değildir. Beyaz ve opak görünümü azaltmak için kullanılan mikronize formların ise görünür ışığa karşı koruyuculuğu yoktur. Bu durumda hem görünür ışığa karşı koruma sağlamak hem de kozmetik kabul edilebilirliğin artırılması için renkli güneş kremleri üretilmiştir. Renkli güneş kremleri, UV filtreleri ile renkli bir bazın kombinasyonundan oluşur. Renk, son ürüne farklı formülasyonlar ve konsantrasyonlarda demir oksitler ve pigmentli titanyum dioksitlerin karıştırılmasıyla elde edilir. Bu pigmentler, görünür ışık filtresi olarak işlev görürken UV filtresi olarak görev yapmazlar (120). Renkli güneş kremleri, melazma hastalarında hem kapatıcı özelliği hem de UV ve görünür ışığa karşı sağladığı koruma nedeniyle önemli bir tercih sebebidir.

Kimyasal (Organik) Filtreler

Organik filtrelerin UV ışını ile karşılaşmasıyla uyarılmış faza geçen elektronlar tekrar temel hale geçerken ışık enerjisi ısı enerjisine dönüşür. Organik güneş koruyucular UV enerjisiyi ısıya dönüştürerek kimyasal enerji dönüştürücüsü olarak hareket etmektedir. Organik filtreler, UV' yi absorbe ederek etkili olur (109). Renksiz ve kozmetik olarak kullanışlıdır. Nemlendirici bir baz içinde UV ışınını absorbe eden 20'den fazla kimyasal madde içerirler (121).

UV-A ve UV-B' ye etki edenler olarak ikiye ayrılırlar. PABA, sinnamatlar (oktinoksat ve sinoksat), salisilatlar (oktilsalisilat, homosalat ve trolamin salisilat), oktokrilen ve ensulizol (fenilbenzimidazol sulfonik asit) başlıca UV-B filtreleri iken benzenfenon (oksibenzon, sulisobenzon, dioksibenzon), meradimat, avobenzon, ekamsul ise UV-A filtreleridir (122).

UV-A ve UV-B filtrelerinin her biri farklı kimyasal yapılar ve özellikler sunar; her birinin avantajları ve dezavantajları bulunsada geniş spektrumlu bir güneş koruması için genellikle bu filtrelerin kombinasyonları tercih edilir.

Kombine Filtreler

Tek bir UV filtresi hem UV-A hem UV-B hem de görünür ışığa karşı yeterli koruma sağlamadığı için yeni güneş koruyucularda birden fazla organik ve inorganik UV filtresi bir arada kullanılır. Bu kombinasyonlar, koruma etkinliğini artırırken kozmetik açıdan daha iyi bir kullanım sağlar.

Topikal Güneş Koruyucuların Etkinlikleri

Topikal güneş koruyucunun etkinliğinin ölçüsü SPF 'dur (sun protection factor)(güneş koruma faktörü). SPF değerleri korunan deri alanında minimal eritem yaratmak için gereken UV dozunun, korunmasız deride eritem yaratmak için gereken doza oranı ile ölçülür. Bu ölçüm, UV-B etkinliğini değerlendirmek için kullanılan in vivo yöntemdir (109). SPF 15 olan bir ürün UV-B radyasyondan %93 oranında korurken SPF 50 ise %98 koruma sağlar. Hiçbir güneş koruyucu %100 koruma sağlayamaz (123).

SPF testlerinde, güneş koruyucu cilde 2 mg/cm² standart dozunda uygulanır. Ürünün uygulama kalınlığı, SPF değerini önemli ölçüde etkiler. Çoğu kullanıcı 0.5-1.3 mg/cm² arasında uygulamanın sonucu olarak ürün etiketinde belirtilen SPF' nin ortalama %20-50'sinde koruyuculuk elde etmektedir. Bu nedenle doğru miktarda uygulanması önemlidir. Pratikte gerekli korumanın sağlanabilmesi için tüm vücuda 35 ml güneş koruyucu krem uygulanması gerekmektedir. Miktarı belirlemek için çay kaşığı kuralı da kullanılabilir. Yüz, saçlı deri ve boyuna 1 çay kaşığı, her bir kola 1 çay kaşığı, gövdeye ve her bir alt ekstremiteye 2 çay kaşığı olmak üzere tüm vücuda 9 çay kaşığı güneş koruyucu ürün kullanılmalıdır (124).

UV-A radyasyonundan koruyuculuğu en etkili biçimde ölçen yöntemle ilgili fikir birliği yoktur. Güneş koruyucuların UV-A koruma etkinliği, in vivo ve in vitro yöntemlerle değerlendirilir. İn vivo yöntemler; hızlı pigment koyulaşması (Immediate pigment darkening-IPD), persistan pigment koyulaşması (persistent pigment darkening-PPD) ve UV-A' dan koruma faktörü (PFA)' dür. İn vivo yöntemler insan denekler üzerinde uygulanır, ancak yüksek maliyet ve etik kaygılar taşır. İn vitro yöntemler ise daha hızlı ve maliyet etkin olup laboratuvar ortamında gerçekleştirilir. En yaygın in vitro yöntemlerden biri olan kritik dalga boyu testi, güneş koruyucunun 370 nm üzerindeki UV-A koruma kapasitesini ölçer ve "geniş spektrumlu" etiketini almasını sağlar. Ayrıca, yıldız derecelendirme sistemi, UV-A/UV-B emilimi oranına (

ürünün UVB'ye karşı koruma düzeyi ile kıyaslandığında, UVA'ya karşı ne kadar koruma sağladığını belirlemek için bir oran) göre koruma düzeyini 1'den 4'e kadar yıldızlarla değerlendirir. Bu skorlamaya göre 1 yıldız düşük, 2 yıldız ortalama, 3 yıldız yüksek, 4 yıldız ise çok yüksek korumayı yansıtır. Avrupa'da in vitro testler yaygınken, Japonya in vivo testleri zorunlu tutar (110).

Melazmada Güneş Işığından Korunma

Hem UV hem de görünür spektrumdan gelen ışığın melazma patogenezinde rol oynadığını kanıtlayan çok sayıda veri mevcuttur. Topikal güneş koruyucularının melazma gelişimini önlemedeki etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Örneğin, Lakhdar ve arkadaşları, SPF 50 ve UV-A koruma faktörü 28 olan güneş koruyucu kullanan 200 hamile kadında yalnızca %2,7'sinde melazma geliştiğini bulmuşlardır (125). Boukari ve arkadaşlarının melazmalı 40 hastada yürüttükleri prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, her iki tedavi grubunun kullandığı güneş kremleri UV'ye karşı aynı filtreleri içeriyordu, ancak bir grup ayrıca görünür ışığa karşı koruma yapan demir oksit filtresi de içeriyordu. Demir oksit içeren güneş kremiyle UV ve görünür ışığa karşı koruma yapılan grupta melazma nüksü daha az olduğu gösterilmiştir (126). Castaneda-Cazares ve arkadaşları da, demir oksit içeren güneş kremiyle tedavi edilen hastaların daha fazla iyileşme gösterdiğini belirlemiştir (127). Ayrıca, Vázquez ve Sánchez'in araştırmasında, güneş kremiyle birlikte %3 HQ kullanımı, melazma tedavisinin etkinliğini artırttığını ifade etmişlerdir (128).

Sonuç olarak, melazmada hastalara verilen tedavilerin yanı sıra geniş spektrumlu topikal güneş koruyucular mutlaka tedaviye eklenmelidir. Mevcut literatüre dayanarak melazmada güneş koruyucu kullanımı ile ilgili öneriler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (129).

Tablo 2.1. Güneş Koruyucu Kullanım Önerileri (129)

Öneri 1: Melazma hastası, UV-A, UV-B ve görünür ışığı kapsayan geniş spektrumlu güneş kremleri (en az 30 SPF ile) kullanılmalıdır.
Öneri 2: İnorganik (fiziksel) güneş kremleri, özellikle demir oksit içerenler olmak üzere, tüm spektrumdan koruma sağladıkları için tercih edilir. Ayrıca kamuflaj etkisi de sunarlar. Ancak, yüksek konsantrasyonlarda inorganik güneş kremleri kozmetik olarak kabul edilebilir olmadığından, kombine güneş kremleri daha uygun bir seçenektir. Daha az görünür bir güneş kremi isteyen hastalara sadece organik güneş kremleri önerilebilir.
Öneri 3: Güneş kremleri bol miktarda (çay kaşığı kuralı) ve gün boyunca tekrarlanarak (2-3 saatte bir) uygulanmalıdır. Evdeyken de güneş kremi kullanımı sürdürülmelidir, çünkü kızılötesi ışık da melazmayı ağırlaştırabilir.
Öneri 4: Güneş kremi seçimi, akne, rozasea veya ciltteki diğer özel ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak yapılabilir.

Hastalara, topikal güneş koruyucuların yanı sıra fiziksel güneşten korunma yöntemlerini de uygulamaları gerektiği anlatılmalıdır:

- Özellikle yaz aylarında öğlen saatlerinde doğrudan güneş ışığına maruziyetten kaçınmak
- Gölge alanlarda kalmak
- UV emilimi yüksek koruyucu kıyafetler giymek
- Yüz ve boyun bölgesi için gölge sağlayan şapka, şemsiye gibi aksesuarlar kullanmak
- Gözleri ve göz çevresini UV ışınlarından korumak için güneş gözlüğü kullanmak
- Yapay bronzlaşmadan kaçınmak
- UV'ye duyarlı kişiler için ev ve araç camlarına UV engelleyici filmler uygulamak, -
- UV kaynağı olan floresan ampulleri kaplamak ve halojen ampulleri LED veya akkor ampullerle değiştirmek vb. yöntemlerin bir arada uygulanması, güneşe bağlı cilt hasarlarını en aza indirmek ve sağlıklı bir cilt için önemlidir (124).

Ayrıca melazma açısından risk taşıyan bireylerde, tekrarlayan travma, hormonal doğum kontrol yöntemleri, fotoduyarlandırıcı özelliği olan ilaç, kozmetik ürünler gibi hiperpigmentasyonu provoke eden tetikleyicilerden de kaçınılmalıdır

b) Topikal Tedavi

Melazma tedavisinde kullanılan topikal tedaviler, melanogenez süreci üzerine etki ederek pigment üretimini azaltmaya dayanır. Melazmada kullanılan topikal tedavilerin etki mekanizmaları Tablo 2.2’de yer almaktadır (108, 130, 131).

Tablo 2.2. Melazma Tedavisinde Kullanılan Topikal Ajanların Etki Mekanizmaları

ETKİ MEKANİZMASI	İLAÇLAR
Tirozinaz inhibisyonu	Hidrokinon, Azeleik asit, Mequinol, Arbutin ve deoksiarbutin, Kojik asit, Rusinol, Resveratrol, Meyan kökü ekstresi (licorice), N-asetil glukozamin, Flavonoidler, Sisteamin
Keratinosit turnoverinin artırılması	Retinoidler
Bakır ile etkileşim	Kojik asit, Askorbik asit, Sisteamin
Melanozom matürasyon inhibisyonu	Arbutin ve deoksiarbutin
Melanozom transferini azaltma	Retinoidler, Soya, Niasinamid, Dioik asit
Plazmin inhibisyonu	Traneksamik asit
Proteaz aktivatör reseptör-2 inhibitörü	Soya
Peroksizom proliferator aktive edici reseptör stimülasyonu	Dioik asit
MSH üretiminin baskılanması	Melatonin, Beta-Karoten
Melanositlerin membran yapısında nekroz	Hidrokinon
Peroksidaz inhibisyonu	Metimazol, Sisteamin
Antiinflamatuvar	Niasinamid, Kortikosteroid, Meyan kökü ekstresi (licorice)
Antioksidan	C vitamin, E vitamin, Glutasyon
Anti hormonal moleküller	Östrojen antagonistleri, Anti-androjenik maddeler

Hidrokinon (HQ)

Hidrokinon (HQ) (1, 4 dihidroksibenzen), melanin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tirozinazı inhibe ederek etkisini gösteren topikal depigmentasyon ajanıdır. Ayrıca melanositlerde deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe ederek melanozomların bozulmasına ve melanositlerin yıkımını da neden olur (108).

HQ ülkemizde % 2 ve % 4'lük konsantrasyonlarda bulunur. HQ'nun etkisi tedavinin yaklaşık 4. haftasından sonra görülmeye başlar ve optimal etki 6 ile 10. haftalarda ortaya çıkar. Bu nedenle tedavi süresi en az ortalama 3 ay olup uzun süreli kullanımda görülebilecek yan etkiler dikkate alınarak bu süre 1 yıla kadar uzatılabilir (23, 26, 132). HQ'a güneş kremi eklenmesinin, tek başına HQ kullanımına kıyasla melazmada daha fazla iyileşmeyle sonuçlandığı bulunmuştur (128). Ayrıca diğer topikal, sistemik ajanlar ve lazer tedavileri ile kombinasyonlarıyla etkisinin artması en önemli avantajıdır (107, 133, 134).

En sık gözlenen yan etkiler; lokal deri irritasyonu, kaşıntı, yanma, batma ve irritan/alerjik kontakt dermatittir. Yüksek konsantrasyonda kronik kullanım eksojen okronozis (deride mavimsi gri renk değişikliği), konfeti benzeri depigmentasyon ve kolloid miliyuma neden olabilir. Kronik HQ kullanımı ile ilişkilendirilen diğer nadir yan etkiler; sklera ve tırnaklarda pigmentasyon artışı, okronozis alanlarında skuamöz hücreli karsinom gelişimi ve kataraktır (106).

HQ gebe ve emziren hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Azeleik Asit

Azeleik asit, tirozinazı yarışmalı bir şekilde inhibe ederek hipopigmentasyon etkisi gösteren fenolik olmayan, pitrosporum ovale kültürlerinden elde edilen bir dikarboksilik asittir. Azeleik asit, nükleik asit sentezini ve bazı mitokondriyal enzimleri inhibe ederek hiperaktif ve anormal melanositler üzerinde anti-proliferatif ve sitotoksik etkiler gösterir. Bu etkilerini hiperaktif ve anormal melanositler üzerinde seçici olarak gösterdiği için HQ'da görülen lökoderma ve eksojen okronoz riski oluşturmaz. Akne tedavisinde de kullanılan bu ajan, aynı seçicilik sayesinde normal pigmentli cilt üzerinde depigmentasyon etkisi yaratmaz, bu da önemli bir avantaj sağlar. Ayrıca hiperpigmentasyonu arttırdığı düşünülen serbest oksijen radikallerinin üretimini de azaltmaktadır (106, 135, 136).

Azeleik asit, krem olarak %15 ile %20 konsantrasyonda mevcuttur. Melazma tedavisinde hipopigmentasyon etkisi tedavinin genellikle ikinci ayında görünmeye başladığından en az 3 ay süreyle kullanılmalıdır. Yeni ve epidermal tip olgularda daha hızlı yanıt alınır (105).

155 hastada yapılan randomize, çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada %20 azeleik asidin %2 HQ'dan daha üstün olduğunu bulunmuştur (137). 329 melazma

hastasında yapılan çift kör bir başka çalışmada %4 HQ, %20 azeleik asit ile karşılaştırılmış. % 20 azeleik asitin etkinliğinin yaklaşık % 4 HQ ile aynı olduğu ancak daha az yan etki oluşturduğu gösterilmiştir (138).

Azeleik asit kullanımı sırasında sıklıkla görülen yan tesirler arasında kaşıntı, yanma-batma hissi, eritem, pitriyaziform skuamlanma izlenmiştir (106).

Azeleik asit gerektiğinde gebelerde kullanılabilecek birkaç topikal ajandan biridir.

Retinoidler

Retinoidlerin etkilerini keratinositlerin hücre döngüsünün arttırarak, keratinositlere melanozom transferini azaltarak ve kombinasyonda kullanılan diğer ajanların deriye penetrasyonunu arttırarak gösterdiği düşünülmektedir (106).

Melazmada en sık kullanılan retinoid tretinoindir. Tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2 transkripsiyonunu inhibe ettiği düşünülür ve UV-B' ye maruz kaldıktan sonra tirozinaz ve TRP-1' in posttranskripsiyonel seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (139, 140).

Randomize kontrollü bir çalışmada melazmalı hastaların birinci yarısına %0,1 tretinoin krem ikinci yarısına ise taşıyıcı krem uygulanmış, 40 hafta sonunda birinci grupta klinik olarak %68 ve ikinci grupta %5 düzelme izlenmiştir. Anlamlı düzelmenin 24. haftadan itibaren başladığı gözlenmiştir. Tedaviden olumlu sonuçlar alınmasına karşın uzun süre kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu etkilemiştir (141).

Topikal retinoidlerin yan etkileri hafif-orta şiddette yanma, batma, pullanma, eritem ve soyulma şeklinde olup genelde sık görülmektedir. Koyu deri tipinde fazla irritasyon ve postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olabilir (106). Klinik olarak bir fayda görmek için gereken daha uzun tedavi süresi ve sık sık irritasyon oluşumu göz önüne alındığında, tretinoin melazmada monoterapi olarak çok yararlı olmayabilir.

Daha az irritasyon riskine sahip sentetik bir retinoid olan adapalen, melazma tedavisi için test edilmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada melazma tedavisinde %0,1 adapalen, %0,05 tretinoin ile karşılaştırılmış ve 14 hafta sonra araştırmacılar, tretinoin ile tedavi edilen grupta MAŞİ skorlarında %37'lik bir azalma izlerken adapalen ile tedavi edilen grupta %41 azalma saptamıştır. Ayrıca, adapalen grubundaki hastalarda daha az yan etki gelişmiş ve ilacı daha iyi tolere etmişlerdir (20). İyileşme

derecesi orta düzeyde olmasına rağmen adapalen, melazmanın uzun süreli tedavisinde kullanım için daha tolere edilebilir bir ajandır (108).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin prostaglandin ve lökotrien gibi mediatörlerin sentezi üzerindeki inhibitör etkileri kısmen melanogenez üzerindeki etkilerini açıklayabilir. Ancak, kortikosteroidlerin monoterapi olarak etkinliği hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Uzun süreli kullanımı gerektiren bu tedavi, akneiform erüpsiyon, telenjektazi, atrofi, hipertrikoz gibi yan etkilere yol açabileceği için melazma tedavisinde monoterapi olarak önerilmez. Bunun yerine topikal kortikosteroidler, sinerjistik etki göstermek ve iritan etkiyi önlemek amacıyla diğer topikal ajanlarla kombine kullanılırlar (135).

Topikal Kombinasyon Tedavisi

%5 HQ, %0.1 tretinoin ve %0.1 deksametazondan oluşan Kligman-Willis formülü, hiperpigmentasyon tedavisi için geliştirilen ilk kombine topikal tedavilerden biridir (143). Bu kombinasyonunun etkinliğinin ardındaki teori, tretinoinin HQ'nun oksidasyonunu önlemesi ve epidermal penetrasyonu iyileştirmesi, topikal steroidin ise diğer iki bileşenden kaynaklanan irritasyonu azaltması ve hücrel metabolizmayı azaltarak melanin sentezini engellemesidir. Böylece daha yüksek doz kullanım gerekliliği olmadan ve daha az irritasyonla etkin tedavi sağlanabileceği ifade edilmiştir. Bu kombinasyon yıllar içerisinde moleküler yapıları ve konsantrasyonları değiştirilerek gün geçtikçe revize edilmiştir. Araştırmalar bu formülasyonda florlu steroidlerin florlu olmayan steroidlerden daha etkili olduğunu göstermiştir (108). Konsantrasyon bakımından Taylor ve ark. (144) yaptığı bir çalışmada, %4 HQ, %0,05 tretinoin ve %0,01 fluosinolon asetat kombinasyonunun en etkili tedavi olarak belirlenmiştir.

Melazmanın kronik ve tekrarlayıcı özelliği, akut tedavi sonrasında elde edilen etkinin devam ettirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Buna yönelik üçlü topikal kombinasyonu kullanarak yapılan idame tedavisinin etkinliğini test eden büyük, çok merkezli, randomize, araştırmacı-kör bir çalışmada: Üçlü topikal kombinasyonu ilk 8 haftalık günlük kullanım periyodundan sonra denekler, 6 ay boyunca haftada iki kez veya 1 ay boyunca haftada üç kez, ardından 1 ay boyunca haftada iki kez ve son ayda haftada 1 kez alacak şekilde (azaltma rejimi olan grup) randomize edilmiş. Haftada iki

kez tedavi edilen grup, azaltma rejimi grubuna göre daha düşük bir nüks oranına sahip olduğu gösterilmiştir (145).

Mequinol

Mequinol (4-hidroksianisol) HQ'nun monometil eteridir ve etki mekanizması HQ'a benzerdir. Genellikle topikal retinoidlerle kombinasyon halinde bulunamaktadır. Kombinasyonu genellikle iyi tolere edilir ancak HQ'da görülen kutanöz yan etkiler bu ajanla da görülebilir (130).

Arbutin ve Deoksiarbutin

Arbutin, yaban mersini başta olmak üzere, kızılılık ve yaban mersini yapraklarında da bulunan bir bileşiktir. Kimyasal olarak, HQ'nun beta-D glukopiranozid türevidir. Arbutin, tirozinaz enzimini ve melanozom olgunlaşmasını inhibe ederek melanin sentezini bloke eder (108). Normal deri mikroflorası ayrıca arbutini hidrolize edebilir; ortaya çıkan hidrolize HQ arbutinden daha güçlü tirozinaz inhibisyonu ve serbest radikal temizleme aktivitesi gösterir. Arbutin'in etkisi doza bağımlıdır ve HQ'dan daha az toksiktir. Sentetik bir türevi olan deoksiarbutin ise daha yüksek etkinlik ve stabiliteye sahiptir. Deoksiarbutinin %3 konsantrasyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda hiperpigmentasyona neden olabileceği bildirilmiştir (106, 135).

Rusinol

Rezorsinolden elde edilen rusinolun (4-n-butilrezorsinol) , hem tirozinazın hem de TRP-1'in aktivitesini inhibe ederek etki gösterdiği bulunmuştur. Melazmada iyileşme sağladığı çalışmalar mevcuttur (106).

Resveratrol

Resveratrol, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir polifenoldür. Resveratrol, melanin sentezini çok sayıda mekanizma ile inhibe ederek diğer hipopigment edici ajanlardan ayrılmaktadır. Direkt bir tirozinaz inhibitörü olmanın yanı sıra, tirozinazın transkripsiyonu ve posttranskripsiyonel işleminde de rol oynayarak dolaylı bir inhibitör olarak da etki gösterir. Ayrıca keratinositleri inflamatuvar süreçlerini düzenleyerek, oksidatif hasardan koruyarak ve bazal membranı onararak etkileyebilir ve keratinositlerin UV hasarını azaltarak, keratinosit aracılı melanositlerin dolaylı uyarılmasını engeller. Bunun yanı sıra, resveratrolün antioksidan aktivitesi melanin oluşumunu engelleyebilir. Resveratrol, tüm bu

mekanizmalar sayesinde melazmanın tedavisinde etkili bir seçenek olarak umut vaat edebilir (146, 147).

Kojik Asit

Aspergillus ve Penicillium türlerinden elde edilen hidrofilik fungal ürün olan kojik asit bakırı şelatlayarak tirozinaz inhibisyonu ile depigmentasyona neden olur. Antioksidan etkisi vardır. HQ veya glikolik asit ile kombinasyonu etkinliğini artırır. Yapılan çalışmalara göre kojik asidin melazma tedavisinde birinci basamakta önerilen topikal tedavilerin yanında adjuvan olarak kullanılması önerilmektedir. Kojik asidin topikal bir duyarlandırıcı olduğu ve kontakt dermatit ile ilişkisi de unutulmamalıdır. (130)

C Vitamini (L-Askorbik Asit)

C vitamini (L-Askorbik asit); melanogenez sırasında kullanılan enzimlerin kofaktörü olan bakırı şelatlayarak ve dopakinonu DOPA'ya indirgeyerek melanin sentezini inhibe eder. Ayrıca, melanogenez tetikleyen serbest radikal üretimini de önler ve ultraviyole (UV-A ve UV-B) ışının emilimini önleyerek foto-koruma etkisi oluşturur. Askorbik asit oldukça kararsızdır, hızla oksitlenir ve monoterapi olarak iyi bir etkinlik gösteremez. (108, 148) Meyan kökü özütü, E vitamini, iyontoforez, mezoterapi ve lazer tedavileri kombine kullanıldığında, tek başına kullanılmasına göre etkinliği artmaktadır (130).

Yapılan bir araştırmada tedavide HQ kadar etkili bulunmasa da, yan etkilerinin daha az olduğu görülmüştür. Bu nedenle HQ'yu tolere edemeyenlerde alternatif bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (149).

E vitamini (Alfa-tokoferol)

Lipofilik bir antioksidandır. Fotoprotektif etkilere sahip olup, tirozinaz inhibisyonu, hücre içi glutatyon artışı ve melanosit zarlarında lipid peroksidasyonu engelleyerek depigmentasyona katkıda bulunur. Depigmentasyon tedavisinde C vitamini ile kombinasyon halinde kullanılır. Topikal E ve C vitaminleri kombine edildiğinde tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Alerjik veya irritan reaksiyonlar gibi yan etkiler az görülür (130).

Niasinamid

Niasinamid (nikotinamid), melanositlerden keratinositlere melanozom transferini engelleyerek pigmentasyonu azaltıcı etki gösteren anti-inflamatuar, antioksidan ve immünomodülatör özellikleri olan B3 vitamininin biyolojik aktif amid formudur (135, 150). Yapılan araştırmalar, niasinamidin yalnızca pigmentasyonu azaltıcı etkisiyle değil, aynı zamanda minimal yan etki potansiyeli ve solar hasarı azaltmadaki etkileriyle de melazma tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olabileceğini göstermektedir (151).

Topikal Traneksemik Asit (Topikal TXA)

Traneksamik asit, plazminojenin lizin kalıntılarına bağlanıp plazmine dönüşümünü engelleyen bir tür antifibrinolitik ajandır. Plazmin melanojenik ve anjiyojenik (VEGF miktarını artırır) özelliklere sahip olduğundan traneksamik asidin oluşturduğu plazmin inhibisyonu onu melazmanın tedavisi için aday yapar (152).

Traneksemik asitin topikal formülasyonları, %2-5 kremler, solüsyonlar ve intradermal enjeksiyonları (4-100 mg/mL) içerir. Topikal traneksamik asit (TXA) ile melazma tedavisi üzerine yapılan çalışmalar, genelde karışık sonuçlar sunmuştur. %2-5 arası topikal TXA formülasyonları, melazma tedavisinde etkili bulunmuş ancak çoğu çalışma istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Ebrahimi ve arkadaşlarının çalışmasında, %3 TXA' nın, %3 HQ + %0,01 deksametazon ile karşılaştırıldığında daha yüksek iyileşme oranı sunduğu görülmüş, ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, Banihashemi ve arkadaşları %5 lipozomal TXA ile %4 HQ arasında fark bulamamıştır. Atefi ve arkadaşları ise %5 TXA grubunda daha yüksek hasta memnuniyeti rapor etmişler, ancak MAŞİ skorlarında anlamlı bir fark gözlememişlerdir.

Adjuvan tedavi olarak TXA' nın QS-Nd:YAG lazer ve mikroiğneleme ile kombinasyonu incelenmiş ve özellikle kombinasyon tedavilerinin daha iyi sonuçlar verebileceği gösterilmiştir. Mikroiğneleme ve intradermal TXA enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise mikroiğnelemenin daha üstün olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmalarda bulunan veriler birbirleri ile uyumsuz olduğu için topikal olarak TXA' nın tedavide kullanımı tartışmalıdır (153).

Dioik Asit

Dioik asit, etkisini tirozinaz transkripsiyonunu regüle eden nükleer peroksizom proliferatör-aktive edici reseptöre (PPAR) agonist olarak bağlanarak hücrel melanin sentezini ve melanozom transferini inhibe ederek gösteren cilt beyazlatıcı etkisi olan dikarbosilik asit yapısında bir moleküldür. Dioik asitin HQ kadar etkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yan etki olarak en fazla pruritus ve akneiform erüpsiyon gözlenmiştir (106).

Melatonin

Melatonin epifiz bezi tarafından salgılanır ve α -MSH reseptörlerini inhibe ederek melanogenezi baskılar. Aynı zamanda süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimleri uyaran güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri temizler ve melanin sentezini azaltır.

Yapılan bir çalışmada farklı gruplara ayrı ayrı uygulanan oral ve topikal melatonininden sonra hastalarda MAŞİ skorunda farklı düzeylerde anlamlı azalma görülmüş. Bu çalışma, melatoninin melazma tedavisinde potansiyel bir alternatif seçenek olabileceğini ortaya koymuştur (154).

Glutatyon

Glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinin oluşturduğu tripeptid yapıda insan vücudundaki hücrelerin ürettiği en güçlü endojen antioksidanlardandır. Yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında melazma hastalarında plazma glutatyon seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Glutatyon tirozinazı inhibe eder. Ayrıca melanogenezi eumelaninden feomelanine kaydırır. Oral, topikal ve intravenöz glutatyonun melazma tedavisinde etkinliği gösterilmiş olup, oral ve topikal formlar iyi tolere edilirken, Intravenöz (IV) glutatyon Stevens-Johnson sendromu ve anafilaksi riski taşıdığı için dikkatli değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (130, 154)

Metimazol

Metimazol, oral formda anti-tiroid bir ilaçtır. Topikal kullanımda tiroid bezini etkilemeden, melanin sentezindeki oksidatif reaksiyonlarda görev alan peroksidaz enzimini inhibe ederek melanin üretimini azaltır. HQ'a dirençli iki melazma hastasında %5 metimazol krem günde bir kez uygulanmış ve 8 hafta sonunda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca, ultraviyole kaynaklı eritemi azaltarak depigmentasyon etkisine güneşten koruyucu bir katkı sağladığı gösterilmiştir. Sitotoksik veya

mutajenik etkilerle ilişkilendirilmemesi, iyi tolere edilmesi ve oto-oksidasyona uğramaması, topikal metimazolu melazma tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek haline getirmektedir (155).

Alternatif Diğer Tedaviler

Melazma tedavisinde antioksidan özelliklere sahip bazı doğal bileşenler etkili olabilmektedir. Üzüm çekirdeğinden elde edilen prosiyanidin, A, C ve E vitaminleri ile gallik asit (yeşil çay yapraklarından), ellagik asit (yeşil çay, çilek, okaliptüs vb.) ve aloesin (aloe ağacından) gibi flavonoid bileşiklerin çoğu, cilt beyazlatma ve hiperpigmentasyon tedavisinde öne çıkmaktadır. Ayrıca soya, meyan kökü, dut özü (morus alba) yağı, polifenolik flavonoid olan silymarin, orkide özü ve kahve üzümü gibi doğal ekstraktlar da melazma tedavisinde olumlu etkiler göstermektedir (130, 135).

Topikal metformin, metimazol, çinko sülfat, sisteamin, linkomisin-linoleik asit kombinasyonu, pigment düzeltici serum (traneksamik asit, tetrapeptitler, plankton özütleri, niasinamid, feniletil, resorsinol, undesilenol ve fenilalanin içerir.), malassezin, östrojen antagonistleri, anti-androjenik maddeler (flutamid) gibi birçok yeni molekülün melazma tedavisinde umut verici olduğu çalışmalar ile desteklenmektedir (131, 154, 156, 157)

c) Kimyasal Peeling

Kimyasal peeling, stratum korneumun deskuamasyonu yoluyla melanin pigmentinin deriden uzaklaştırılması ve deri remodelinginin sağlanması amacıyla, kimyasal bir maddenin cilde uygulanmasıyla gerçekleştirilen bir tedavi yöntemidir. Bu uygulama, bir dizi kimyasal reaksiyon aracılığıyla deride iyileşme süreci başlatır. Bu süreç sonrasında deri kalitesi yüksek oranda arttığı için kimyasal peeling sık kullanılan kozmetik işlemlerden biridir (108).

Kimyasal peelingler geleneksel olarak etki derinliklerine göre süperfisyal, orta ve derin olarak sınıflandırılır:

1-Süperfisyal peeling: Bazal membranı etkilemeden epidermise etki eder. Epidermin bazal katmanlarından keratinosit yenilenmesini uyarır ve üst dermiste, yeni kollajen (tip I ve IV) ve elastik lifleri sentezleyen fibroblastları aktive ederek

neokollajenezi uyaran inflamasyon oluştururlar. Süperfisyal peeling yapan aktif maddeler:

-Alfa hidroksi asitler (AHA): Meyvelerden üretilmiş organik asitlerdir. Glikolik asit, laktik asit, mandelik asit, malik asit, sitrik asit, tartarik asit gibi daha yüksek moleküler ağırlığa sahip asitlerdir.

-Beta hidroksi asitler (BHA): Salisilik asit

-Jessner solüsyonu

-Trikloroasetik asit (TCA) (%10-35)

-Tretinoin

2- Orta peeling: Epidermisi ve papiller dermisin tamamını etkiler ve üst retiküler dermise nüfuz edebilir. Bu durumda, cilt yenilenmesi (yeni epidermis katmanları, kollajen ve elastik liflerin sentezi) foliküler epitel hücrelerinden meydana gelir. Orta peeling yapan aktif maddeler:

-TCA (%35-50)

-Pirüvik asit (%40-70)

3- Derin peeling: Epidermisi ortadan kaldırır ve orta retiküler dermise nüfuz eder. Bu peelinglerin çoğu klinik olarak frosting olarak gözlemlenen protein koagülasyonuna neden olur. Bu durumlarda, foliküler epitel hücrelerinden; epidermal rejenerasyon, kollajen ve elastin sentezi peeling yapıldıktan sonra yıllarca devam eder. Derin peeling yapan aktif maddeler:

-TCA (>%50)

-Fenol (%88)

Kimyasal peeling uygulamalarının ortak yan etkileri, erken ve geç dönem olarak iki aşamada değerlendirilebilir. Erken dönemde, genellikle eritem, ödem, kaşıntı, ciltte irritasyon, yanma hissi ve ağrı gibi semptomlar görülebilir. Geç dönemde ise daha uzun vadeli etkiler ortaya çıkabilir; bunlar arasında hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, demarkasyon hattı, veziküller, büller, krutlar, milyum, akneiform erüpsiyon ve herpetik ya da bakteriyel enfeksiyonlar yer alabilir. Orta ve derin derinlikte uygulanan peelinglerde ise atrofik skar, kardiyak aritmi (fenol kullanımıyla), larenks ödemi ve toksik şok sendromu gibi yan etkiler de görülebilir (158).

Ayrıca koyu ten rengine sahip kişilerde kimyasal peeling tedavi uygulamasında postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskinin daha yüksek olduğu göz önünde

bulundurulmalıdır (159). Melazma tiplerinden ise epidermal tip melazma kimyasal peelinglerden fayda görürken, dermal tip melazma bu tedavilere neredeyse hiç yanıt vermez (160). Bu sebeplerle, kimyasal peeling işlemi yapılacak hastaları uygun seçmek büyük önem taşımaktadır.

Glikolik Asit (GA)

AHA grubunda sınıflandırılan glikolik asit (GA), düşük konsantrasyonlarda korneosit kohezyonunu azaltarak ölü hücrelerin dökülmesine ve bazal hücre tabakasında yeni hücre büyümesinin uyarılmasına yol açarken yüksek konsantrasyonlarda epidermolizise neden olur. AHA'lar içerisinde, en küçük moleküler yapıya sahip olması nedeniyle epidermise en iyi penetre olan bileşiktir. GA, süperfisyal bir peeling ajanı olmasına rağmen düşük moleküler ağırlığı, yüksek biyoyararlanımı, kolayca nötralize edilmesi, iyi penetrasyon özelliği ve post-peel komplikasyonları çok az olması sebebiyle en çok tercih edilen alfa hidroksiasittir. Genellikle %30-70 GA solüsyonu olarak kullanılır (158, 161).

Yapılan çalışmalar, glikolik asidin postinflamatuvar hipo-hiperpigmentasyon ve alerjik reaksiyon riskleri göz önünde bulundurularak, hem tek başına hem diğer tedaviler ile kombinasyonunun melazmada iyileşme sağladığını göstermiştir. (162, 163, 164)

Laktik Asit

AHA grubunda sınıflandırılan laktik asit, keratinosit kohezyonunu azaltarak, epidermal incelme sağlar. Tirozinaz enzimini inhibe eder. %92 konsantrasyonda laktik asit içeren peeling ile yapılan çalışmada MAŞİ skorunda anlamlı düşüş saptanmış ve hiçbir yan etki bildirilmemiştir. (108, 158)

Mandelik Asit

AHA grubunda sınıflandırılan mandelik asit, acı bademden elde edilir. Büyük bir moleküldür ve cilde yavaş penetre olur. (104)Anti-inflamatuvar etkisi sayesinde diğer peelinglere göre daha az eritem oluşturduğu ve diğer tedavilerle sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (161).

Salisilik Asit

BHA grubunda sınıflandırılan salisik asit, çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde birçok kullanım alanına sahiptir. Lipofilik yapısı sayesinde hem daha iyi bir keratolitik etkiye sahiptir hem de pilosebace ünite için yüksek bir afinite göstermesini

sağlar. Ayrıca anti-inflamatuar özelliğinden dolayı genellikle deride peeling ajanlarının kullanımını takip eden postinflamatuar hiperpigmentasyonun engellenmesinde de faydası vardır. (158)

Yapılan çalışmalarda salisilik asit, tek başına kullanıldığında melazma tedavisinde sınırlı bir etki gösterirken, kombine kullanımlarındaki etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (165, 166)

Jessner Solüsyonu

Jessner solüsyonu bir AHA olan laktik asit, BHA olan salisilik asit ve fenol türevi olan rezorsinolün karışımıdır. %95 etanol içinde % 14 rezorsinol, % 14 salisilik asit ve % 14 laktik asitten oluşur. Rezorsinol ile oluşabilen alerjik reaksiyon ve hiperpigmentasyondan kaçınmak için, klasik Jessner çözeltisi yerine, içinde rezorsinol olmaksızın %95 etanol içinde %17 laktik asit, %17 salisilik asit ve %8 sitrik asit içeren modifiye Jessner solüsyonunun da kullanımı giderek artmaktadır (167). Çok yüzeysel bir soyulma oluşturduğu ve istemeden derin bir soyulma oluşturma riski olmadığından ince ve hassas derili kişilerde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (168).

%15 TCA ile modifiye Jessner kombinasyonu, yalnızca %15 TCA uygulaması ile karşılaştırılmış ve kombinasyon peelingin daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (169).

Trikloroasetik Asit (TCA)

TCA, asetik asidin üç hidrojen iyonunun klorlanmasıyla elde edilen bir bileşiktir. Etkisini, konsantrasyona bağlı olarak dermal ve epidermal proteinlerin koagülasyonu yoluyla gerçekleştirir ve reepitelizasyonu, dermal remodelingi, kozmetik iyileşmeyi indükler. TCA, % 10-35 süperfisyal, % 35-50 orta derinlikte, % 50 ve üzeri derin kimyasal peeling işlemi için kullanılmaktadır. TCA'nın etki derinliği, başta uygulanan katman sayısı olmak üzere; deri tipi, prepeel hazırlığı, konsantrasyon, uygulama süresi, basınç, etkiyi artıran bileşenlerin (örneğin kroton yağı, Jessner solüsyonu) kullanımına bağlı olarak değişir (158).

Yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli uygulama ile derin dermal hasara neden olduğundan postinflamatuar hiperpigmentasyon ve skar riski taşır (170).

TCA nötralize edilmeye gerek duymaz. Çünkü bu ajanın neden olduğu geri dönüşümsüz protein koagülasyonu, penetrasyonu sınırlar ve sistemik absorpsiyonu engeller. TCA'nın ciltteki penetrasyonunun göstergesi frosting (buzlanma veya

beyazlaşma) etkisidir. Yukarıda da belirtildiği gibi TCA ile elde edilen sonuçlar, alfa-hidroksi asitlerden farklı olarak uygulanan katman sayısına bağlıdır. Katman sayısı arttıkça soyulma derinliği ve frosting yoğunluğu artar. Bu nedenle %15'lik bir TCA'nın birden fazla katmanı, %35'lik TCA'nın tek katmanının etkisiyle benzer sonuçlar verebilir (171).

Azzam ve ark. (172) 45 hasta ile yaptıkları çalışmada, %20 TCA, Jessner ve %2'lik HQ ile kojik asitten oluşan karışımın topikal uygulamasının etkinliği karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda MAŞİ skorları gerilemiş TCA grubunda diğer iki gruba göre daha büyük oranda azalma saptanmış ancak TCA ile Jessner grubu arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Pirüvik Asit

Pirüvik asit (%40-70), alfa-ketoasit yapısında olan ve keratolitik, antimikrobiyal, sebostatik etkileri nedeniyle kullanılan bir karboksiklik asittir. Pirüvik asit, küçük molekül yapısı ile derin penetrasyona izin verdiğinden potansiyel bir asit olarak kabul edilir ve orta derinlikte peeling etkisi oluşturur. Yayılan buharları irritasyona neden olabilir (173).

Fenol

Fenol, derin etkili bir kimyasal peeling ajanıdır ve dermise hızla perkütan absorpsiyon ile yüksek penetrasyon sağlar. Genellikle Baker-Gordon formülü kullanılarak uygulanır. Bu formül, 3 ml %88 fenol, 2 ml distile su, 8 damla septisol ve 3 damla kroton yağı içerir. Kroton yağı, fenolün derin penetrasyonunu artıran bileşendir. Ancak fenol peeling işlemi oldukça ağrılıdır ve kardiyak aritmiler, böbrek ve karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle, işlem ameliyathane ortamında, sedasyon altında ve yaşamsal belirtilerin sürekli izlenmesi ile gerçekleştirilmelidir (158).

d) Sistemik Tedaviler

Son yıllarda, melazmanın tedavisinde sistemik yaklaşımlar potansiyel bir seçenek olarak öne çıkmıştır. Önerilen oral tedaviler arasında traneksemik asit, polypodium leucotomos ekstraktı (PLE), karotenoidler prosiyanidin, melatonin ve glutatyon yer almaktadır (153).

Traneksemik Asit (TXA)

TXA plazminojen molekülündeki lizin bağlanma bölgelerini geri dönüşümlü olarak bloke ederek plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayan plazminojen aktivatörünü inhibe eden antifibrinolitik bir ajandır. TXA, melazmada çeşitli mekanizmalarla etkili olur. UV ışınlarına bağlı plazmin aktivitesini inhibe ederek keratinositlerde plazminojen bağlanmasını engeller, prostaglandin üretimini azaltır ve melanogenezi baskılar. α -MSH seviyesini düşürür, tirozin ile yapısal benzerliği sayesinde tirozinaz enzimini rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Ayrıca melazma lezyonlarında artan anjiogenezin sorumlusu olabilecek VEGF ve ET-1 düzeylerini azaltır. Keratinosit büyümesi, farklılaşması ve göçünü baskılayarak melanositlerin aktivasyonunu sınırlar ve hiperpigmentasyonun önüne geçer (174).

Yapılan çalışmalarda, melazma tedavisinde 500-1500 mg aralığında değişen dozlarla farklı tedavi şemaları uygulanmış ve anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır; ancak tedavi kesildikten sonra nüks gözlenmiştir.

TXA'nın, HQ, üçlü kombinasyon krem, IPL, IPL ve QS-Nd:YAG lazer kombinasyonları gibi rutin tedavilere adjuvan olarak eklenmesi durumunda, MAŞİ skorundaki azalma, TXA kullanılan gruplarda daha yüksek bulunmuştur (153).

Kim ve ark. (175) tarafından yakın zamanda gerçekleştirilen bir meta-analizde, TXA'nın melazma tedavisindeki farklı formları karşılaştırılmıştır. Çalışmada, oral TXA'nın en yüksek etkinliği gösterdiği, bunu intradermal enjeksiyonun ve topikal kremin izlediği bildirilmiştir.

En yaygın görülen yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, oligomenore, baş ağrısı ve miyaljiler yer almaktadır. Nadir görülen yan etkiler arasında ise anafilaksi, akut renal kortikal nekroz, abdominal distansiyon, görme bozuklukları ve derin ven trombozu bulunmaktadır. Derin ven trombozu riski nedeniyle, tedavi öncesinde hastaların tromboembolik hastalık risk faktörleri açısından titizlikle değerlendirilmesi gereklidir (153, 174).

Polypodium Leucomotos Ekstraktı (PLE)

Polypodium leucotomos ekstraktı (PLE), ultraviyole ışınlarına karşı fotokoruyucu ve immünoprotektif etkiler gösteren, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip tropikal eğrelti otu yapraklarından elde edilen doğal bir ekstrattır (176). Melazma hastalarıyla yapılan çalışmalarda oral PLE'nin tek

başına sistemik kullanımının tedavide anlamlı bir fark oluşturmadığı oluşturmadığı, ancak diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanımının tedavi etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (177, 178).

Karoteneidler

Karotenoidler, antiinflamatuvar, antioksidan ve fotokoruyucu özelliklere sahip doğal pigmentlerdir. Domates gibi karotenoid açısından zengin besinler, insan diyetinde önemli bir yer tutar. Yüksek dozda alındığında ciltte birikerek ultraviyole radyasyonunu emer ve UV kaynaklı reaktif oksijen türlerini nötralize eder. Ayrıca, hem UV-A hem de UV-B aralığında absorpsiyon yeteneğine sahip olup melanin oluşumunu baskılar. Melazmalı 44 hasta, 800 mg karotenoid veya plasebo alan iki gruba ayrılmış ve her iki gruba topikal depigmente krem uygulanmıştır. 12 hafta sonunda aktif tedavi grubunda daha belirgin pigmentasyon azalması görölse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yan etkiler genellikle minimal olup, yüksek dozlarda cilt rengine geçici değişiklikler görülebilir (179).

Piknogenol-Prosiyanidin

Fransız deniz çamı Pinus pinaster'in kabuğundan elde edilen antioksidan ve antiinflamatuvar etkili prosiyanidinleri içeren standart bir özüttür. Nitrik oksit sentaz ve antitirozinaz aktivitesini indükler ve melanin biyosentezini inhibe eder. İn vitro'da, E ve C vitaminlerinden daha güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Ayrıca, UV-B'nin neden olduğu cilt eritemini azaltır. Çalışmalar, melazmada 2-4 ay boyunca günlük 75-150 mg bölünmüş dozda uygulanan Piknogenol'ün klinik iyileşme sağladığını göstermiştir. Belirgin bir yan etki bildirilmemiştir (156).

Glutasyonun (topikal, oral, IV) ve melatoninin (topikal, oral) melazma tedavisindeki rolü, daha önce topikal tedaviler başlığı altında ele alınmıştır.

e) Lazer ve Işık Bazlı Tedaviler

Lazer ve ışık bazlı tedaviler vasküler doğum lekeleri, telenjektaziler, hipertrikoz, dövme silme, solar lentigolar, lentigo nevüsleri, café-au-lait makülleri ve melazma dahil olmak üzere çok sayıda dermatolojik ve kozmetik durumda kullanılmaktadır (180)

Melazma hastalarında topikal tedavi ve kimyasal peelinglere direnç gösteren melazma hastaları için alternatif bir üçüncü seçenek olarak lazer ve ışık bazlı tedaviler tercih edilebilir. Bu tedaviler kimyasal peelingler gibi melaninin uzaklaştırılmasında rol oynarken melanin sentez mekanizmalarını etkilemez. Etkilerini, melanin pigmentini hedef alarak selektif fototermoliz yoluyla gösterirler (181) Selektif fototermoliz ise belirli bir dalga boyundaki enerjinin, hedef kromoforun (melanin gibi) termal gevşeme süresinden daha kısa sürede iletilmesi halinde, enerjinin esas olarak hedef doku tarafından absorbe edildiğini ve çevre dokulara minimum zarar verdiğini öne sürer. Melanini etkili bir şekilde hedeflemek için 630-1100 nm arasındaki dalga boyları kullanılır (104)

Lazer ve ışık bazlı tedavilere başlamadan önce, hastaya bu yöntemlerin melazmaya bağlı hiperpigmentasyonu hızlı bir şekilde azaltabileceği ancak doğrudan hastalığın tedavisini sağlamadığı açıklanmalıdır. Ayrıca, postinflatuar hiperpigmentasyon ve rekürrens riskinin bulunduğu konusunda bilgilendirme yapılmalıdır (181)

Melazma tedavisinde kullanılan lazer ve ışık tedavileri: İntense Pulse Light (IPL), Q-switched lazerler, nonablatif fraksiyone lazerler, ablatif fraksiyone lazerler, pikosaniye lazerler olmak üzere beş ana kategoriye ayrılabilir.

Intense Pulsed Light (IPL)

Intense Pulsed Light (IPL), 515-1200 nm dalga boyları arasında koheransız ışık üreten xenon-klorid lambalarından kaynaklanan, lazer olmayan bir ışık kaynağıdır. Farklı filtreler aracılığıyla seçici kromoforların (melanin, hemoglobin gibi) hedeflenmesine olanak tanıyarak çeşitli pigmenter bozuklukların tedavisinde kullanılır. IPL'nin lazer tedavisine göre avantajı, farklı dalga boylarının ve fazlarının rastgele dağıldığı koheransız ışık özelliği sayesinde cildin farklı derinliklerine etkili bir şekilde nüfuz ederek epidermal ve dermal melazmayı aynı anda hedefleyebilmesidir. IPL'nin milisaniye düzeyindeki darbe süresi, daha geniş termal difüzyon sağlayarak termal kaynaklı postinflatuar pigmentasyon riskini azaltır. Ayrıca, IPL başlığının geniş spot boyutu, lazerlere kıyasla daha geniş alanların hızlı bir şekilde tedavi edilmesine olanak tanır (181, 106).

Yapılan çalışmalarda IPL tedavisi, topikal tedaviye dirençli melazma hastalarında sınırlı bir iyileşme sağlar. Ancak, topikal tedavilerle kombinasyonu hem

tedavi etkinliğini artırmakta hem de nüks oranını azaltmaktadır. IPL, tüm pigmentleri hedef alması nedeniyle normal cilt dokusuna zarar verme riski taşıdığından, Fitzpatrick 1-3 cilt tipine sahip hastalarda tercih edilmelidir. Ayrıca, epidermal melazması olan hastalar, mikst veya dermal melazması olanlara kıyasla IPL tedavisine daha olumlu yanıt verebilir. (181)

Q-Switched Lazer

Q-switched lazerler, çok kısa atım sürelerine sahip yüksek yoğunluklu lazer ışınları üretir. Bir lazer darbesinin hızı, bir IPL darbesinin yaklaşık bir milyon katıdır.

Melanin hedeflemesi yapan Q-switched lazerler, ruby (694 nm), alexandrite (755 nm) ve neodimiyum katkılı itriyum alüminyum granat (Nd:YAG; 532 nm veya 1064 nm) gibi çeşitli dalga boylarında bulunur.

Son zamanlarda yeni bir Q-switched lazer kullanım çeşidi olan düşük fluens (akımlı) Q-switched (LFQS) lazer melazma tedavisi için kullanılmaktadır. Geleneksel lazerlere kıyasla daha düşük fluens değerleri kullanan LFQS, epidermisi koruyarak 1064 nm dalga boyu ile dermise derinlemesine nüfuz eder ve bu özellik, geleneksel Q-switched lazerlere göre daha az fototermolitik hasara yol açar .

Topikal, sistemik ve diğer lazer tedavileriyle kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar alındığına dair yayınlar mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre tedavi etkinliği iyi olmasına rağmen, rekürrens belirgin şekilde yüksektir. LFQS ve Nd:YAG lazer, başlangıçta olumlu sonuçlar sunsa da kısa etkili olmaları, birden fazla seans gerektirmeleri ve yüksek nüks oranları nedeniyle sınırlı bulunmuştur. (180, 181)

Fraksiyonel Resurfacing Lazerler

Ablatif Olmayan Fraksiyonel Resurfacing Lazerler (NAFL)

NAFL cihazları, su içeren dokuları hedef alarak dermiste koagülasyon hasarı oluşturan sütunlar meydana getirir. Tedavi sırasında stratum korneum bütünlüğü korunur ve görünür yara oluşmaz. Uygulama sonrası en sık gözlenen etkiler eritem ve ödemdir. Tedavide kullanılan başlıca NAFL dalga boyları 1440 nm, 1540 nm, 1550 nm ve 1927 nm'dir

Genel olarak, NAFL tedavisi, özellikle tedavi öncesi ve sonrası topikal tedavilerle desteklendiğinde, IPL ve Q-switched lazer tedavilerine kıyasla daha uzun süreli ve kalıcı sonuçlar sağlayabilir. NAFL tedavisinde nüksler genellikle 3 ila 6 ay

arasında görülürken, IPL ve Q-switched lazer tedavilerinde bu sürenin yaklaşık 3 ay olduğu belirtilmektedir.

NAFL'nin önemli bir avantajı, IPL ve Q-switched lazerlerin yalnızca Fitzpatrick cilt tipleri 1-3 arasında etkili olmasına karşın, Fitzpatrick cilt tipleri 3-4 aralığındaki daha geniş bir hasta grubunda güvenle uygulanabilmesidir (180, 181)

Ablatif Fraksiyonel Resurfacing Lazerler (AFL)

Melazma tedavisinde, CO₂ lazerler ve Erbium:YAG lazerler gibi ablatif fraksiyonel resurfacing (yenileme) lazerleri (AFL) de kullanılmıştır.

CO₂ lazer, cilt hücrelerindeki su tarafından güçlü bir şekilde emilen 10.600 nm dalga boyunda ışık üretir. Bu dalga boyunun deriye nüfuz derinliği, melanin ve hemoglobin miktarından bağımsız olup tamamen su içeriğine bağlıdır. Fraksiyonel CO₂ lazer teknolojisi, mikroskobik hasar alanları oluşturarak epidermal hasarı en aza indirir, yan etki ve pigmentasyon riskini düşürür, iyileşme sürecini hızlandırır. Ayrıca, melanin içeren epidermal nekrotik dokunun yüzeye taşınmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, fraksiyonel olmayan CO₂ lazer uygulamaları, daha yüksek postinflamatuar hiperpigmentasyon riski taşır.

Er: YAG lazer enerjisinin (2940 nm) su tarafından deriden emilimi, karbon dioksit lazerinden 10 kat daha etkili olup minimal termal hasarın olduğu daha yüzeysel doku ablasyonuna izin verir. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışma, etkinliği konusunda yeterince güçlü kanıt sunmamaktadır (180, 181).

Pikosaniye Lazerler

Lazer teknolojisindeki ilerlemeler, fototermal hasar yerine fotoakustik hasar oluşturmayı hedefleyen ve böylece post-inflamatuar hiperpigmentasyon riskini en aza indirmeyi amaçlayan pikosaniye lazerlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde pikosaniye lazerler, 532 nm, 755 nm ve 1064 nm dalga boylarında kullanılabilmektedir. Ancak, melazmalı hastalar üzerindeki etkileriyle ilgili bugüne kadar sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (180, 181).

Diğer Lazer ve Işık Bazlı Tedaviler

Melazmanın vasküler bileşenini hedef alarak çalıştığı düşünülen pulse dye lazer (PDL; 585 nm) ve iki farklı dalga boyundaki ışığı birlikte veya ayrı ayrı yayabilen bakır bromid (CuBr; 511-578 nm) lazerleri de mevcuttur. Bu lazerle yapılan sınırlı

alışamalara göre, melazmalı hastalar için bir tedavi olarak vasklariteyi hedeflemek önemli bir fayda göstermemiştir (181).

Radyofrekans cihazları, doku ile temas ettiğinde kolajen üretimini uyaran ısı enerjisi oluşturan bir elektrik akımı yaratır. Ayrıca, RF teknolojisi pigmentten bağımsızdır; bu nedenle, tüm deri tiplerindeki hastalarda kullanımı güvenli ve hiperpigmentasyon riski düşüktür. Fraksiyonel RF ise epidermal hasarı en aza indirerek melazmada fraksiyonel transepidermal melanin eliminasyonunu sağlayan umut verici bir teknolojidir (181)

f) Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Trombositten zengin plazma olarak bilinen PRP, kişinin kendi kanından santrifüj yöntemiyle elde edilen ve trombosit yoğunluğu normal plazmaya kıyasla daha yüksek olan otolog bir biyolojik üründür. Trombositlerin α -granüllerinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforman büyüme faktörü beta (TGF- β 1 ve 2), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik olarak aktif moleküller aracılığıyla doku yenilenmesi, yara iyileşmesi ve hücresel onarım süreçlerini desteklemek amacıyla kullanılır.

Yapılan çalışmalara göre PRP'nin melazma tedavisinde tek başına veya kombine tedavilerde etkili bir seçenek olduğunu ve nüks oranını azaltma potansiyeli taşıdığını desteklemektedir. Ancak, uzun vadeli etkinliği ve en ideal kombinasyonları belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (182, 183).

g) Mezoterapi

Mezoterapi, farmasötik bileşiklerin (vitaminler, mineraller, amino asitler, ilaçlar vb.) intradermal veya subkutan mikroenjeksiyonu ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Traneksamik asit, C vitamini ve glutatyon ile yapılan mezoterapi, melazma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Yeterli alışma bulunmamakla birlikte, melazmada kombine tedavilerde veya monoterapi olarak uygulanabileceği dşnlmektedir (184).

h) Mikroğneleme

Mikroğneleme, cilt üzerinde küçük iğnelerle mikrokanallar açarak tedavi edilen bölgedeki hücresel yenilenmeyi uyaran bir tekniktir. Bu işlem, epidermisi geçerek dermise ulaşır çeşitli iyileşme faktörlerinin salınımını tetikler. Bu faktörler, neovaskülarizasyonu, hücresel metabolizmayı, kollajen üretimini ve elastin oluşumunu teşvik ederek cilt yenilenmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda, mikroğnelerin ciltte doğru derinliğe inebilmesi ve en iyi sonuçların elde edilmesi için 1,5 mm'lik iğnelerin tercih edildiği, böylece aşırı cilt hasarına yol açmadan dermal onarımın etkili bir şekilde tetiklendiği gösterilmiştir. Mikroğneleme monoterapi dışında ayrıca ilaçların ve biyoaktif maddelerin transdermal emilimi destekleyerek tedavi etkinliğini artırmak amacıyla da kullanılabildiği ifade edilmiştir (185).

i) Dermabrazyon

Dermabrazyon, bir mikromotor ve dönen bir elmas prob kullanılarak, cildin yüzeysel mekanik aşındırılması işlemidir. Yapılan sınırlı çalışmalara göre dermabrazyon, melazma tedavisinde etkili olabilen bir yöntemdir ancak komplikasyon riski (hiperpigmentasyon, skar oluşumu, enfeksiyon vb.) ve invaziv doğası nedeniyle yalnızca uygun hastalarda ve deneyimli dermatologlar tarafından uygulanmalıdır. Daha az invaziv ve yan etkisi daha düşük tedavi seçenekleri genellikle ilk tercih olarak değerlendirilir. Dermabrazyonun seçilmesi durumunda, hasta eğitimi, işlem sonrası bakım ve güneşten korunma önlemleri tedavinin başarısı için kritik öneme sahiptir (186).

j) Kombinasyon tedavileri

Melazma tedavisinde çeşitli yöntemler bulunmakla birlikte, yüksek başarı oranı sağlayan ve rekürrens riskini azaltan kesin bir tedavi modalitesi henüz geliştirilememiştir. Son yıllarda, daha yüksek etkinlik sağladığı için kombine tedaviler monoterapiye kıyasla daha sık tercih edilmektedir. Bu kombinasyonlar; topikal ajanlar, sistemik ajanlar, kimyasal peeling ajanları ile lazer ve ışık bazlı tedavi ajanlarının farklı birliktelikleri şeklinde uygulanmakta olup, tedavi algoritmasında net bir standardizasyon bulunmamaktadır.

2.2 Kardiyovasküler Hastalıklar

2.2.1 Tanım

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) büyük bir kısmını aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (AKVH) oluşturmaktadır. AKVH ise aterosklerotik süreçlerin neden olduğu arteriyel daralma ve tıkanmalarla karakterize; koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalıklarını içeren, kalp ve damar sistemini etkileyen bir hastalık grubudur (187). (AKVH, KVH' nin çoğunluğunu oluşturduğundan, sonraki bölümlerde genel olarak KVH ifadesi kullanılacaktır.)

2.2.2 Epidemiyoloji

KVH, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında tüm dünyada önde gelen mortalite sebebidir (188). Küresel ölçekte 2019 yılında erkekler arasında 9,6 milyon, kadınlar arasında ise 8,9 milyon olmak üzere toplamda yaklaşık 18,6 milyon ölümün kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olduğu öngörülmekte olup, bu ölümler tüm ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır (189). Benzer şekilde Türkiye'de de KVH önde gelen mortalite sebebidir. 2022 Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye'de kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve 2022 yılında meydana gelen ölümlerin %35,4'ünden sorumlu olduğu belirtilmektedir (190).

2.2.3 Patogenez

Dünya genelinde morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların altında yatan temel patolojiyi ateroskleroz oluşturmaktadır.

a) Ateroskleroz

Ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren başlayıp yaşla birlikte ilerleyen; orta ve büyük çaplı arterlerin duvarlarında lipoproteinlerin, immün sistem hücrelerinin ve ekstraselüler matriks materyallerinin oksidatif modifikasyonu ile karakterize edilen fibroproliferatif, kronik inflamatuvar bir vasküler hastalıktır. (191, 192).

Ateroskleroz, başlangıçta yalnızca lipit birikimiyle ilişkili bir hastalık olarak değerlendirilse de günümüzde, immün sistemlerin patogenezde önemli bir rol oynadığı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (193, 194). Hayat boyu devam eden

bu süreç çeşitli aşamalardan oluşur. İlk aşamada, okside plazma lipitleri ve diğer klasik risk faktörleri endotelial disfonksiyonun gelişmesine ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Aktive endotel hücreleri, çeşitli kemokinler salgılayarak ve hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak monositlerin adezyonunu ve migrasyonunu kolaylaştırır. İntima tabakasına göç eden monositler makrofajlara dönüşerek yüzeylerinde daha fazla kalıp tanıma reseptörleri eksprese ederler. Bu reseptörler aracılığı ile modifiye low-density lipoproteinler (LDL) makrofajlar tarafından fagosit edilerek lipit yüklü köpük hücrelerinin oluşmasına yol açar. Köpük hücrelerinin apoptozu ve/veya nekrozu sonucunda lipit içeriği arter duvarına birikir ve yağlı bir tabaka meydana getirir. Düz kas hücreleri inflamatuvar sürece yanıt olarak media tabakasından intima'ya göç eder, proliferer olur ve ekstraselüler matriks proteinleri salgılayarak damar duvarındaki lipit birikiminin çevresinde fibröz bir kapsül oluştururlar. İnflamasyonun sürmesiyle birlikte, ekstraselüler matriks proteinazların artan salgısı bu stabil plak yapısının destabilizasyonuna ve rüptürüne yol açar. Rüptüre olan plaklar, trombosit agregasyonu, koagülasyon ve trombus oluşumunu tetikler. Damar lümeninde farklı derecelerde darlıklara sebep olan bu trombuslar, hastalığa bağlı klinik komplikasyonların başlıca nedenleri arasında yer alır (195).

Bazı İnflamatuvar Mediatörlerin Ateroskleroz Patogenezindeki Rolü

Sistemik inflamasyon süreci ve süreç sonunda oluşan inflamatuvar mediatörler ateroskleroz patogenezindeki tüm basamaklarda etkilidirler (196). Bu mediatörler genel olarak pro-aterojenik veya anti-aterojenik olarak iki grupta incelenebilirler. Deneysel ve klinik çalışmalar doğrultusunda, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- α , IFN- γ ve PGF2- α 'nın ateroskleroz gelişimini uyararak pro-aterojenik özellik gösterdiği; IL-5, IL-10, IL-13, IL-33, IL-35 ve TGF- β 'nin ise ateroskleroz gelişimini inhibe ederek anti-aterojenik özellik gösterdiği belirtilmiştir (197, 198).

IL-18: IL-1 ailesinin üyesi olan IL-18 pro-aterojenik bir sitokin olup aterosklerotik plaklarda yüksek düzeyde eksprese edilir. ApoE $-/-$ farelerde IL-18 uygulaması ateroskleroza hızlandırırken, endojen inhibitörü IL-18 bağlayıcı proteinin aşırı ekspresyonu hastalığı baskılar. Bu etkilerin IFN- γ aracılığıyla gerçekleştiği, IFN- γ eksikliği olan ApoE $-/-$ farelerde IL-18'in ateroskleroz üzerindeki etkilerinin ortadan kalkmasıyla gösterilmiştir. (199, 200)

IL-33: IL-1 ailesinin üyesi olan IL-33 anti-aterojenik bir sitokin olup IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini artırır, IFN- γ 'yı baskılayarak koruyucu yanıtı uyarır ve ateroskleroz gelişimini baskılar. Fare modellerinde çözünür IL-33 reseptörünün (ST2L) uygulanması ateroskleroza güçlü bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (201). Dahası IL-33'ün, okside LDL alımının ve köpük hücre oluşumunun güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (202).

TNF- α : CD4⁺ T hücreleri tarafından üretilen pro-aterojenik bir sitokindir. Aterosklerotik plaklardaki lokal olarak ve serumda sistemik olarak ölçülen TNF- α miktarındaki artış ateroskleroz progresyonuyla ilişkili bulunmuştur (203). TNF- α -/- farelerin aortik sinusundaki plak çapının kontrol grubuna göre anlamlı azalması TNF- α stimülasyonu yokluğunda ICAM-1 ve VCAM-1 adezyon moleküllerinin ve monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) ekspresyonundaki azalma ile açıklanmıştır (204). Klinik çalışmalarda ise romatoid artrit hastalarında tedavi amaçlı kullanılan TNF- α inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gözlemlenmiştir (205).

PGF2- α : Araşidonik asitten COX enzimi aracılığıyla sentezlenen ve etkilerini FP reseptörleri (FP A ve FP B) üzerinden gösteren pro-aterojenik bir mediatördür. Endojen primer PGF2- α enzimatik olarak hızla parçalanır, periferik dolaşımda yarı ömrü 1 dakikadan azdır ve nispeten kararlı metaboliti 15-keto-dihidro-PGF2- α 'ya dönüşür. Etkilerini FP reseptörleri aracılığıyla renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek ve düz kas hücrelerinde arter daralmasını teşvik ederek gösterir; bu süreç kan basıncını artırır ve aterosklerozun ilerlemesine yol açar (198). PGF2- α pro-aterojenik özelliği yapılan başka çalışmalarla da desteklenmiştir. Yaşlı erkeklerde plazma PGF2- α seviyesinin karotis intima-media kalınlığıyla pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (206). Ayrıca, COX-1 genindeki bir polimorfizmin PGF2- α seviyelerini azaltarak kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bulunmuştur (207).

IL-17: TH17 başta olmak üzere çeşitli immun hücreler tarafından üretilen IL-17 bazı çalışmalarda anti-aterojenik özellik gösterdiği ifade edilse de çoğu çalışmada pro-aterojenik etkileri üzerinde durulmuştur. Apoe -/- farelerinde IL-17 veya IL-17 reseptörünün (IL-17R) genetik ablasyonunun aort intimasında monosit ve nötrofil infiltrasyonunu azaltarak ateroskleroz gelişimini engellediği gösterilmiştir (208). Apoe -/- farelerde IL-17A'nın nötralizasyonunun, VCAM-1 adezyon molekülü ekspresyonunu, immün hücrelerin aort duvarına infiltrasyonunu ve proinflamatuvar

sitokinler ile kemokinlerin salgılanmasını azalttığı; bu süreçlerin toplamda ateroskleroza baskıladığı belirtilmiştir (209). Başka bir çalışmada rekombinant IL-17A uygulamasının aterosklerotik plakların oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (210).

2.2.4 Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri

KVH, ölüm oranlarının yüksekliği nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olup risk faktörlerinin belirlenmesi ve yönetimi büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda KVH için risk faktörlerini belirlemek üzere çeşitli klavuzlar geliştirilmeye başlanmıştır. Tüm dünyada bu klavuzlar içerisinde en çok kabul göreni American College of Cardiology ve Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından da onaylanan, National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi klavuzu olan Adult Treatment Panel III (ATP III) klavuzudur. Bu klavuza göre koroner arter hastalığı risk faktörleri Tablo 2.3 gösterilmiştir (211)

Tablo 2.3. NCEP ATP III Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (211)

LİPİD RİSK FAKTÖRLERİ	
Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), TG (Trigliserid)	
NON-LİPİD RİSK FAKTÖRLERİ	
Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri -Hipertansiyon -Sigara -Diyabet Mellitus (DM) -Fazla kiloluk ve Obezite -Fiziksel inaktivite -Atorejenik diyet -Trombojenik / Hemostatik durum	Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri -Yaş -Erkek Cinsiyet -Aile öyküsü
Bağımsız Risk Faktörleri	
-Yaş (Erkeklerde ≥ 45 , Kadınlarda ≥ 55) -Aile öyküsü -Sigara -Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı) -HDL < 40 -LDL ≥ 130	
Not 1: DM varlığı koroner arter hastalığı risk eş değeri olarak değerlendirilmektedir. Not 2: HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörünün çıkarılmasına neden olur. Çünkü HDL yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır.	

Türk Kardiyoloji Derneği'nin de bu klavuzlar ışığında ve ulusal çalışmalar rehberliğinde 2002 yılında koroner kalp hastalığı korunma klavuzunu yayınlamıştır. (212) Bu klavuzda görülen risk faktörleri ise Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (212)

Risk Faktörleri
Yaş (Erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menapoz)
Aile Öyküsü (Birinci derece akrabada erkekte 55, kadında 65 yaş altında koroner arter hastalığı öyküsü olması)
Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ veya antihipertansif alıyor olması)
Sigara
Hiperkolesterolemi (Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130)
HDL < 40 mg/dl
DM (Diyabetin bir risk faktörü olmanın yanı sıra koroner arter hastalık varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

Gittikçe artan oranda görülen kardiyovasküler hastalıkların erkenden teşhis edilebilmesi amacıyla, yapılan çalışmalarda KVH için yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Serum C-reaktif protein (CRP) seviyesi, homosistein seviyesi, hiperkoagülasyon göstergeleri (plazminojen aktivatörü inhibitör 1, doku-plazminojen aktivatörü, fibrinojen, d-dimer), lipoprotein-a seviyesi, bilgisayarlı tomografi ile saptanan koroner arter kalsiyum skoru, manyetik rezonans görüntüleme ile aterosklerotik plak analizi, doppler ultrasonografi ile karotis intima tabakası kalınlığı gibi faktörler yeni risk faktörlerindendir (213, 214, 215). Ancak bu etkenler risk kategorisi belirlemede kullanılmamakta olup hekime tedavi esnasında yol gösterici olabilmektedir (212).

2.2.5 Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümünün KVH Riskini

Öngörmedeki Rolü

Arter duvarları, dıştan içe doğru adventisya, media ve intima tabakalarından oluşur. Adventisya katmanı, elastik ve kollajen liflerden zengin bir yapıya sahip olup dış etmenlere daha duyarlı olduğundan yapısı değişkenlik gösterebilir. Media katmanı, düz kas hücreleri, elastik lifler, kollajen liflerinden oluşur ve daha sıkı, düzenli bir

yapıdadır. İntima katmanı ise endotel hücrelerinin tek sıra halinde dizildiği, ince ve hassas bir yapıya sahip olup aterosklerozun geliştiği kısımdır (216, 217).

İntima-media kalınlığı, tam olarak intima-media bileşkesini yani endotel hücrelerini, düz kas hücrelerini, bağ dokuyu ve plak oluşturacak lipid miktarını ve yoğunluğunu tanımlamaktadır (218).

İntima-media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüş ve sonrasında bu ölçümlerde elde edilen değerin cerrahi olarak çıkartılan aortadaki intima media kalınlığı ölçümlerine çok yakın olduğu gösterilmiştir (219). Karotis arterinin boyutunun fazla olması, cilde uzaklığının az olması, daha stabil olabildiği için ölçümünün kolay olması nedeniyle sonraki yıllarda intima-media kalınlığı ölçümünde karotis arterleri kullanılmaya başlanmıştır (220).

B-mod ultrason ile hızlı, ucuz ve noninvazif olarak ölçülebilen karotis intima media kalınlığı (KİMK) günümüzde subklinik aterosklerozun tespit edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. KİMK ölçülürken intima ve media katmanları ayırt edilememektedir (221). Bu sebepten arter duvarının lümen-intima arayüzünden media-adventisya arayüzüne kadar olan mesafe ölçülmektedir (222).

KİMK ölçümün standartlaştırmak için yayımlanan bir Amerikan Ekokardiyografi Derneği protokolü bulunmaktadır. Ölçüm işlemi için 7 MHz veya daha yüksek frekansa sahip lineer bir prob kullanılması, hasta sırt üstü uzanmışken boynunun öbür yana 20°civarında döndürülmesi ve ölçümün arteria karotis kommunisin 1 cm' lik dış arka kesiminden yapılması ideal olarak tanımlanmıştır (223).

KİMK ölçümü; yaşa, cinse, coğrafi farklılıklara, bölgesel kalıtsal varyasyonlara göre değiştiğinden dünyada standardize edilmiş bir gruplandırma sınırı yoktur. 2018'de yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği hipertansiyon kılavuzuna göre yüksek tansiyona sahip bireylerde hedef organ hasarı için 0,9 mm'den büyük değerlerin risk teşkil ettiğine değinilmiştir. Başka çalışmalarda ise genel nüfusta ortalama KİMK değerinin 0,4-1 mm arasında yer aldığı ve her sene 0,01-0,03 mm artış gösterdiği belirtilmiştir (224).

KİMK'in ateroskleroz ile olan ilişkisini tespit etmek için geniş çapta yapılan çalışmalar literatürde yer almaktadır. Örneğin, eskiden koroner arter hastalığı bulunmayan 45-64 arasında yaşa sahip olan 15792 olgu 6 veya 9 sene süresinde takibe alınmıştır. Çalışma sonucunda, KİMK ile koroner arter hastalığının ilişkisinin

bulunduğu gözlemlenmiştir. KİMK ayrıca yaş, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyon ve LDL kolesterol değerleri ile ilişkili çıkmıştır (225). Lorenz ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan ve 8 büyük toplum bazlı çalışmayı inceleyen meta analizde, KİMK'deki her 0,1 mm'lik artışın gelecekteki MI riskini %10-15, inme riskini ise %13-18 oranında artırdığı bildirilmiştir (226).

Dermatolojide bir çok hastalıkta subklinik ateroskleroza tespit etmek ve kardiyovasküler riski öngörmek için KİMK yaygın olarak kullanılmıştır. Psöriyazis vulgaris, hidradenitis suppurativa, liken planus, behçet hastalığı KİMK kullanılarak kardiyovasküler riski araştırılan hastalıklardan bazılarıdır (227-230).

2.3 Melazma ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Birçok cilt hastalığı (psöriyazis vulgaris, hidradenitis suppurativa, kutanöz lupus eritematozus, atopik dermatit, akne vulgaris, akne rozasea, seboreik dermatit, vitiligo vb.) ile kardiyovasküler hastalık riski arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki, cilt hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkların ortak patofizyolojik temelleri, benzer risk faktörleri, kronik inflamatuvar süreçlerin varlığı, genetik yatkınlık ve çevresel etkiler gibi birçok ortak bağımlılık üzerinden şekillenmektedir. Özellikle kronik inflamatuvar süreçlerin etkisiyle psöriyazis vulgaris, sistemik lupus eritematozus gibi bazı cilt hastalıklarının kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı kanıtlanmıştır. Bu durum, kronik sistemik inflamasyon sonucunda salınan inflamatuvar sitokinler ve mediyatörlerin, ateroskleroz patogenezinde rol oynayan hücreleri güçlü bir şekilde aktive etmesiyle açıklanmaktadır (11, 12). Ateroskleroz ise kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel patolojik süreç olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda bu cilt hastalıklarına benzer şekilde melazma patogenezinde de inflamatuvar sürecin rolü üzerinde durulmaktadır. Çalışmalar inflamatuvar sitokin ve mediatörler ile cilt pigmentasyonu arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. İnterlökinler ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin, insan epidermal melanositlerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle ederek melanogenezi düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca bu mediyatörlerin, melanogeneze ilişkili gen ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak uyarabileceği ya da inhibe edebileceği ifade edilmiştir (3, 4). Lokal düzeyde yapılan çalışmalarda, kronik inflamatuvar sürecin

melazmanın patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürölmüştür (5, 6). Ancak sistemik düzeydeki etkilerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu durum, melazmanın yalnızca deriye sınırlı lokalize bir hastalık mı yoksa sistemik bulgu ve sonuçlara yol açabilecek bir hastalık mı olduğu sorusunu gündeme getirmiştir.

Şu ana kadar melazmanın ve KVVH riski ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmadığından, yukarıda bahsedilen araştırmalar ışığında bu ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlamadan önce Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kurulum aşamasında olup faaliyete geçmemesinden dolayı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın izniyle (EK-1) Malatya İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Maltaya İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16/10/2024 tarih ve 2024/140 sayılı kararı ile çalışmamız için onay alınmıştır (EK-2).

3.1. Çalışma grubunun oluşturulması

Çalışma 01.11.2024-01.06.2024 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'nde yapılmıştır. Çalışmaya klinik olarak melazma tanısı almış 43 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile uyumlu, kronik inflamatuvar özellikte deri hastalığı olmayan, ek kronik sistemik hastalığı olmayan, melazma dışı tanılar almış (verruka vulgaris, tinea pedis vb.) 47 gönüllü birey dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Hasta grubunda;

- Yaş ≥ 18 , ≤ 50 ,
- Kadın cinsiyet,
- Klinik olarak melazma tanısı alan,
- Tüm dışlama kriterlerini sağlayan,
- Çalışmada verilerinin kullanılmasına onay veren kişiler

Kontrol grubunda;

- Yaş ≥ 18 , ≤ 50
- Kadın cinsiyet
- Melazması veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı bulunmayan
- Tüm dışlama kriterlerini sağlayan,
- Çalışmada verilerinin kullanılmasına onay veren kişiler dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Hem hasta grubunda hem kontrol grubunda:

- Yaş <18, >50,
- Erkek cinsiyet,
- Gebelik ve/veya laktasyon döneminde olan,
- Herhangi bir kronik inflamatuvar deri hastalığı olan (akne vulgaris, psöriyazis vulgaris vb.),
- Kronik sistemik hastalık öyküsü olan (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, crohn, ülseratif kolit, otoimmün ve otoinflamatuvar hastalık, malignite vb.),
- Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi olan ilaç kullananlar (antihipertansif, antihiperlipidemik, antidiyabetik, antikoagülan), herhangi bir sebeple anti-inflamatuvar tedavi altında olan,
- Son 3 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon ve cerrahi operasyon geçirme öyküsü olan,
- Son 3 ay içerisinde melazma için tedavi alan,
- Çalışmaya katılmaya engel olacak herhangi bir zihinsel veya fiziksel kısıtlaması olan kişiler dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma yöntemi

Çalışmamız, prospektif ve tek merkezli olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilecek bireylere, poliklinik kontrolleri sırasında çalışma hakkında bilgilendirme yapılarak “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” (EK-3) imzalatılmıştır. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’ne ve iyi klinik ile laboratuvar uygulamaları kurallarına uyulmuştur.

Araştırmaya katılan gönüllülerin adı, soyadı, yaşı, mesleği, medeni durumu, melazma açısından aile öyküsü, kardiyovasküler hastalık aile öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, deri tipi, lezyon süresi ve başlangıç lokalizasyonu, güneş maruziyet süresi, güneş koruyucu ve BB krem kullanım öyküsü, gebelik ve menopoiz öyküsü, oral kontraseptif ve RİA (Rahim içi araç) kullanım öyküsü, daha önce melazma için aldığı tedaviler, MAŞİ ve mMAŞİ skoru, laboratuvar bulguları ve doppler ultrasonografi sonuçları veri toplama aracı olarak kullanılan "Olgu Rapor Formu" (EK-4)' na kaydedilmiştir.

3.2.1. Anamnez ve fizik muayene

Çalışmaya alınan tüm gönüllülerin detaylı tıbbi öyküsü alınmıştır.

Hem hasta hem de kontrol grubundaki gönüllülerin deri tipleri, Fitzpatrick sınıflandırmasına göre belirlenmiş ve 1 ile 6 arasında skorlanmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. 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

Hasta grubundaki gönüllülerde, melazma lezyonları klinik tutulum paternlerine göre sentrofasiyal, malar, mandibular ve ekstrapasiyal olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın şiddeti, deri tutulum alanı yüzdesi, tutulan bölgeler, koyuluk ve homojenlik derecesinin puanlanmasıyla hesaplanan MAŞİ (Şekil 2.3.) ve deri tutulum alanı yüzdesi ile koyuluk derecesinin puanlanmasıyla hesaplanan mMAŞİ (Şekil 2.4.) ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu gönüllülerde Wood lambası ile yapılan muayenede, melaninin deride yerleşme seviyesine göre epidermal, dermal ve miks tip olarak sınıflandırılmıştır. Hem melazma hasta hem kontrol grubunda gönüllülerin kilo ölçümü maksimum 180 kg kapasiteli baskül kullanılarak, boy ölçümü santimetre birimli stadiyometre ile ayakkabısız olarak dik pozisyonda iken yapılmıştır. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre olarak karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Kan basıncı ölçümü dijital tansiyon aleti ile en az 10 dakika dinlenmiş olarak, oturur pozisyonda ölçülmüştür.

3.2.2. Laboratuvar incelemeleri Örneklerin toplanması, saklanması ve çalışılması

Hasta ve kontrol gruplarından, ölçümler için en az sekiz saatlik açlık olmasına dikkat edilerek periferik venöz kan örnekleri, analiz amaçlarına uygun olarak jel separatörlü biyokimya tüplerine ve EDTA' lı hemogram tüplerine alınmıştır. Örnekler, alım işleminin ardından oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek pıhtılaşması sağlandıktan sonra, 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrası ayrılan serum örnekleri mikro hacimli Eppendorf tüplerine aktarılmıştır.

Açlık glukozu, total kolesterol, HDL-C, LDL-C, trigliserit, CRP, sedimentasyon ve tam kan sayımı analizleri, örneklerin alındığı gün gecikmeden Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α ve PGF2- α ise biyokimyasal analiz yapılana kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

a) IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α ve PGF2- α Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Tayini

Hasta ve kontrol grupları için belirtilen testlerin serum düzeyleri, ticari ELISA kitleri kullanılarak belirlendi.

Tablo 3.2. ELISA Yönteminde Kullanılan Kitlerin Üretici Firma ve Katalog Bilgileri

Test	Üretici Firma	Katalog Numarası
Human IL-17	BT LAB	E0142Hu
Human IL-18	BT LAB	E0147Hu
Human IL-33	BT LAB	E0044Hu
Human TNF- α	BT LAB	E0082Hu
Human PGF2- α	BT LAB	E0973Hu

Tablo 3.3. Kullanılan Kitlerin Duyarlılık, Ölçüm Aralıkları ve CV'si

Test	Duyarlılık	Ölçüm Aralığı	CV
Human IL-17 (ng/L)	1,06	2-600	<%8
Human IL-18 (ng/L)	0,2	0,5-100	<%8
Human IL-33 (ng/L)	5,36	10-2000	<%8
Human TNF- α (ng/L)	1,52	3-900	<%8
Human PGF2- α (ng/L)	5,01	10-3000	<%8

b) IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α ve PGF2- α Çalışma prosedürü

-Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.

-Standart kuyucuklarına 50 μ L standart eklendi. Standart solüsyonu biyotinli antikor içerdiğinden standart kuyucuklarına IL-17 antikoruna eklenmedi.

-Örnek kuyucuklarına 40 μ L serum ve ardından 10 μ L IL-17 antikoruna eklendi.

-Ardından örnek kuyucukları ve standart kuyucuklara 50 μ L streptavidin-HRP eklendi. Kör kuyucuğuna biyotinli antikor veya streptavidin-HRP eklenmedi. Plaka, koruyucu ile kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

-Her kuyucuğa 300 μ L yıkama solüsyonu eklenerek 1-2 dk bekletildi. Kuyucuklardaki sıvı dökülüp yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı. Plaka, emici kâğıt ile kurulandı.

-Her kuyucuğa 50 μ L substrat A ve ardından 50 μ L substrat B eklendi. Kuyucukların rengi maviye dönmeye başladı. Plaka, koruyucu ile kapatılarak 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.

-Her kuyucuğa 50 μ L Stop solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya dönüştü.

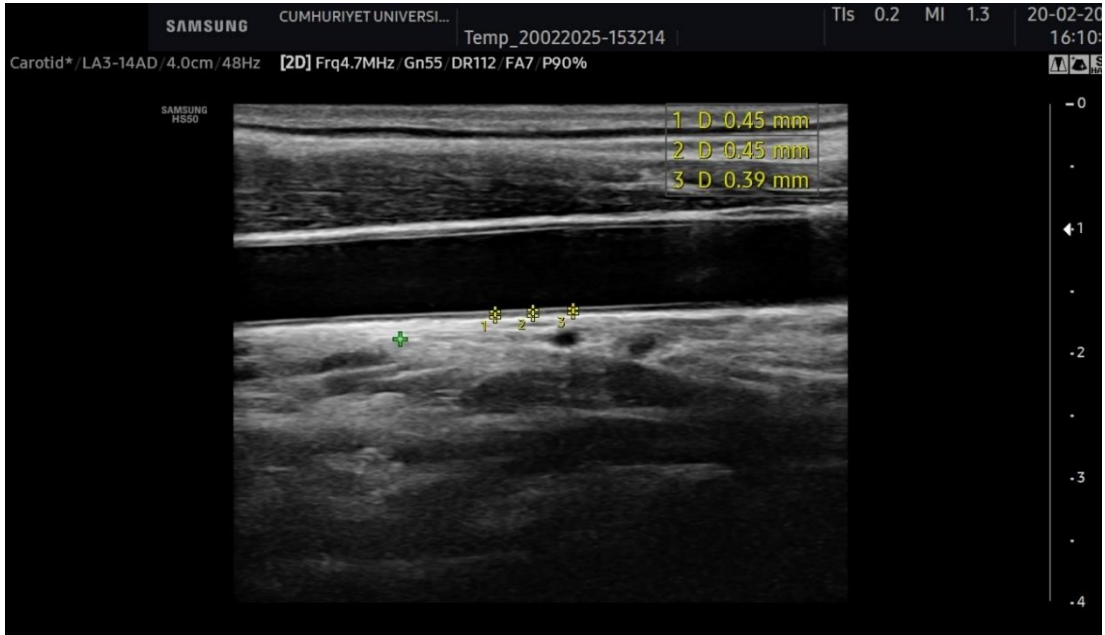
-Ardından plaka okuyucuyu (Multiskan FC, Thermo Scientific) ile 450 nanometrede ölçüm yapıldı.

-Ölçülen absorbanslar X-ekseninde ve standart konsantrasyonları Y-ekseninde olacak şekilde noktalardan geçen uygun kalibrasyon eğrisi denklemi oluşturuldu ve IL-17 konsantrasyonları belirlendi.

-Aynı işlemler sırasıyla IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α için de yapıldı.

3.2.3. Karotis intima media kalınlığı ölçümü

Tüm çalışma grubunda KİMK ölçümü yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi cihazı (Samsung HS50, GE Ultrasound, Seul, Kore) 3-14 MHz lineer prob ile yapıldı. Tüm hasta ve kontroller muayene yatağında supin pozisyona getirildi ve bilateral karotis arterleri supraklaviküler düzeyden mandibulaya kadar transvers planda plak varlığı açısından incelendi. Takiben prob 90° çevrilerek longitudinal planda incelemeye devam edildi. Longitudinal planda bifurkasyondan 1 cm proksimaldeki segmentte ana arterin posterior (uzak) duvarında lümen-intima ara yüzeyi ile medya-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arası, cihazda bulunan otomatik ölçüm programı kullanılarak 3 farklı kez ölçüldü ve bu 3 değerın ortalaması KİMK olarak kaydedildi (Şekil 3.1.). Ölçümler her iki karotis arteri için tekrarlandı. Sağ ve sol karotis arterlerin KİMK ortalaması ise ortalama KİMK olarak değerlendirildi. Ölçümlerin kardiyak siklusun geç diyastolik fazında yapılmasına dikkat edildi. Karotis plak varlığı tanımlamasında Mannheim Karotis İntima Media Kalınlığı Konsensus Raporu önerisi kullanıldı. Buna göre, karotis arterde etrafındaki İMK değerinin %50'sinden fazla veya arter lümenini en az 0.5 mm içe doğru daraltan fokal oluşum veya 1.5 mm'den daha kalın İMK değeri karotis plağı olarak kabul edildi ve plak varsa not edildi (260).



Şekil 3.1. Ana Karotis Arter Posterior Duvarında 3 Farklı Noktadan İntima-Media Kalınlığının Hesaplanması (SCÜ Arşivinden)

Tüm değerlendirilmeler hasta ve kontrollerin klinik ve laboratuvar bilgileri açısından kör olan tek bir radyolog tarafından gerçekleştirildi.

3.3. İstatiksel Yöntem

Bu çalışmada α (alfa)= 0.05, β (beta)= 0.10, $1-\beta= 0.90$ alındığında çalışmaya minimum toplam 80 (her grupta minimum 40 birey olacak şekilde) bireyin alınmasına karar verilmiş olup testin gücü $p=0.9046$ olarak bulundu. Çalışmamıza bu koşula uygun toplam 90 birey (hasta grupta 43, kontrol grupta 47 birey) alındı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede histogram, q-q grafiği ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İkili gruplar arası nicel değişkenleri karşılaştırmada Mann Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Üç grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testleri Bonferroni testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare analizi kullanıldı. Hastalık durumunu kestirmede çeşitli tanı testi skorlarının değerlendirilmesi için ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapıldı. Her bir skor değeri için eğri altında kalan alan ve kesim değeri (cut-off) hesaplandı. Her bir skorun tanı testi performansını değerlendirmek için duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değerleri hesaplandı. Nicel değişkenler arasında ilişkiyi değerlendirmek Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısının yorumlanması 0.0-0.2 çok zayıf, 0.2-0.4 zayıf, 0.4-0.6 orta, 0.6-0.8 güçlü, 0.8-1.0 çok güçlü şeklindedir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin analizi IBM SPSS 22.0 programında gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, 43 melazma tanılı hasta ve 47 sağlıklı gönüllüden oluşmak üzere toplam 90 katılımcı ile gerçekleştirildi.

4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Fiziksel Özellikleri

Çalışmaya katılan 90 katılımcının tamamı kadındı. Hasta grubunda yaşların medyan değeri 37 (çeyrekler arası aralık: 32-43), ortalaması 36.95 ± 7.32 iken kontrol grubunda yaşların medyan değeri 34 (çeyrekler arası aralık: 27-44), ortalaması 34.36 ± 9.53 şeklindedir. Yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.1.).

Boy, kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (hepsi için; $p > 0,05$) (Tablo 4.1.).

Meslek dağılımı açısından belirgin farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.002$): Hasta grubunda çalışmayan (ev hanımı, emekli vb.) oranı (%51.2), kontrol grubunda ise çalışan (memur, işçi, serbest meslek vb.) oranı (%68.1) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1.).

Medeni durum evli ve bekar olmak üzere sınıflandırıldı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.1.).

Fitzpatrick deri tipleri açısından incelendiği zaman hasta grubunun %4.7'si ($n=2$) deri tipi 2'ye, %62.8'i ($n=27$) deri tipi 3'e ve %32.6'sında ($n=14$) deri tipi 4'e sahipti. Kontrol grubunun %17'si ($n=8$) deri tipi 2'ye, %53,2'si ($n=25$) deri tipi 3'e, %29,8'i ($n=14$) deri tipi 4'e sahipti. Hasta ve kontrol grubunda deri tipi 1, 5 ve 6 olan birey yoktu. Fitzpatrick deri tipleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.1.).

Melazma aile öyküsü varlığı ile grup değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Hasta grubunun %39,5'i melazma açısından aile öyküsünün mevcut olduğunu, kontrol grubunun %8,5'i melazma açısından aile öyküsü mevcut olduğunu belirtmiştir (Tablo 4.1.).

Gebelik öyküsü varlığı ile grup değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Hasta grubunun %72.1'i gebelik öyküsü olduğunu, kontrol grubunda ise %36.2'si gebelik öyküsü olduğunu ifade etmiştir (Tablo 4.1.).

KVH aile öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, menapoz öyküsü, OKS kullanım öyküsü, RİA kullanım öyküsü, BB krem kullanım öyküsü, güneş maruziyet öyküsü bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (hepsi için; $p > 0,05$) (Tablo 4.1.).

Güneş kremi kullanım alışkanlıklarında gruplar arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Kapalı alan dahil güneş kremi kullanımı hasta grubunda (%9.3) kontrol grubuna (%27.7) göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p=0.026$). Benzer şekilde, güneş kremi yenileme davranışı hasta grubunda (%9.3) kontrol grubuna (%40.4) göre belirgin biçimde daha az bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri Karşılaştırması

Değişkenler	Grup		<i>p</i>
	Hasta (<i>n</i> =43)	Kontrol (<i>n</i> =47)	
Cinsiyet (Kadın)	43(100.0)	47(100.0)	-
Yaş	37(32-43)	34(27-44)	0.157
Boy (cm)	160.30±5.48	162.28±5.46	0.091
Kilo (kg)	67.23±10.81	64.47±11.30	0.240
VKİ (kg/m ²)	26.23±4.39	24.54±4.01	0.060
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	121.05±11.13	116.87±10.44	0.070
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	78,95±8,53	76±7,72	0,088
Medeni durum	Bekar	12(27.9)	17(36.2)
	Evli	31(72.1)	30(63.8)
Meslek	Çalışmayan (ev hanımı, emekli vb.)	22(51.2)	8(17.0)
	Öğrenci	5(11.6)	7(14.9)
	Çalışan (memur, işçi, serbest meslek vb.)	16(37.2)	32(68.1)
Fitzpatrick Deri Tipi	2	2(4.7)	8(17.0)
	3	27(62.8)	25(53.2)
	4	14(32.6)	14(29.8)
Melazma aile öyküsü	Yok	26(60.5)	43(91,5)
	Var	17(39.5)	4(8,5)
KVH aile öyküsü	Yok	29(67.4)	35(74.5)
	Var	14(32.6)	12(25.5)
Sigara öyküsü	Yok	29(67.4)	33(70.2)
	Var	14(32.6)	14(29.8)
Alkol öyküsü	Yok	41(95.3)	44(93.6)
	Var	2(4.7)	3(6.4)
Güneş maruziyet süresi	Az (<2 saat)	32(74.4)	40(85.1)
	Orta (2-5 saat)	10(23.3)	6(12.8)
	Çok (>5 saat)	1(2.3)	1(2.1)
Gebelik öyküsü	Yok	12(27.9)	30(63.8)
	Var	31(72.1)	17(36.2)
Menapoz öyküsü	Yok	40(93.0)	44(93.6)
	Var	3(7.0)	3(6.4)

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri Karşılaştırması (Devam)

OKS kullanım öyküsü	Yok	36(83.7)	43(91.5)	0.340
	Var	7(16.3)	4(8.5)	
Hormonlu RİA kullanım öyküsü	Yok	40(93)	45(95.7)	0.667
	Var	3(7)	2(4.3)	
BB krem kullanım öyküsü	Yok	33(76.7)	37(80.4)	0.868
	Var	10(23.3)	9(19.6)	
Güneş kremi kullanımı	Yok	16(37.2)	10(21.3)	0.152
	Var	27(62.8)	37(78.7)	
Kapalı alan dahil güneş kremi kullanımı	Yok	39(90.7)	34(72.3)	0.026
	Var	4(9.3)	13(27.7)	
Gün içinde güneş kremi yenileme	Yok	39(90.7)	28(59.6)	0.001
	Var	4(9.3)	19(40.4)	

Veriler n(%), ortalama±standart sapma ve medyan(25.çeyrek-75.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.

4.2 Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri

Melazma hastalarının hastalık başlangıç yaşı medyan değeri 30 (çeyrekler arası aralık: 23–37’dir), ortalaması 29.02±8.95, hastaların melazma şikayetlerinin medyan süresi 6 yıl (çeyrekler arası aralık: 2-10 yıl) ortalama süresi 8,16±7.66 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.).

43 melazma hastasından %72,1’i (n=31) gebelik öyküsü bildirmiş ve bu 31 hastanın %54,8’i (n=17) gebeliği melazma için tetikleyici faktör olarak belirtirken, 41,9’u (n=13) bildirmemiştir. Gebeliği tetikleyici faktör olarak belirten 17 hastadan 52,9’u (n=9) 1. gebelikten sonra, %23,5’i (n=4) 2. Gebelikten sonra, %17,6’sı (n=3) 3. Gebelikten sonra ve %5,8’i (n=1) 4.gebelikten sonra melazmanın tetiklendiğini belirtmiştir (Tablo 4.2.).

Korunmasız güneş maruziyeti, 43 melazma hastasından %16,2’si (n=7) tarafından tetikleyici bir faktör olarak belirtilmişken, %83,7’si (n=36) tarafından böyle bir ilişki bildirilmemiştir (Tablo 4.2.).

43 melazma hastasından %16,3’ü (n=7) OKS kullanım öyküsü bildirmiş ve bu 17 hastanın %28,5’i (n=2) OKS’yi melazma için tetikleyici faktör olarak belirtmiştir. 43 melazma hastasından %7’si (n=3) RİA kullanım öyküsü, %7’si (n=3) ise menopoza öyküsü bildirmiştir. Ancak RİA kullanım öyküsü olan hastaların tamamı (n=3) ile menopoza öyküsü olan hastaların tamamı (n=3), bu durumları tetikleyici faktör olarak belirtmemiştir (Tablo 4.2.).

Melazma klinik yerleşim paterni bakımından hastaların %65.1'i (n=28) sentrofasiyal, %23.3'ü (n=10) malar, %9.3'ü (n=4) mandibular, %2.3 (n=1) extrafasiyal tutulum paternine sahiptir (Tablo 4.2).

Hastalık şiddetinin değerlendirildiği skorlarda medyan MAŞİ değeri 6 (çeyrekler arası aralık: 4.4-10.8) ve medyan mMAŞİ değeri 3.6 (çeyrekler arası aralık: 2.4-5.4) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2.).

Tedavi öyküsü incelendiğinde, hastaların %69,8'i (n=30) herhangi bir tedavi almadığını, %18,6'sı (n=8) topikal medikal tedavi aldığını, %7'si (n=3) lazer gibi işlemsel medikal tedavi gördüğünü ve %4,7'si (n=2) hem topikal hem de işlemsel medikal tedavi uygulandığını belirtmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri

		n (%)
Melazma Başlangıç Yaşı (ortanca [25.çeyrek-75.çeyrek])		30(23-37)
Melazma Hastalık Süresi (Yıl) (ortanca [25.çeyrek-75.çeyrek])		6(2-10)
Tetikleyici faktör (Başlatan/Artıran)-Gebelik	Var	17(54,8)
	Yok	13(41,9)
	Total	31(100)
Gebelik tetikledi ise kaçınıcı gebelikten sonra tetiklendi	1.gebelik	9(52.9)
	2.gebelik	4(23.5)
	3. gebelik	3(17.6)
	>4.gebelik	1(5.8)
	Total	17(100)
Tetikleyici Faktör (Başlatan/Artıran) - Korunmasız Güneş Maruziyeti	Var	7(16.2)
	Yok	36(83.7)
	Total	43(100)
Tetikleyici Faktör (Başlatan/Artıran) - Oral Kontraseptif Kullanımı	Var	2(28,5)
	Yok	5(71,42)
	Total	7(100)
Tetikleyici Faktör (Başlatan/Artıran) – RIA, menapoz	Var	0(0)
	Yok	6(100)
	Total	6(100)
Melazma klinik yerleşim paterni	Sentrofasiyal	28(65.1)
	Malar	10(23.3)
	Mandibular	4(9.3)

Tablo 4.2 Hasta Grubunun Klinik Olarak Tanımlayıcı Özellikleri (Devam)

	Extrafasial	1(2.3)
Melazma wood bakısına göre yerleşim paterni	Epidermal	21(48.8)
	Dermal	7(16.3)
	Mikst	15(34.9)
Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi (MAŞİ)		6(4.4-10.8)
Modifiye Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi (mMAŞİ)		3.6(2.4-5.4)
Melazma için alınan tedavi	Yok	30(69.8)
	Medikal tedavi-topikal	8(18.6)
	Medikal tedavi-Lazer ve diğer)	3(7.0)
	Kombine medikal tedavi	2(4.7)

Veriler n(%) ve medyan(25.çeyrek-75.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.

4.3 Hasta ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması

KİMK incelendiğinde, sağ KİMK (medyan: 0.5, çeyrekler arası uzaklık: 0.5-0.6), sol KİMK (medyan: 0.6, çeyrekler arası uzaklık: 0.5-0.6) ve ortalama KİMK (medyan: 0.55, çeyrekler arası uzaklık: 0.5-0.65) değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna (sağ KİMK medyan: 0.4, sol KİMK medyan: 0.5, ortalama KİMK medyan: 0.45) göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin hiçbirinde karotis arter plağına rastlanmamıştır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup		p
	Hasta (n=43)	Kontrol (n=47)	
Sağ KİMK (mm)	0.5(0.5-0.6)	0.4(0.4-0.5)	<0.001
Sol KİMK (mm)	0.6(0.5-0.6)	0.5(0.4-0.5)	<0.001
Ortalma KİMK (mm)	0.6(0.5-0.7)	0.5(0.4-0.5)	<0.001
Karotis arter plağı	-	-	-

4.4 Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α ve Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Nötrofil sayıları hasta grubunda (medyan: 3.98, çeyrekler arası uzaklık: 3.37-5.07) kontrol grubuna (medyan: 3.4, çeyrekler arası uzaklık: 2.71-4.48) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0.009$). Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) hasta grubunda (medyan: 607.9, çeyrekler arası uzaklık: 446.9-782.2) kontrol grubuna (medyan: 505.7, çeyrekler arası uzaklık: 374.3-604.9) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.006$). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hasta grubunda (medyan: 2.02, çeyrekler arası uzaklık: 1.55-2.85) kontrol grubuna (medyan: 1.69, çeyrekler arası uzaklık: 1.34-2.24) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.014$) (Tablo 4.4.).

Sitokin düzeyleri değerlendirildiğinde, hasta grubunda IL33 (medyan: 390, çeyrekler arası uzaklık: 198-640), IL18 (medyan: 21.17, çeyrekler arası uzaklık: 16.38-37.92), IL17 (medyan: 104.7, çeyrekler arası uzaklık: 88.1-158.8), PGF2- α (medyan: 427, çeyrekler arası uzaklık: 280-825) ve TNF- α (medyan: 117.4, çeyrekler arası uzaklık: 84.6-221.4) düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.015$, $p=0.006$, $p=0.002$, $p=0.003$) (Tablo 4.4.).

Diğer hematolojik parametreler, sedimentasyon, CRP, açlık kan şekeri ve lipid parametreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α ve Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup		p
	Hasta (n=43)	Kontrol (n=47)	
Nötrofil (10 ⁹ /L)	3.98(3.37-5.07)	3.4(2.71-4.48)	0.009
Lenfosit (10 ⁹ /L)	2.08±0.56	2.10±0.61	0.880
Platelet (10 ⁹ /L)	301.67±67.32	287.40±61.75	0.297
Mpv (fL)	10.39±1.25	10.53±1.34	0.607
Nötrofil lenfosit oranı (NLR)	2.02(1.55-2.85)	1.69(1.34-2.24)	0.014
Platelet/lenfosit oranı (PLR)	138.36(111.06-184.97)	132.35(109.95-186.36)	0.445
Sistemik immün inflamatuvar indeks (SII)	607.9(446.9-782.2)	505.7(374.3-604.9)	0.006
Sedimentasyon (mm/saat)	8(5-14)	7(5-9)	0.153
CRP (mg/L)	1.40(0.69-2.76)	1.94(0.56-3.60)	0.750
Açlık kan şekeri (mg/dL)	91.28±9.79	89.70±9.79	0.447
Kolesterol (mg/dL)	168.91±33.90	172.70±27.37	0.559
HDL (mg/dL)	55.26±11.97	59.64±12.42	0.092
LDL (mg/dL)	102.37±23.78	106.62±21.01	0.371
Trigliserid (mg/dL)	104.98±38.07	98.85±35.57	0.432
IL33 (ng/L)	390(198-640)	808(381-1204)	<0.001
IL18 (ng/L)	21.17(16.38-37.92)	42.23(19.49-64.36)	0.015
IL17 (ng/L)	104.7(88.1-158.8)	233.5(95.6-384.3)	0.006
PGF2- α (ng/L)	427(280-825)	951(458-1594)	0.002
TNF- α (ng/L)	117.4(84.6-221.4)	239.3(120.5-455.5)	0.003

4.5 Hastalık durumunu kestirmede çeşitli ölçümlerin tanı testi performans ölçüleri

Melazma hastalığının tanısında çeşitli inflamatuvar belirteçler ve sitokinlerin tanısal değerini incelemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirilmiştir. SII, NLR, PLR, IL33, IL18, IL17, PGF2- α ve TNF- α tanısal performansları değerlendirilmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre, incelenen belirteçler arasında en yüksek eğri altında kalan alan (AUC) değerine sahip olan parametre IL33 olarak belirlenmiştir (AUC=0.746, p<0.001). IL33 için belirlenen optimal kesim noktası ≤ 471 olup, bu değer için duyarlılık %69.77 (%95 GA: 54.89-81.40), seçicilik %70.21 (%95 GA: 56.02-81.35), pozitif kestirim değeri %68.18 (%95 GA: 53.44-80.00) ve negatif kestirim değeri %71.74 (%95 GA: 57.45-82.68) olarak hesaplanmıştır. SII değişkeni için AUC değeri 0.669 (p=0.003) olarak hesaplanmış ve ≥ 605.13 kesim noktasında %53.49 duyarlılık ve %76.60 seçicilik değerleri elde edilmiştir. PGF2- α ve TNF- α parametreleri de melazma tanısında anlamlı tanısal

değere sahip olup, sırasıyla AUC değerleri 0.686 ($p=0.001$) ve 0.679 ($p=0.002$) olarak belirlenmiştir. PGF2- α için ≤ 453 kesim noktasında %60.47 duyarlılık ve %76.60 seçicilik, TNF- α için ≤ 124.5 kesim noktasında %60.47 duyarlılık ve %74.47 seçicilik değerleri elde edilmiştir. IL17 için AUC değeri 0.668 ($p=0.004$) olarak saptanmış ve ≤ 158.8 kesim noktasında %76.74 duyarlılık ve %57.45 seçicilik değerleri gözlenmiştir. IL18 için AUC değeri 0.650 ($p=0.011$) olarak ölçülmüş ve ≤ 38.98 kesim noktasında %79.07 duyarlılık ve %53.19 seçicilik değerleri elde edilmiştir. NLR için AUC değeri 0.651 ($p=0.009$) olarak belirlenmiş olup, ≥ 2.58 kesim noktasında düşük duyarlılık (%34.88) ancak yüksek seçicilik (%95.74) değerleri saptanmıştır. Diğer PLR'nın melazma tanısında anlamlı tanısal değere sahip olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastalık Durumunu Kestirmede Çeşitli Ölçümlerin Tanı Testi Performans Ölçüleri

Değişkenler	İstatistiksel Tanı Performans Ölçütleri				ROC eğrisi istatistikleri	
	Duyarlılık (%95 GA)	Seçicilik (%95 GA)	PKD (%95 GA)	NKD (%95 GA)	AUC	<i>p</i>
SII (≥605.13)	0.5349(0.3892 -0.6749)	0.766(0.6278- 0.864)	0.6765(0.5084 -0.8087)	0.6429(0.5119 -0.7554)	0.669	0.003
NLR (≥2.58)	0.3488(0.2242 -0.4983)	0.9574(0.8575 -0.9883)	0.8824(0.6566 -0.9671)	0.6164(0.5017 -0.7195)	0.651	0.009
PLR (≥115.69)	0.7442(0.5976 -0.8507)	0.383(0.2579- 0.5257)	0.5246(0.4016 -0.6447)	0.6207(0.44- 0.7731)	0.547	0.447
IL33 (≤471)	0.6977(0.5489 -0.814)	0.7021(0.5602 -0.8135)	0.6818(0.5344 -0.8)	0.7174(0.5745 -0.8268)	0.746	<0.001
IL18 (≤38.98)	0.7907(0.6479 -0.8858)	0.5319(0.3923 -0.6667)	0.6071(0.4763 -0.7242)	0.7353(0.5688 -0.854)	0.650	0.011
IL17 (≤158.8)	0.7674(0.6226 -0.8685)	0.5745(0.4328 -0.7049)	0.6226(0.4881 -0.7406)	0.7297(0.5702 -0.846)	0.668	0.004
PGF2-α (≤453)	0.6047(0.4558 -0.7363)	0.766(0.6278- 0.864)	0.7027(0.5422 -0.8251)	0.6792(0.5452 -0.7891)	0.686	0.001
TNF-α (≤124.5)	0.6047(0.4558 -0.7363)	0.7447(0.6049 -0.8475)	0.6842(0.5254 -0.8092)	0.6731(0.5376 -0.7848)	0.679	0.002

PKD: Pozitif kestirim değeri; NKD: Negatif kestirim değeri; AUC: Eğri altında kalan alan; GA: Güven aralığı

4.6 Hasta Grubunda MAŞİ ve mMAŞİ ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Melazma hastalarında hastalık şiddet indeksleri olan MAŞİ ve mMAŞİ değerleri ile çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Sağ KİMK değeri ile MAŞİ ($r=0.344$, $p=0.024$) ve mMAŞİ ($r=0.349$, $p=0.022$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur. Sol KİMK değeri ile MAŞİ ($r=0.414$, $p=0.006$) ve mMAŞİ ($r=0.420$, $p=0.005$) arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki gözlenmiştir. Benzer şekilde, ortalama KİMK değeri ile MAŞİ ($r=0.403$, $p=0.007$) ve mMAŞİ ($r=0.409$, $p=0.006$) düzeyleri arasında da orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, KİMK'nın arttıkça melazma şiddetinin de artma eğiliminde olduğunu göstermektedir (Tablo 4.6.).

MAŞİ ile lenfosit, platelet, sedimantasyon, IL33, IL18, IL17, TNF- α arasında mMAŞİ ile nötrofil, lenfosit, platelet, sedimantasyon, IL33, IL18, IL17, PGF2- α , TNF- α arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6.).

Diğer değişkenler ile MAŞİ ve mMAŞİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hasta Grubunda MAŞİ ve mMAŞİ ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişkenler	İstatistik	MAŞİ (n=43)	mMAŞİ (n=43)
Yaş	r	0.179	0.142
	p	0.250	0.364
Melazma başlangıç yaşı	r	0.190	0.263
	p	0.223	0.088
Melazma hastalık süresi	r	0.240	0.270
	p	0.122	0.079
Nötrofil	r	0.044	-0.001
	p	0.781	0.995
Lenfosit	r	-0.246	-0.286
	p	0.111	0.063
Platelet	r	-0.032	-0.064
	p	0.837	0.685
MPV	r	0.046	0.050
	p	0.768	0.750
NLR	r	0.183	0.196
	p	0.239	0.209
PLR	r	0.221	0.228
	p	0.155	0.142
SII	r	0.120	0.105
	p	0.442	0.502
Sedimentasyon	r	-0.005	-0.022
	p	0.977	0.891
CRP	r	0.147	0.158
	p	0.347	0.311
Sağ KİMK	r	0.344	0.349
	p	0.024	0.022
Sol KİMK	r	0.414	0.420
	p	0.006	0.005
Ortalama KİMK	r	0.403	0.409
	p	0.007	0.006
IL33	r	-0.212	-0.244
	p	0.172	0.116
IL18	r	-0.057	-0.056
	p	0.719	0.721
IL17	r	-0.065	-0.098
	p	0.679	0.530
PGF2- α	r	0.008	-0.031
	p	0.959	0.846
TNF- α	r	-0.029	-0.081
	p	0.855	0.606

4.7 Hasta Grubunda KİMK ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Hasta grubunda melazma hastalık süresi ile sol KİMK ($r=0.319$, $p=0.037$) ve ortalama KİMK ($r=0.332$, $p=0.030$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Sağ KİMK ile melazma hastalık süresi anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7.)

Hasta grubunda KİMK değerleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Sağ, sol, ortalama KİMK değerleri ile nötrofil, lenfosit, platelet, NLR, PLR, SII, IL33, IL18, IL17, PGF2- α , TNF- α arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Diğer laboratuvar parametreler ile KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta Grubunda KİMK ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişkenler	İstatistik	Sağ KİMK (n=43)	Sol KİMK (n=43)	Ortalama KİMK (n=43)
Melazma hastalık süresi	r	0.285	0.319	0.332
	p	0.064	0.037	0.030
Nötrofil	r	-0.054	-0.038	-0.060
	p	0.729	0.811	0.701
Lenfosit	r	-0.070	-0.040	-0.018
	p	0.657	0.801	0.909
Platelet	r	-0.170	-0.169	-0.140
	p	0.276	0.279	0.369
MPV	r	0.045	0.014	0.003
	p	0.777	0.932	0.985
NLR	r	-0.063	-0.096	-0.115
	p	0.688	0.542	0.464
PLR	r	-0.030	-0.064	-0.060
	p	0.848	0.685	0.701
SII	r	-0.162	-0.200	-0.208
	p	0.301	0.198	0.181
Sedimentasyon	r	0.128	0.033	0.086
	p	0.414	0.835	0.582
CRP	r	0.118	0.215	0.192
	p	0.450	0.167	0.217
IL33	r	-0.152	-0.162	-0.118
	p	0.332	0.301	0.450
IL18	r	-0.001	-0.055	-0.009
	p	0.995	0.727	0.953
IL17	r	-0.065	-0.114	-0.054
	p	0.678	0.467	0.731
PGF2- α	r	-0.020	-0.072	-0.010
	p	0.897	0.647	0.948
TNF- α	r	-0.264	-0.212	-0.208
	p	0.087	0.172	0.181

4.8. Melazma Hastalık Süresi Gruplarına Göre KİMK düzeylerinin karşılaştırılması

Melazma hastalık süresi gruplarına göre KİMK düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmaktadır. Sağ KİMK düzeyleri, hastalık süresi arttıkça yükselmiştir. 0–10 yıl grubunda medyan değer 0.50 (0.45–0.60), 11–20 yıl grubunda 0.60 (0.50–0.68), 21–30 yıl grubunda ise 0.80 olarak bulunmuştur. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.042$). Sol KİMK düzeyleri de benzer şekilde artış göstermiştir: 0–10 yıl grubunda 0.50 (0.50–0.60), 11–20 yıl grubunda 0.60 (0.60–0.70), 21–30 yıl grubunda 0.75 (0.70–). Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.011$). Ortalama KİMK düzeyleri ise sırasıyla 0.50 (0.48–0.60), 0.63 (0.56–0.69) ve 0.78 (0.70–) olarak raporlanmış olup, gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$). Bu farklılıklar 0-10 yıl hastalık süresinde KİMK düzeylerinin 21-30 yıl arasında olanların düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Melazma Hastalık Süresi Gruplarına Göre KİMK Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Melazma Hastalık Süresi			<i>p</i>
	0-10 yıl (n=33)	11-20 yıl (n=8)	21-30 yıl (n=2)	
Sağ KİMK	0.50(0.45-0.60) ^a	0.60(0.50-0.68) ^{ab}	0.80(0.70- -) ^b	0.042
Sol KİMK	0.50(0.50-0.60) ^a	0.60(0.60-0.70) ^{ab}	0.75(0.70- -) ^b	0.011
Ortalama KİMK	0.50(0.48-0.60) ^a	0.63(0.56-0.69) ^{ab}	0.78(0.70- -) ^b	0.012

Veriler ortanca(25.çeyrek-75.çeyrek) olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade etmektedir.

4.9 Kontrol Grubunda KİMK ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Kontrol grubunda KİMK değerleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Sağ, sol, ortalama KİMK değerleri ile nötrofil, platelet, MPV, NLR, PLR, SII arasında; sağ KİMK değeri ile TNF- α arasında; sol KİMK değeri ile IL33, IL18, PGF2- α , TNF- α arasında; ortalama KİMK değeri ile PGF2- α , TNF- α arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). CRP ile sağ KİMK ($r=0.476$, $p=0.001$), sol KİMK ($r=0.537$,

$p<0.001$) ve ortalama KİMK ($r=0.533$, $p<0.001$) arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Sedimentasyon değeri ile sağ KİMK ($r=0.315$, $p=0.031$), sol KİMK ($r=0.294$, $p=0.045$) ve ortalama KİMK ($r=0.322$, $p=0.027$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki belirlenmiştir Diğer laboratuvar parametreler ile KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kontrol Grubunda KİMK ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişkenler	İstatistik	Sağ KİMK (n=47)	Sol KİMK (n=47)	Ortalama KİMK (n=47)
Nötrofil	r	-0.045	-0.012	-0.019
	p	0.763	0.937	0.900
Lenfosit	r	0.071	0.051	0.066
	p	0.635	0.736	0.662
Platelet	r	-0.037	-0.070	-0.054
	p	0.804	0.642	0.720
MPV	r	-0.208	-0.107	-0.168
	p	0.161	0.473	0.259
NLR	r	-0.093	-0.047	-0.063
	p	0.534	0.755	0.676
PLR	r	-0.084	-0.080	-0.085
	p	0.576	0.592	0.571
SII	r	-0.100	-0.097	-0.091
	p	0.503	0.517	0.545
Sedimentasyon	r	0.315	0.294	0.322
	p	0.031	0.045	0.027
CRP	r	0.476	0.537	0.533
	p	0.001	<0.001	<0.001
IL33	r	0.076	-0.037	0.018
	p	0.614	0.806	0.903
IL18	r	0.073	-0.062	0.006
	p	0.627	0.680	0.966
IL17	r	0.161	0.027	0.098
	p	0.280	0.855	0.514
PGF2- α	r	0.042	-0.055	-0.009
	p	0.781	0.712	0.952
TNF- α	r	-0.027	-0.142	-0.089
	p	0.856	0.342	0.554

4.10 Hasta Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Hasta grubunda sitokin düzeyleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin arasındaki ilişkiler incelenmiştir. IL-33 ile nötrofil, lenfosit, MPV, NLR, sedimentasyon arasında; IL-18 ile nötrofil, platelet, MPV, NLR, SII, CRP arasında; IL-17 ile nötrofil, MPV, NLR, CRP arasında; PGF2- α ile nötrofil, lenfosit, MPV, NLR arasında; TNF- α ile nötrofil, MPV, NLR arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer laboratuvar parametreleri ile sitokinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Hasta Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişkenler	İstatistik	IL33 (n=43)	IL18 (n=43)	IL17 (n=43)	PGF2- α (n=43)	TNF- α (n=43)
Nötrofil	r	-0.121	-0.195	-0.174	-0.123	-0.105
	p	0.438	0.211	0.263	0.433	0.504
Lenfosit	r	-0.001	0.148	0.005	-0.040	0.044
	p	0.997	0.344	0.975	0.798	0.778
Platelet	r	0.057	-0.033	0.090	0.043	0.016
	p	0.715	0.833	0.564	0.785	0.918
MPV	r	-0.260	-0.274	-0.221	-0.135	-0.205
	p	0.092	0.075	0.154	0.389	0.187
NLR	r	-0.047	-0.156	-0.056	-0.003	-0.058
	p	0.766	0.317	0.720	0.985	0.710
PLR	r	0.212	0.080	0.237	0.136	0.125
	p	0.171	0.612	0.126	0.386	0.425
SII	r	0.057	-0.033	0.090	0.043	0.016
	p	0.715	0.833	0.564	0.785	0.918
Sedimentasyon	r	-0.043	0.227	0.159	0.118	0.265
	p	0.784	0.143	0.309	0.453	0.086
CRP	r	0.046	-0.018	-0.015	0.010	0.034
	p	0.769	0.907	0.923	0.948	0.831

4.11 Kontrol Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Kontrol grubunda sitokin düzeyleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin arasındaki ilişkiler incelenmiştir. IL-33, IL-18, IL-17, PGF2- α , TNF- α ile nötrofil, lenfosit, platelet, MPV, NLR, SII, sedimantasyon arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer laboratuvar parametreler ile bu sitokinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Kontrol Grubunda Sitokinler ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişkenler	İstatistik	IL33 (n=43)	IL18 (n=43)	IL17 (n=43)	PGF2- α (n=43)	TNF- α (n=43)
Nötrofil	r	-0.092	-0.160	-0.060	-0.139	-0.108
	p	0.537	0.281	0.687	0.352	0.470
Lenfosit	r	-0.119	-0.181	-0.106	-0.141	-0.134
	p	0.427	0.224	0.477	0.343	0.370
Platelet	r	-0.029	-0.049	-0.028	-0.031	-0.062
	p	0.847	0.742	0.852	0.835	0.677
MPV	r	-0.256	-0.225	-0.241	-0.273	-0.207
	p	0.083	0.128	0.103	0.064	0.163
NLR	r	-0.029	-0.030	-0.002	-0.056	-0.035
	p	0.844	0.843	0.988	0.708	0.814
PLR	r	0.034	0.070	0.005	0.062	0.023
	p	0.820	0.639	0.975	0.678	0.878
SII	r	-0.029	-0.049	-0.028	-0.031	-0.062
	p	0.847	0.742	0.852	0.835	0.677
Sedimantasyon	r	-0.240	-0.229	-0.176	-0.284	-0.285
	p	0.105	0.121	0.238	0.053	0.052
CRP	r	0.197	0.135	0.161	0.181	0.225
	p	0.184	0.364	0.280	0.224	0.128

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza, yaş açısından birbiriyle uyumlu ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 43 melazma hastası ile 47 sağlıklı birey olmak üzere toplam 90 kadın gönüllü dahil edildi.

Melazma, güneşe maruz kalan bölgelerde görülen asemptomatik, düzensiz sınırlı, simetrik dağılım gösteren açık-koyu kahverengi maküller ve yamalarla karakterize, edinilmiş bir hiperpigmentasyon hastalığıdır (231).

Literatüre bakıldığında Brezilya'da 953 melazma hastasıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların ortalama yaşı $40,2 \pm 8,9$ (15-83) yıl olarak bildirilmiştir (21). Hindistan'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama yaş $38,02 \pm 10,82$ (16-72) yıl olarak bildirilmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ortalama yaş $37,17 \pm 7,97$ (20-69) olarak bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda ise melazma hastalarının yaş ortalaması $36,95 \pm 7,32$ (18-50) olup bu çalışmalara yakındır.

Sarkar ve ark. (232) çalışmasında hastaların %64'ü işsiz, %36'sı çalışan iken; Dominguez ve ark. (233) çalışmasında hastaların %66,7'si işsiz, %32,3'ü çalışan olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde vakaların %51,2'si çalışmayan (ev hanımı, emekli vb.), %11,6'sı öğrenci ve %37,2'si çalışan (memur, işçi, serbest meslek vb.) iken; kontrollerin %17'si çalışmayan, %14,9'u öğrenci ve %68,1'i çalışan bireylerden oluşmaktaydı. İki grup arasında meslek dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,002$).

Dominguez ve ark. (233) çalışmasında hastaların %75,8'i evli, %12,1'i bekar, %5'i dul/boşanmış/ayrı ve %7,1'i bilinmeyen ilişkili olarak bildirilmiştir. Freitag ve ark. (234) çalışmasında 85 kadın hastanın %70,2'si evli, %10,7'si bekar ve %19,1'i boşanmış / dul olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer şekilde hastaların %72,1'i evli, %27,9'u ise bekardı. Kontrollerin ise %63,8'i evli, %36,2'si bekardı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Melazma, Fitzpatrick cilt tipleri 3, 4, 5 olan bireylerde daha sık görülür (1). Fitzpatrick deri tiplerine göre global olarak dokuz farklı ülkede gerçekleştirilen bir çalışmada melazma hastalarının %90'ı deri tipi 3-4, %6'sı ise deri tipi 1-2 olduğu

raporlanmıştır (67). Ülkemizde yapılan bir çalışmada %95,6'ı deri tipi 3-4, %4'ü ise deri tipi 2 olduğu bildirilmiştir (29). Çalışmamızda ise ülkemizde yapılan çalışmaya benzer şekilde deri tipi 3-4 olan melazma hastaları %95,4 olarak saptanmıştır.

Popülasyonlara göre değişmekle birlikte melazmalı hastalarda % 10-70 oranında aile öyküsü bulunabilmektedir (20). Brezilya'da yapılan bir diğer çalışmada aile öyküsü oranı %56 olarak tespit edilmiştir (27). Farklı ülkelerden 324 melazma hastasının araştırıldığı çok merkezli çalışmada hastaların %48'inde aile öyküsü tespit edilmiştir (67). Öte yandan Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise %20 gibi daha düşük aile öyküsü pozitifliği bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise aile öyküsü oranı %39,5 olarak bulunmuş ve aile öyküsü açısından kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Aile öyküsü oranının çeşitli popülasyonlarda belirgin şekilde farklı çıkmasında hastalığın gelişiminde tek başına genetik altyapının yeterli olmadığını; epigenetik faktörlerin, çevresel uyaranların da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sigara ve alkol kullanımı ile melazma arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yabancı literatürde inceleyebildiğimiz kadarıyla bu ilişkiyi inceleyen herhangi bir veriye rastlanmamış olup ulaşabildiğimiz ülkemizde yapılan tez çalışmalarının bazılarında bu ilişki değerlendirilmiştir. Sigara kullanımına yönelik: 2014 yılında Güleriyüz ve ark. (235) 104 melazmalı kadın hasta ile yaptıkları çalışmada %27.8 sigara kullanma öyküsü bildirilmiş. 2015 yılında Matur ve ark. (236) yaptıkları çalışmada hastaların %33,3'ü, kontrol grubunun ise %21,1'i sigara kullandığını ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmediği bildirilmiş. Bizim çalışmamızda hastaların %32,6'sı, kontrol grubunun ise %29,8'i sigara kullandığını ifade etti, diğer çalışmalara benzer olarak iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Alkol kullanımına yönelik: 2020 yılında Karakaş ve ark. (237) yaptıkları çalışmada hastaların %2'si kontrol grubunun %6'sı alkol kullandığını ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmediği bildirilmiş. Matur ve ark. (236) çalışmasında hastaların %4,2'sinin alkol kullandığı kontrol grubunda ise bu oranın %0 olduğunu ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmediği bildirilmiş. Bizim çalışmamızda hastaların %4.7'si kontrol grubun ise %6.4'ü alkol kullandığını ifade etti ve diğer çalışmalara benzer olarak iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Etiyolojik faktörler arasında kadın cinsiyet hormonlarının (gebelik durumu, OKS kullanımı vb.) melazma hastalığını tetiklediği veya alevlendirdiği birçok çalışma tarafından belirtilmiştir. Melazma vakalarının %11-46'sı hormonal kontraseptif kullanımı ile ilişkilidir (28). OKS kullanan 212 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %29'unda melazma hastalığının geliştiği bildirilmiştir (238). Ortonne ve arkadaşlarının daha yakın tarihli çalışmasında, çeşitli ülkelerde dermatoloji kliniklerinde melazma tedavisi gören 324 kadından %25'i melazmanın OKS kullanımıyla başladığı bildirilmiştir (67). Türkiye'de 293 melazma hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %13'ünün daha öncesinde OKS ilaçları kullandıkları saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda ülkemize yapılan çalışmaya benzer şekilde hastaların %16,3'ü, kontrol grubunun %8,5'i OKS kullandığını belirtmiştir, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. OKS kullanan hastalardan (n=17) %28,5'i (n=2) OKS'yi melazma için tetikleyici faktör olarak belirtmiştir. Litaratürde inceleyebildiğimiz kadarıyla hormonlu RİA ile melazma arasındaki ilişki ilişkiyi araştıran herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastaların %7'si, kontrol grubunun %4,3'ü hormonlu RİA kullandığını belirtmiştir, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. RIA kullanımı sonrası melazmanın tetiklendiğini belirten hasta olmamıştır.

Ortonne ve ark. (67) tarafından dokuz farklı ülkede 324 kadın hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastaların %75'inde gebelik öyküsü mevcut bulunmuş olup, hastaların %42'sinde lezyonların gebelikle tetiklendiği veya arttığı bildirilmiştir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada hastaların %89,2'sinde gebelik öyküsü olduğu ve bu hastaların %54,7'sinde lezyonların gebelikle tetiklendiği veya arttığı bildirilmiştir (234). Türkiye'de 196 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, %46,9'unda gebeliğe bağlı melazma tespit edilmiştir (72). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların % 72,1'i, kontrol grubunun % 36,2'si gebelik öyküsü belirtmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu farkın ortaya çıkmasında, her ne kadar gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, hasta grubunda yaş ortalamasının daha yüksek olması etkili olabilir. Ayrıca, gebelik öyküsünün dağılımında çalışma hayatı, sosyokültürel düzey, evlilik oranları ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli demografik ve çevresel faktörlerin de rol oynamış olabileceği

düşünülmektedir. Ayrıca gebelik öyküsü olan hastaların (n=31) %54,8'i (n=17) gebeliği melazma için tetikleyici faktör olarak belirtmiştir. Gebeliği tetikleyici faktör olarak belirten 17 hastadan 52.9'u (n=9) 1. gebelikten sonra, %23.5'i (n=4) 2. Gebelikten sonra, %17.6'sı (n=3) 3. Gebelikten sonra ve %5.8'i (n=1) 4.gebelikten sonra melazmanın tetiklendiğini belirtmiştir.

Melazmanın önemli etiyolojik faktörlerinden biri olan güneş maruziyetinin, farklı coğrafyalarda eşit dağılmaması hastalığın bölgesel prevalans farklılıklarına yol açmaktadır (1). Çalışmamızda hasta grubunda güneşe hiç maruz kalmama veya az maruz kalma (0-2 saat) %74,4 orta düzeyde maruz kalma(2-5 saat) %23,3, çok maruz kalma (>5 saat) %2,3 iken kontrol grubunda güneşe hiç maruz kalmama veya az maruz kalma (0-2 saat) %85,1 orta düzeyde maruz kalma(2-5 saat) %12,8, çok maruz kalma (>5 saat) 2,1 olarak bulunmuştur. Güneş maruziyeti açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda güneşe az maruz kalma oranı daha yüksektir. Ayrıca güneşe orta-çok maruziyet hasta grubunda daha fazladır. Rahimi ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %16'sı korunmasız güneş maruziyetinin melazmayı tetiklediğini belirtmiştir (239). Çalışmamızda benzer şekilde hastaların %16,2'si korunmasız güneş maruziyetini tetikleyici faktör olarak belirtmiştir.

UV maruziyetinin ve görünür ışığın melazma etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (2). Bu nedenle, hem melazmadan korunmak hem de var olan melazmaya yönelik verilen tedavilerin etkinliğini artırmak için UV-A, UV-B ve görünür ışığı kapsayan en az 30 SPF geniş spektrumlu güneş kremlerinin düzenli kullanımı önerilmektedir. Güneş kremleri gün boyunca 2-3 saatte bir yenilenmeli ve kızılötesi ışığın da melazmayı ağırlaştırabileceği göz önünde bulundurularak evde de kullanılmaya devam edilmelidir (129). Türkiye' de yapılan bir çalışmada hastaların %57'sinin güneş koruyucu kullanmadığı, %36,5'inin düzensiz kullandığı, sadece %6,5'inin düzenli güneş koruyucu kullandığı bildirilmiştir (29). Çalışmamızda hasta grubunda güneş kremi kullanma %62,8 kontrol grubunda %78,7 olarak bulunmuştur. Güneş kremi kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Kapalı alan dahil güneş kremi kullanma hasta grubunda %9,3 kontrol grubunda %27,7 olarak bulunmuş ve her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,026). Gün içinde güneş kremi yineleme alışkanlığı hasta grubunda %9,3 kontrol grubunda %40,4 olarak bulunmuş ve her iki

grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,001$). Bu bulgular, güneş koruyucu kullanım alışkanlıklarının çalışma durumu, sosyokültürel faktörler ve bireylerin güneşin zararlı etkilerine dair farkındalık seviyeleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Brezilya'da 953 melazma hastasıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada melazmanın ortalama başlangıç yaşı $29,8 (\pm 8,8)$ ve ortalama melazma hastalık süresi $10,3 (\pm 8,4)$ yıl olarak bildirilmiş (21). İran'da yapılan çalışmada melazmanın ortalama başlangıç yaşı $32,6 (\pm 6,7)$ ve ortalama melazma hastalık süresi $4,3 (\pm 3,9)$ yıl; ülkemizde yapılan bir çalışmada melazmanın ortalama başlangıç yaşı $30,28 (\pm 7,60)$ ve ortalama melazma hastalık süresi $4 (\pm 7,80)$ yıl olarak bildirilmiştir (239, 240). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde melazma hastalarının hastalık başlangıç yaşı medyan değeri 30 (23–37), ortalama başlangıç yaşı $29,02 \pm 8,95$ ve melazma hastalık süresi medyan değeri 6 (2-10) yıl ve ortalama hastalık süresi $8,16 \pm 7,6$ yıl olarak saptanmıştır.

Melazma hastalarında klinik tutulum paternlerine göre çalışmalar yapılmıştır. Tunus'ta yapılan bir çalışmada hastaların %76'sında sentrofasiyal, %23'ünde malar ve %1'inde mandibular; İran'da yapılan bir çalışmada %54,4'ünde sentrofasiyal, %43,2'sinde malar ve %1,6'sı mandibular tutulum paterni izlenmiştir (20, 24). Nepal'de yapılan güncel bir çalışmada %81,58 sentrofasiyal, %17,89 malar, %0,53 malar tutulum paterni izlenmiştir (241). Ülkemizde yapılan çalışmada ise %48,5'inde malar, %45,1'inde sentrofasiyal, %3,8'inde mandibular, %0,7'sinde ektrafasiyal tutulum paterni izlenmiştir (29). Çalışmamızda ise hastalar yüz tutulumuna göre %65,1'i sentrofasiyal, %23,3'ü malar, %9,3'ü mandibular tutulum paternine sahiptir. %2,3'ü ise ektrafasiyal tutulum paternine sahiptir. Yüz tutulum paterni Tunus ve İran'da yapılan çalışmalara, ektrafasiyal tutulum paterni ise ülkemizde yapılan çalışmalarının sonucuna yakındı.

Literatürde wood ışığı muayene bulgularına göre baskın melazma tipi konusunda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Achar ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmada hastaların %54,4'ünde dermal, %21,4'ünde epidermal ve %24'ünde mikst tipe melazma izlenmiştir. Jagannathan ve ark. (242) yaptığı çalışmada %47 epidermal tip, %21 dermal tip, %30 mikst tip izlendi. Bizim çalışmamızda ise %48,8 epidermal,

%16,3 dermal, %34,9 mikst tip olmak üzere önceki birçok yayını destekler şekilde en sık epidermal tipte melazma saptandı (84, 243)

Melazma hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda MASİ skoru Guinot ve ark. (20) yaptığı çalışmada $10,1 \pm 6,2$ Freitag ve ark. (234) yaptığı çalışmada $10,60 \pm 6,64$; şeklinde bildirmişlerdir. Pandya ve ark. (93) MASİ ölçeğinde homojenite faktörünün puanlayıcılar arası güvenilirlik oranının düşük olması nedeniyle bu faktörü ölçekten çıkarmış ve hesaplaması ile uygulanması daha kolay olan modifiye MASİ (mMASİ) ölçeğini geliştirmiştir. Melazma hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda mMASİ skoru Shrestha ve ark. (244) yaptığı çalışmada ortalama 5.4; Sarkar ve ark. (11) tarafından 6.7 ± 4.42 daha yüksek ortalama skorlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda MASİ skorunun medyan değeri 6 (4,4-10,8) ve ortalama $\pm$ SS değeri $8,14 \pm 5,77$, mMASİ medyan değeri 3,6 (2,4-5,4) ve ortalama $\pm$ SS değeri $4,35 \pm 2,96$ olarak kaydedilmiştir. Bahsedilen çalışmalara görece daha düşük saptanmış olup bu fark, çalışmaların değişik etnik kökenler ve coğrafi konumlarda yapılmış olmasına bağlanabilir.

Shakya ve ark. (241) yaptığı çalışmada mMASİ skoru ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Rahimi ve ark. (239) çalışmasında MASİ skoru ile başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta yaşı, melazma başlangıç yaşı ve melazma hastalık süresi ile MASİ ve mMASİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Melazmanın etyopatogenezinde rol oynayan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Güncel çalışmalar, inflamatuvar sitokin ve mediatörlerin melazma patogenezinde hem lokal hem de gen düzeyinde yer aldığını ifade etmektedir (3, 4). Lezyonel deride yapılan çalışmalar hastalığın patogenezinde kronik inflamatuvar sürecin rol oynayabileceğini öne sürmektedir (5, 6). Ancak melazmada inflamasyonun sistemik düzeydeki etkilerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Öte yandan yapılan birçok araştırmada çeşitli cilt hastalıklarının kronik sistemik inflamasyon başta olmak üzere ortak patofizyolojik temel, benzer risk faktörleri, genetik yatkınlık ve çevresel etkiler gibi birçok ortak bağımlılık üzerinden KVH riski ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (7). Sistemik inflamasyon, geleneksel olmayan bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmekte olup, endotel disfonksiyonuna neden olarak

aterosklerotik süreci başlatabileceği ve aterosklerozun tüm basamaklarında rol oynayabileceği bildirilmiştir (196). Subklinik aterosklerozu göstererek KVH riski öngörmede en sık kullanılan yöntem ise B-mod ultrasonografi ile KİMK hesaplanmasıdır (9).

Bu çalışmanın amacı, patogenezinde inflamatuvar sürecin rol oynayabileceği öne sürülen melazma hastalarında KİMK, inflamatuvar sitokin ve mediyatör düzeyleri ile KVH riski arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu kapsamda, IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α ve diğer inflamatuvar belirteçlerin sistemik dolaşımdaki düzeyleri ile KİMK değerleri ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ve bu parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Melazmanın KVH riski ile ilişkili olup olmadığını değerlendirebilmek amacıyla, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik KVH öyküsü olan bireyler ile hipertansiyon, diyabet, obezite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine ve inflamasyonla karakterize ek hastalıklara sahip bireyler çalışmaya mümkün olduğunca dahil edilmemeye çalışılmıştır.

İnflamasyon; alerjenler, patojenler, kimyasal hasar, fiziksel hasar, UV ışınları gibi çeşitli uyarıcılara yanıt olarak canlı dokularda, vasküler sistem aracılığıyla savunma reaksiyonlarını tetikleyen temel bir patolojik süreçtir. Bu süreçte rol oynayan immün sistem hücreleri tarafından üretilen; lokal ve/veya sistemik düzeyde etkili olup immün yanıtı modüle eden ve inflamasyonu karmaşık bir etkileşim ağıyla düzenleyen kimyasal faktörlere inflamatuvar mediatör denir (3,4).

Kronik inflamatuvar özellikte bazı dermatolojik hastalıklarda inflamasyonun yalnızca deriyle sınırlı kalmadığı, çeşitli inflamatuvar hücreler ve mediatörler aracılığı ile sistemik düzeyde inflamatuvar yanıtı tetikleyebildiği bilinmektedir. Örneğin, psöriyazis vulgaris üzerine yapılan çalışmalarda, IL-17, IL-18 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin yalnızca lezyonlu ciltte değil, aynı zamanda sistemik dolaşımda da artış gösterdiği ve bu durumun genel bir inflamatuvar yanıt oluşumuna katkı sağladığı bildirilmiştir (245). Melazma özelinde yapılan sınırlı sayıda çalışmada ise, lezyonel deride bazı inflamatuvar hücreler ve mediatörlerin artış gösterdiği bildirilmiştir. Arambula ve ark. (5) tarafından, başka bir inflamatuvar hastalığı olmayan 20 kadın melazma hastasının incelendiği bir çalışmada, lezyonlu deride çoğunluğunu

CD4⁺ T lenfositlerin oluşturduğu lenfositik infiltrasyon, mast hücreleri ve CD68⁺ makrofajların belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, melazmalı deride IL-17 ve proinflamatuvar bir mediatör olan COX-2 düzeylerinin sağlam deriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cázares ve ark. (6) ise, yaptıkları çalışmada lezyonel deride IL-17'nin, perilezyonel deride ise IL-33'ün daha fazla ekspresse edildiğini bildirmiştir. Bu durum, IL-33'ün çift yönlü rolü nedeniyle, perilezyonel alanda proinflamatuvar bir alarmin olarak görev yaparken, inflamatuvar lezyon bölgesinde antiinflamatuvar etkiyi desteklemek amacıyla azalabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak literatür tarandığında, melazma hastalarında bu sitokin ve mediatörlerin sistemik dolaşımdaki düzeylerini inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmadığı görülmektedir. Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak, melazmada lokal düzeyde seviyeleri anlamlı farklılık gösteren IL-17, IL-33 ve her ne kadar ilgili çalışmada COX aracılı mediatörler (örn., prostaglandinler) doğrudan değerlendirilmemiş olsa da, bu enzimle ilişkili olarak anlam taşıyabilecek PGF2- α 'nın serum düzeylerini; birçok kronik inflamatuvar dermatolojik hastalıkta hem lokal hem sistemik düzeyde artış gösterdiği bilinen klasik sitokinlerden TNF- α ve IL-18'in serum düzeylerini inceledik. Çalışmamızda serum sitokin düzeylerinin ölçümünde altın standart olarak kabul edilen ELİSA yöntemi kullanılarak IL-17, IL-18, IL-33 TNF- α , PGF2- α 'nın serum düzeyleri ölçülmüştür. Her birinin serum düzeyleri hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Bu durum klasik inflamatuvar profille çelişiyor gibi görünmektedir. Ancak bu sonuç, melazmanın kronik, düşük düzeyli bir inflamasyonla seyreden bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. Sitokin düzeylerindeki düşüklük, muhtemelen uzun süredir devam eden inflamasyonun sonucunda gelişen negatif geri bildirim mekanizmaları, reseptör downregülasyonu veya anti-inflamatuvar dengeleyici mekanizmaların (örneğin IL-10 artışı gibi) aktive olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, hasta grubunda artmış olabilecek çözünür sitokin reseptörleri (örn., IL-33'ün bağlayıcısı olan sST2 gibi), ilgili sitokinlerin biyoyararlanımını azaltarak serum düzeylerinin daha düşük ölçülmesine katkıda bulunmuş olabilir. Alternatif olarak, melazmanın patogenezinde doğrudan sistemik inflamasyon değil, lokal doku düzeyinde mikroçevresel immün yanıtların ön planda olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, melazmanın sistemik inflamatuvar bir süreçle ilişkisi karmaşık olup, lokal-sistemik yanıtlar arasında

diferansiyel bir regülasyon (yani dokuda ve kandaki seviyelerin farklılıklarının olabileceği) mekanizması olabileceği ileri sürülebilir. Literatürde dermatolojik hastalıklarda sistemik sitokin düzeylerini inceleyen ve benzer sonuçlara ulaşan sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Örneğin, rozasea hastalarında yapılan bir çalışmada IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin hem lezyonel ciltte hem de serumda yüksek olduğu bildirilirken; başka çalışmada IL-6, IL-18'in serum seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; TNF- α 'nın ise benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. Sitokin düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmada bu farklılıkların sitokin ölçüm yöntemi farklılıkları, hastalık süresi ve şiddeti gibi etkenlerin bu çelişkili bulgulara katkı sağlayabileceği öne sürülmüş ancak bu çalışmada ilgili değişkenlere ilişkin yeterli bilgi verilmediği için net bir yorum yapılamamıştır (246, 247). Bizim çalışmamızda da sitokin düzeylerinin düşüklüğünün; örneklem büyüklüğü, hastalık şiddeti, bireyler arası immün yanıt değişkenliği, kullanılan ELISA kiti ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği de düşünülmektedir.

CRP ve sedimantasyon düzeyi en iyi bilinen akut faz reaktanlarıdır ve uzun yıllardır birçok hastalıkta sistemik inflamasyon düzeyini göstermek için kullanılmıştır (248). Son zamanlarda bu klasik inflamasyon belirteçlerinin yanında tam kan sayımı parametrelerinden oluşan birçok hematolojik indeks (nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, ortalama trombosit hamisi [MPV], sistemik immün inflamatuvar indeks [SII] [nötrofil X platelet/lenfosit] vb.) sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için prognostik belirteçler olarak önerilmekte ve KVH dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda subklinik inflamasyonu belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca bu parametrelerin birçok hastalığın şiddeti, aktivitesi, prognozu, tedaviye yanıtı, mortalite riski gibi durumlarla ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (249-252). Ülkemizde melazma hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiş; bu bulguların ise inflamasyonun varlığına işaret edebileceği ifade edilmiştir (253). Çalışmanın tam metnine ulaşılamadığından, diğer inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilip değerlendirilmediği bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda CRP ve sedimantasyon değerleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Nötrofil sayısı, NLR, SII hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla

$p=0,009$ $p=0,0014$ $p=0,006$). Diğer hematolojik parametreler hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. CRP ve sedimantasyon, genellikle akut faz cevabını ve belirgin inflamatuvar süreçleri yansıtır. Hematolojik indeksler ise inflamatuvar değişikliklere karşı daha hassas göstergeler olabilir. Bu nedenle melazmada minör düzeydeki immün yanıt, CRP eşik değerini aşmazken, NLR, SII gibi indekslere yansımış olabilir. Nitekim ailevi Akdeniz ateşi gibi kronik inflamatuvar durumlarda atak dışı dönemde CRP normalleşse dahi NLR değerinin sağlıklı bireylere göre yüksek kaldığı gösterilmiştir (254). Benzer şekilde, melazma hastalarında CRP yükselmese bile NLR, SII gibi parametrelerin yüksekliği düşük düzeyde bir inflamasyonun işareti olabilir. Ayrıca çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda bu inflamatuvar belirteçlerin bazıları ile IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α arasında negatif yönde korelasyon saptanmış olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu benzer örüntünün her iki grupta da gözlenmesi, söz konusu ilişkilerin melazmaya özgü bir patofizyolojik sürecin sonucu olmaktan ziyade, istatistiksel varyasyon ya da rastlantısal bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, sitokin düzeylerinin düşük bulunması ile inflamasyon parametrelerindeki artışın birbiriyle doğrudan bağlantılı olmadığı, melazma hastalarında izlenen bu düşük düzeydeki süregen inflamasyonun, klasik sitokin yanıtından bağımsız mekanizmalarla (örn., oksidatif stres, mikrovasküler değişiklikler vb.) tetiklenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, melazma hastalarında hastalık şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan MAŞİ ile lenfosit, platelet, sedimantasyon, IL33, IL18, IL17, TNF- α arasında ve mMAŞİ ile nötrofil, lenfosit, platelet, sedimantasyon, IL33, IL18, IL17, PGF2- α , TNF- α arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). MAŞİ ve mMAŞİ skorları ile bazı inflamatuvar parametreler ve sitokin düzeyleri arasında negatif yönde izlenen korelasyonlar, melazma şiddeti arttıkça inflamatuvar aktivitenin azalabileceğine işaret eden bir eğilim göstermektedir. Ancak bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, söz konusu eğilimin zayıf olabileceğini ve bu durumun örneklem büyüklüğü, biyolojik varyasyonlar ya da hastalığın farklı patomekanizmaları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu korelasyonların istatistiksel varyasyon veya rastlantısal bir ilişki sonucu ortaya çıkmış olabileceği de göz önünde

bulundurulmalıdır. Ülkemizde melazma hastalarıyla yapılan bir çalışmada, NLR ve PLR düzeyleri ile MAŞİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (253). Benzer şekilde, çalışmamızda da MAŞİ ve mMAŞİ ile inflamatuvar belirteçlerden bazıları arasında negatif yönde korelasyon izlenmiş olsa da, bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular, melazmanın şiddeti ile inflamatuvar yanıt arasında doğrudan ve güçlü bir bağlantı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Birçok cilt hastalığı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki birçok ortak bağımlılık üzerinden şekillenmekte olup bunların başında sistemik inflamasyon gelmektedir (7). Sistemik inflamasyon sonucunda çeşitli inflamatuvar sitokinler ve mediyatörler (örn., IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, TNF- α , PGF2- α pro-aterojenik; IL-10, IL-13, IL-33, TGF- β anti-aterojenik) salınarak ateroskleroz gelişiminde rol oynarlar. Ateroskleroz ise kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel patolojik süreç olarak kabul edilmektedir (196, 197, 198). Subklinik ateroskleroz varlığını araştırmak için en sık kullanılan hızlı, ucuz ve non-invaziv bir yöntem olan B-mod USG ile KİMK ölçümüdür ve dermatolojide birçok hastalıkta kardiyovasküler hastalığı öngörmeye yaygın şekilde kullanılmaktadır. (227-230). Literatürde, melazma hastalarında KİMK ölçümünün değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız, melazma ile KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmalardan biri olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda hasta grubundaki bireylerin KİMK sağ: 0.5 (0.5-0.6) mm, sol: 0.6 (0.5-0.6) mm, ortalama: 0.6 (0.5-0.7) mm ölçülmüş olup kontrol grubundaki KİMK sağ: 0.4 (0.4-0.5) mm, sol: 0.5 (0.4-0.5) mm, ortalama: 0.5 (0.4-0.5) mm'dir. Her iki grup KİMK açısından karşılaştırıldığında, melazma hastalarında KİMK'nın anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Melazma hastalarında KİMK'nın artmış bulunması, bu hastalık grubunun subklinik ateroskleroz açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda KİMK ile bazı inflamatuvar sitokinler ve belirteçlerin arasında negatif yönde korelasyonlar saptanmış olsa da bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu benzer negatif korelasyon örüntüsünün her iki grupta da izlenmesi, söz konusu ilişkilerin melazmaya özgü bir patofizyolojik süreçten ziyade, istatistiksel varyasyon veya rastlantısal bir

durum olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kontrol grubunda KİMK ile sedimentasyon ve CRP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmışken, bu ilişkinin hasta grubunda gözlenmemesi; melazma hastalarında KİMK artışının klasik inflamatuvar süreçlerden ziyade başka ortak bağımlılıklar (oksidatif stres, vasküler, metabolik mekanizmalar vb.) üzerinden şekillenebileceğini düşündürmektedir:

-Nitekim son yıllarda melazma etyopatogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Rektif oksijen radikallerinin temizlenmesinde rol oynayan ve oksidatif stres belirteçleri olan glutatyon peroksidaz, 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 bulunmuştur (42, 255).

-Aynı şekilde, oksidatif stres aterosklerozun erken dönemlerinde etkili olan temel mekanizmalardan biridir. Reaktif oksijen türleri, nitrik oksit biyoyararlılığını azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Ayrıca LDL'nin oksidasyonuna neden olarak damar duvarında birikimini kolaylaştırır. Bunun yanı sıra, düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve damar duvarına göçünü teşvik ederek damar kalınlaşmasına ve yapı değişikliklerine katkı sağlar (256, 257). Ayrıca dermal mikrovasküler proliferasyon, endotelial hücre aktivasyonu ve artmış VEGF ekspresyonu gibi değişiklikler melazmalı ciltlerde sıkça rapor edilmiştir. Bu mikrovasküler değişikliklerin sistemik düzeyde subklinik endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülebilir (258, 259).

-Melazmada KVH risk faktörlerinden metabolik sendromun incelendiği çalışmalarda hasta grubunda metabolik sendrom görülme oranının sağlıklı bireylerden yüksek olabileceğini öne sürmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (236). Bizim çalışmamızda KVH öyküsü ve belirgin KVH risk faktörleri sahip kişilerin çalışmaya dahil edilmemesi ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilecek bu faktörlerin KİMK değerleri üzerine etkisi minimum düzeye indirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca her iki grupta sigara öyküsü, KVH aile öyküsü, trigliserid, LDL, HDL, açlık kan şekeri, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi parametreleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, kontrol grubunda HDL ve LDL'nin hasta grubunda ise diğer parametrelerin ortalama düzeylerinin daha yüksek

olduğu gözlenmiştir. Her bir parametre için farklar anlamlı olmasa da, bu hafif artışların kümülatif etkisiyle KVH risk profiline katkıda bulunarak KİMK üzerinde etkili olabileceğı düşünölebilir.

Çalışamızda hasta grupta KİMK anlamlı olarak yüksek olmasının yanı sıra hastalık şiddetini belirlemek için kullanılan MAŞİ ve mMAŞİ ile KİMK arasında anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir. Ayrıca KİMK değeri ile melazma hastalık süresi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmış olup melazma hastalık süresi gruplara ayrıldığında (0-10 yıl, 11-20 yıl, 21-30 yıl) KİMK düzeylerinin hastalık süresi arttıkça yükseldiğı belirlenmiştir. Bu bulgular özellikle ileri yaş, kronik güneş maruziyeti, hormonal, metabolik bozuklukların eşlik ettiğı ve uzun süreli hastalığa sahip, klinik olarak şiddetli melazma tanısı alan olgularda KİMK düzeylerinin KVH riskin öngörölmesinde yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle melazmanın sadece estetik bir sorun değil, potansiyel sistemik etkileri olabilecek bir dermatoz olarak ele alınması gerektiğı düşünölmektedir. Klinik uygulamada bu tür hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri, risk faktörlerinin sorgulanması ve gerektiğinde kardiyoloji danışmanlığı planlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın, melazma hastalarında serum inflamatuvar parametrelerin düzeyleri, KİMK ve bu parametreler arasındaki korelasyon incelenerek, melazmada artmış bir KVH riskin olup olmadığı inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile literatüre katkı sağlayabileceği düşünüldü.

KVH hastalık öyküsüne ve belirgin KVH risk faktörlerine sahip kişilerin çalışmaya dahil edilmemesi ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilecek bu faktörlerin KİMK değerleri üzerine etkisi ve bias riski minimum düzeye indirilmeye çalışıldı.

Hasta grubunun serum IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α ve PGF2- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Diğer inflamatuvar belirteçlerden nötrofil sayısı, NLR, SII hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu. MPV, PLR, sedimantasyon, CRP hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α ile diğer inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Literatürde bazı dermatolojik hastalıklarda bu sitokinlerin artış gösterdiğine ilişkin bulgular bulunmasına rağmen, elde edilen tüm bu veriler, melazmanın daha çok düşük yoğunluklu, süregelen bir inflamatuvar yanıtla karakterize olabileceğini akla getirmektedir. Öte yandan sitokinlerin düşük düzeylerde tespit edilmesi; bağışıklık sisteminin zaman içinde geliştirdiği baskılayıcı denge mekanizmaları, lokal inflamatuvar yanıtın sistemik dolaşımda tam karşılığını bulmaması ya da immün regülasyona ilişkin farklı biyolojik süreçlerin devreye girmesiyle açıklanabilir. Elde edilen sonuçlar ayrıca, melazmanın sistemik düzeyde belirgin bir inflamatuvar yanıtla seyreden klasik inflamatuvar hastalıklardan ayrıştığını ve daha çok sınırlı doku düzeyinde kalan lokalize bir immün yanıtla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle IL-17 ve IL-18 gibi Th1/Th17 kaynaklı sitokinlerin baskılanmış olması, bu hücrel yolların melazma patogenezinde ön planda yer almadığına işaret etmektedir. Benzer şekilde, PGF2- α düzeylerinin düşüklüğü de pigmentasyonun düzenlenmesinde rol oynayan prostanoit mekanizmaların, melazmalı bireylerde farklı biçimde işlediğine dair bir izlenim vermektedir. Ayrıca sitokin düzeylerinin düşüklüğünün örneklem büyüklüğü, bireyler arası immün yanıt değişkenliği, kullanılan ELISA kiti ve ölçüm yöntemlerindeki

farklılıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği de düşünülmektedir. Bu faktörlerin sonuç üzerine etkilerini ayırt edebilmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalık şiddetini değerlendiren MAŞİ ve mMAŞİ ile IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , PGF2- α , NLR, PLR, SII, MPV, CRP, sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu durum hastalık şiddeti ile inflamasyon belirteçleri arasında doğrudan bir ilişki olmayabileceğini düşündürmektedir.

Melazma hastalarının VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları, AKŞ, serum trigliserid değerleri kontrollere göre daha yüksek, serum HDL ve LDL değerleri daha düşük olsa da bu değerler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda sağ KİMK, sol KİMK ve ortalama KİMK kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Her iki grupta da karotis arter plağı tespit edilen kişi bulunmamaktaydı. Hasta grubunda KİMK değerleri ile inflamatuvar mediatör ve belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu bulgular, melazma hastalarında KİMK artışının inflamasyondan ziyade oksidatif stres, vasküler ve metabolik mekanizmalar gibi başka ortak bağımlılıklar üzerinden şekillenebileceğini düşündürmektedir.

Hastalık şiddetini değerlendiren MAŞİ ve mMAŞİ ile KİMK korelasyon saptandı. Ayrıca KİMK değerleri ile melazma hastalık süresi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmış olup melazma hastalık süresi gruplara ayrıldığında (0-10 yıl, 11-20 yıl, 21-30 yıl) KİMK düzeyleri hastalık süresi arttıkça yükseldiği belirlendi. Bu durum özellikle uzun süreli hastalığa sahip ve klinik olarak şiddetli melazma tanısı alan olgularda eşlik eden KVH risk faktörleri açısından sorgulanması ve varsa erken dönemde kontrol altına alınması kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir basamak olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın önemli sınırlılıklarından biri, örneklem büyüklüğünün az olmasıdır. Bu durum istatistiksel güç üzerinde sınırlayıcı etki yaratabileceği gibi, bazı ilişkilerin saptanmasını da engellemiş olabilir.

Çalışmada değerlendirilen serum sitokinlerinin sayısı ve çeşitliliği (özellikle anti-inflamatuar sitokin) sınırlıdır. Ayrıca, serumda analiz edilen sitokin düzeylerinin eş zamanlı olarak melazma lezyonlarından alınan deri örneklerinde de incelenememiş olması, lokal ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılmasını güçleştirmiştir.

Çalışmamızda bireysel olarak subklinik ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek faktörlerden olan sigara, beslenme tarzı ve egzersiz durumu göz ardı edilmiştir. Bu durum, KİMK ölçümlerinin doğruluğunu sınırlayabilir.

Subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde yalnızca KİMK ölçüm yönteminin kullanılmış olması bir diğer sınırlılıktır. Ekokardiyografik parametreler, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve brakiyal akım aracılı dilatasyon gibi ek yöntemlerin birlikte değerlendirileceği çalışmalar, konuya ilişkin daha kapsamlı bilgi edinilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle gerçek bir sebep sonuç ilişkisi kurmak mümkün değildir. Bunun için daha geniş çaplı prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*, Sep-Oct;89(5):771-782, 2014.
2. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 7(3):305-318, 2017.
3. Fu C, Chen J, Lu J, Yi L, Tong X, Kang L ve ark. Roles of inflammation factors in melanogenesis (Review). *Mol Med Rep*, 21(3):1421-1430, 2020.
4. Hossain MR, Ansary TM, Komine M, Ohtsuki M. Diversified stimuli-induced inflammatory pathways cause skin pigmentation. *Int J Mol Sci*, 22(8):3970, 2021.
5. 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*, 37(10):761-766, 2015.
6. Castanedo-Cázares JP, Cortés-García JD, Pérez-Coronado G, Hernández-Blanco D, Torres-Alvarez B. Skin Barrier Function and Its Relationship With IL-17, IL-33, and Filaggrin in Malar Melasma. *Am J Dermatopathol*, 45(5):300-305, 2023.
7. Gorajek A, Mikut K, Maj D, Wieteska M. Cardiovascular risk in patients with selected cutaneous diseases. *J Educ Health Sport*, 12(7):105-120, 2022.
8. Hojman L, Karsulovic C. Cardiovascular disease-associated skin conditions. *Vasc Health Risk Manag*, 18:43-53, 2022.
9. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol*, 13(4):186-197, 2010.
10. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*, 27(2):96-101, 2005.
11. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, Verma S, Hassan I, Bhat Y ve ark. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol*, 58(11):1305-1310, 2019.

12. Syder NC, Elbuluk N. The history of melasma: its roots and evolution. *Dermatol Rev*, 4:5-11, 2023.
13. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Nosologic profile of dermatologic visits in Brazil. *An Bras Dermatol*, 81:545-554, 2006.
14. Walker SL, Shah M, Hubbard VG, Pradhan HM, Ghimire M. Skin disease is common in rural Nepal: results of a point prevalence study. *Br J Dermatol*, 158(2):334-338, 2008.
15. Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney Jr JA. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis*, 32:388-390, 1983.
16. Ishiy PS, Silva LR, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol*, 89(3):529-531, 2014.
17. Edalat Khah H, Amani F, Rezaifar G. Prevalence of melasma in women in Ardebil city in 2002. *Iran J Dermatol*, 7(2):72-77, 2004.
18. 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*, 56(6):933-938, 2007.
19. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, Rincón ET, Caetano R, Haley RW ve ark. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol*, 143(3):424-425, 2007.
20. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K ve ark. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24:1060-1069, 2010.
21. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL ve ark. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*, 53:440-444, 2013.
22. Shenoi 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*, 71(4):254-258, 2005.
23. Jimbow K, Minamitsuji Y. Topical therapies for melasma and disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Ther*, 14(1):35-45, 2001.

24. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*, 56:380-382, 2011.
25. 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*, 40:455-458, 1999.
26. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*, 131:1453-1457, 1995.
27. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27:151-156, 2013.
28. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K ve ark. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther*, 12(9):1967-88, 2022.
29. Ünlü E, Demirci Saadet E. Evaluation of Epidemiological and Clinical Features of Melasma Patients. *J Ank Univ Fac Med*, 76(3):220-226, 2023.
30. Yuan XH, Jin ZH. Paracrine regulation of melanogenesis. *Br J Dermatol*, 178(3):632-639, 2018.
31. Maddaleno AS, Camargo J, Mitjans M, Vinardell MP. Melanogenesis and melasma treatment. *Cosmetics*, 8(3):82, 2021.
32. Rajanala S, Maymone MB de C, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*, 25(10):13030/qt47b7r28c, 2019.
33. Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis. *EMC Dermatol*, 48:1-11, 2014.
34. Hushcha Y, Blo I, Oton-Gonzalez L, Di Mauro G, Martini F, Tognon M ve ark. MicroRNAs in the regulation of melanogenesis. *Int J Mol Sci*, 22(11):1-16, 2021.
35. D'Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci*, 17(7):1144, 2016.
36. Enkhtaivan E, Lee CH. Role of amine neurotransmitters and their receptors in skin pigmentation: Therapeutic implication. *Int J Mol Sci*, 22(15), 2021.
37. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*, 88(1):76-83, 2013.

38. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. *Int J Mol Sci*, 10:4066-4087, 2009.
39. Imokawa G, Yada Y, Kimura M. Signalling mechanisms of endothelin-induced mitogenesis and melanogenesis in human melanocytes. *Biochem J*, 314(Pt 1):305-312, 1996.
40. Bae-Harboe YC, Park H. Tyrosinase: A central regulatory protein for cutaneous pigmentation. *J Investig Dermatol*, 132:2678-2680, 2012.
41. Li P, Liu L, Chang C, Gao R, Leung C. Silencing stem cell factor gene in fibroblasts to regulate paracrine factor productions and enhance c-Kit expression in melanocytes on melanogenesis. *Int J Mol Sci*, 19:1475, 2018.
42. 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*, 56(9):939-943, 2017.
43. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG ve ark. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*, 36(1):10-16, 2009.
44. 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*, 19:865–872, 2010.
45. Kholmanskikh O, van Baren N, Brasseur F, Ottaviani S, Vanacker J, Arts N ve ark. Interleukins 1alpha and 1beta secreted by some melanoma cell lines strongly reduce expression of MITF-M and melanocyte differentiation antigens. *Int J Cancer*, 127:1625–1636, 2010.
46. Choi H, Choi H, Han J, Jin SH, Park JY, Shin DW ve ark. IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. *J Invest Dermatol*, 133:528–536, 2013.
47. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Investig Dermatol*, 96:180–185, 1991.
48. Han J, Lee E, Kim E, Yeom MH, Kwon O, Yoon TH, Lee TR, Kim K. Role of epidermal $\gamma\delta$ T-cell-derived interleukin 13 in the skin-whitening effect of Ginsenoside F1. *Exp Dermatol*, 23:860–862, 2014.

49. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA et al. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: Potential relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol*, 133:2741-2752, 2013.
50. Wittmann M, Macdonald A, Renne J. IL-18 and skin inflammation. *Autoimmun Rev*, 9:45–48, 2009.
51. Zhou J, Shang J, Song J, Ping F. Interleukin-18 augments growth ability of primary human melanocytes by PTEN inactivation through the AKT/NF- κ B pathway. *Int J Biochem Cell Biol*, 45:308–316, 2013.
52. Zhou J, Song J, Ping F, Shang J. Enhancement of the p38 MAPK and PKA signaling pathways is associated with the pro-melanogenic activity of Interleukin 33 in primary melanocytes. *J Dermatol Sci*, 73:110–116, 2014.
53. Scott G, Jacobs S, Leopardi S, Anthony FA, Learn D, Malaviya R, Pentland A. Effects of PGF2alpha on human melanocytes and regulation of the FP receptor by ultraviolet radiation. *Exp Cell Res*, 304:407–416, 2005.
54. Scott G, Leopardi S, Printup S, Malhi N, Seiberg M, Lapoint R. Proteinase-activated receptor-2 stimulates prostaglandin production in keratinocytes: Analysis of prostaglandin receptors on human melanocytes and effects of PGE2 and PGF2alpha on melanocyte dendricity. *J Invest Dermatol*, 122:1214–1224, 2004.
55. Wu XG, Hong WS, Xu A. GM-CSF: A possible prognostic serum biomarker of vitiligo patients considered for transplantation treatment with cultured autologous melanocytes: A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30:1409–1411, 2016.
56. Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, Feldmann M, Brennan FM, Breathnach SM. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and its receptors in normal and psoriatic skin: Epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol*, 94:354–362, 1993.
57. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev*, 26:25–33, 2015.

58. Natarajan VT, Ganju P, Singh A, Vijayan V, Kirty K, Yadav S ve ark. IFN- γ signaling maintains skin pigmentation homeostasis through regulation of melanosome maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111:2301–2306, 2014.
59. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*, 132:1869–1876, 2012.
60. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L, Li M. Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: A pivotal role of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo. *Acta Derm Venereol*, 95:664–670, 2015.
61. Zhou J, Ling J, Wang Y, Shang J, Ping F. Cross-talk between interferon-gamma and interleukin-18 in melanogenesis. *J Photochem Photobiol B*, 163:133–143, 2016.
62. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci*, 17(6):824, 2016.
63. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol*, 106:785–789, 1996.
64. Kwon S, Park K. Clues to the pathogenesis of melasma from its histological findings. *J Pigment Disord*, 1, 2014.
65. Kim NH, Choi SH, Lee TR ve ark. Cadherin 11 involved in basement membrane damage and dermal changes in melasma. *Acta Derm Venereol*, 96:635–640, 2016.
66. Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. *J Am Acad Dermatol*, 17:841–841, 1987.
67. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P ve ark. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23:1254–1262, 2009.
68. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ ve ark. Transcriptional profiling shows altered expression of Wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*, 131(8):1692-1700, 2011.

69. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, de Donatis GM ve ark. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol*, 138(1):171–178, 2018.
70. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*, 31(4):461–465, 2018.
71. Martin AG, Leal-Khoury S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol*, 31(6):375-378, 1992.
72. Özdemir S, Özdemir M. Gebelikte Melazma. *Turkderm*, 40:98-100, 2006.
73. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, King LE Jr, Ellis DL. Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol*, 15(12):971-980, 2006.
74. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. The histopathological characteristics of male melasma: comparison with female melasma and lentigo. *J Am Acad Dermatol*, 66(4):642-649, 2012.
75. Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, Bernd A, Kaufmann R. Quantification of tyrosinase, TRP-1, and TRP-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR—regulation by steroid hormones. *J Invest Dermatol*, 110(4):364-367, 1998.
76. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24(11):1312–1316, 2010.
77. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: how hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol*, 18(2):458-463, 2019.
78. 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*, 61(1):28-31, 1985.
79. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*, 58(11):1231-1238, 2019.
80. Yazdanfar A ve Hashemi B. Association of melasma with thyroid autoimmunity: A case-control study. *Iran J Dermatol*, 13:51-53, 2010.

81. Çakmak SK, Özcan N, Kılıç A, Koparal S, Artüz F, Çakmak A ve ark. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*, 32(5):327-330, 2015.
82. Chen Y, Vellaichamy G, Schneider SL, Kong W, Liu Z. Exposure factors in the occurrence and development of melasma (Review). *Exp Ther Med*, 27(4):131, 2024.
83. Giménez García RM, Carrasco Molina S. Drug-induced hyperpigmentation: review and case series. *J Am Board Fam Med*, 32(4):628-638, 2019.
84. Sanchez N, Pathak M, Sato S, Fitzpatrick TB ve ark. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*, 4:698-710, 1981.
85. Taş B, Köşklü A. Melasma olgularının klinik ve etyolojik olarak değerlendirilmesi. *ŞEH Tıp Bülteni*, 3-4, 1995.
86. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg*, 29:204, 2003.
87. 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*, 2014:316219, 2014.
88. Negishi K, Kushikata N, Tezuka Y, Takeuchi K, Miyamoto E, Wakamatsu S. Study of the incidence and nature of "very subtle epidermal melasma" in relation to intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg*, 30:881–886, 2004.
89. 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*, 60(9):e346-347, 2021.
90. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LDB, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol*, 171(3):588-594, 2014.
91. Australian Journal of General Practice. Melasma [Internet].
92. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*, 130(6):727-733, 1994.

93. 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*, 64(1):78-83, 2011.
94. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol*, 152(9):1051-1052, 2016.
95. Abou-Taleb DA, Ibrahim AK, Youssef EM, Moubasher AE. Reliability, validity, and sensitivity to change over time of the Modified Melasma Area and Severity Index score. *Dermatol Surg*, 43(2):210-217, 2017.
96. Asawanonda P, Taylor CR. Wood's light in dermatology. *Int J Dermatol*, 38(11):801-807, 1999.
97. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther*, 13(6):265-279, 2011.
98. Bostan E, Cakir A. The dermoscopic characteristics of melasma in relation to different skin phototypes, distribution patterns and wood lamp findings: a cross-sectional study of 236 melasma lesions. *Arch Dermatol Res*, 315(7):1927-1938, 2023.
99. Kang HY, Bahadoran P. Application of in vivo reflectance confocal microscopy in melasma classification. *J Am Acad Dermatol*, 67(1):157-158, 2012.
100. Costa MC, Eljaiek HV, Abraham LS, Azulay-Abulafia L, Ardigo M. In vivo reflectance confocal microscopy in a typical case of melasma. *An Bras Dermatol*, 87(5):782-784, 2012.
101. Sonthalia S, Jha AK, Langar S. Dermoscopy of Melasma. *Indian Dermatol Online J*, 8(6):525-526, 2017.
102. Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Chanprapaph K, Rattananukrom T. Dermal Pathology in Melasma: An Update Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 15:11-19, 2022.
103. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*, 65(4):689-697, 2011.
104. Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller BR. An overview on melasma. *J Pigment Disord*, 2(10):218, 2015.

105. Akçali C, Balci DD. Melazma tedavisi. *Turkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 4(2):27-33, 2011.
106. Ertam İ, Özkapu T. Melazma tedavisi. *Turkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 11(2):10-18, 2018.
107. Pekmezci E. A novel triple combination in treatment of melasma: Significant outcome with far less actives. *J Cosmet Dermatol*, 18(6):1700-4, 2019.
108. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part II. *J Am Acad Dermatol*, 65(4):699-714, 2011.
109. Balogh TS, Velasco MV, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Ultraviolet radiation protection current available resources in photoprotection. *An Bras Dermatol*, 86(4):732-42, 2011.
110. Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatol Ther*, 20(5):360-76, 2007. 120
111. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*, 49(9):978-86, 2010.
112. Polefka TG, Meyer TA, Agin PP, Bianchini RJ. Effects of solar radiation on the skin. *J Cosmet Dermatol*, 11(2):134-43, 2012.
113. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 195(3):298-308, 2004.
114. Özçelik S, Akyol M. Topikal güneş koruyucular. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*, 12(2 Suppl 1):76-80, 2002.
115. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol*, 26(6):614-26, 2008.
116. Jansen R, Osterwalder U, Wang SQ, Burnett M, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol*, 69(6):867.e1-867.e14, 2013.
117. Wang SQ, Tanner PR, Lim HW, Nash JF. The evolution of sunscreen products in the United States — a 12-year cross sectional study. *Photochem Photobiol Sci*, 12(1):197-202, 2012.
118. Fournanier A, Moyal D, Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 24(4):164-74, 2008.

119. McSweeney PC. The safety of nanoparticles in sunscreens: An update for general practice. *Aust Fam Physician*, 45(6):397-9, 2016.
120. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, Hamzavi IH, Lim HW. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol*, 84(5):1393-7, 2021.
121. Kaymak Y, İlter N. Güneşten koruyucu ürünler. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol Special Topics*, 3(3):34-9, 2010.
122. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*, 64(4):748-58, 2011.
123. Skotarczak K, Osmola-Mańkowska A, Lodyga M, Polańska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(1):98-112, 2015.
124. Ünal İ, Acar A. Güneşten Korunma. *Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 11(2):62-8, 2018.
125. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seité S ve ark. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21:738-42, 2007.
126. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Lacour JP ve ark. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: A prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*, 72:189-900, 2015.
127. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: A double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 30:35-42, 2014.
128. Vázquez M, Sánchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma: A randomized double blinded controlled trial. *Cutis*, 32:95-6, 1983.
129. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N ve ark. Medical management of melasma: a review with consensus recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*, 62(6):450-469, 2017.

130. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L ve ark. Medical therapies for melasma. *J Cosmet Dermatol*, 21(9):3707-3728, 2022.
131. Philipp-Dormston WG. Melasma: A step-by-step approach towards a multimodal combination therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 17:1203-1216, 2024.
132. Sabancılar E. Melazma tedavisinde %10 glikolik asit, güneş koruyucu, süt proteinleri, rumex occidentalis, skualen, salisilik asit, vitamin E içeren kremin etkinliğinin kolorimetre ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, 2010.
133. Kwon HH ve ark. A pilot study for triple combination therapy with a low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser, hydroquinone cream and oral tranexamic acid for recalcitrant Riehl's Melanosis. *J Dermatolog Treat*, 28(2):155-9, 2017.
134. Jeong SY ve ark. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream. *Dermatol Surg*, 36(6):909-18, 2010.
135. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol*, 54(4):303-309, 2009.
136. Dayal S, Sahu P, Dua R. Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life. *J Cosmet Dermatol*, 16(1):35-42, 2017.
137. 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)*, 143:58-61, 1989.
138. Balina LM, Graupe K. The Treatment of Melasma: 20% Azelaic Acid versus 4% Hydroquinone Cream. *Int J Dermatol*, 30(12):893-895, 1991.
139. Romero EAC, LJO. Retinoic acid as modulator of UVB-induced melanocyte differentiation. *J Cell Sci*, 107:1095-1103, 1994.
140. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmented disorders. *Dermatol Ther*, 19(5):280-8, 2006.

141. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. *Br J Dermatol*, 129(4):415-21, 1993.
142. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: A preliminary report. *J Dermatol*, 29(8):539-40, 2002.
143. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol*, 111(1):40-8, 1975.
144. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E ve ark. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*, 72(1):67-72, 2003.
145. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D ve ark. Preventing melasma recurrence with triple combination cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(5):611-8, 2012.
146. Na JI ve ark. Resveratrol as a multifunctional hypopigmenting agent. *Int J Mol Sci*, 20(4), 2019.
147. Wang X, Zhang Y. Resveratrol alleviates LPS-induced injury in HaCaT cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 501(1):106-12, 2018.
148. Aboul-Einien MH, Kandil SM, Abdou EM, Diab HM, Zaki MSE. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment. *J Liposome Res*, 30(1):54-67, 2020.
149. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol*, 43(8):604-7, 2004.
150. Hakozaki T ve ark. The effect of niacinamide on reducing pigmentation. *Br J Dermatol*, 147(1):20-31, 2002.
151. Navarrete-Solís J ve ark. A trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in melasma. *Dermatol Res Pract*, 2011:1-5, 2011.
152. Pazyar N, Yaghoobi R, Zeynalie M, Vala S. Intradermal tranexamic acid vs hydroquinone in melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 12:115-22, 2019.
153. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*, 21(2):173-225, 2020.
154. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*, 5(1):30-36, 2018.

155. Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Treatment of hydroquinone-resistant melasma with topical methimazole. *Dermatol Ther*, 26(1):69-72, 2013
156. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K ve ark. Update on Melasma - Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 12(9):1989-2012, 2022.
157. Iraj F, Tagmirriahi N, Gavidnia K. Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma. *Adv Biomed Res*, 1:39, 2012.
158. Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Chemical Peeling: A Useful Tool in the Office. *Actas Dermosifiliogr*, 108(4):315–22, 2017.
159. Kutlubay Z ve ark. Hiperpigmentasyon hastasına uygun dermatokozmetik uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 9(1):18-23, 2016.
160. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*, 56(3):151–63, 2015.
161. Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N ve ark. Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*, 62(6):578-584, 2017.
162. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol*, 40(5):354-7, 2001.
163. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg*, 28(9):828–32, 2002.
164. 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*, 34(1):25-30, 2007.
165. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg*, 25(1):18–22, 1999.
166. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR, Daulat S, Blanco G, Boker A ve ark. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the

- treatment of melasma in Latin American women. *J Am Acad Dermatol*, 63(6):1030–5, 2010.
167. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P ve ark. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol*, 81(2):313–24, 2019.
168. Erbil AH, Tunca M. Jessner Peeling. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*, 2(3):17-21, 2009.
169. Safoury O, Zaki N, El Nabrawy E, Farag E. A study comparing chemical peeling using modified Jessner's solution and 15% trichloroacetic acid versus 15% trichloroacetic acid in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol*, 54(1):41, 2009.
170. Ünal İ, Ertam İ. Trikloroasetik Asit Peeling. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*, 2(3):12-6, 2009.
171. Al-Waiz MM, Al-Sharqi AI. Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol Surg*, 28(5):383–7, 2002.
172. Azzam OA, Leheta TM, Nagui NA ve ark. Different therapeutic modalities for treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*, 8(4):275-81, 2009.
173. Berardesca E ve ark. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel. *Dermatol Surg*, 32(4):526-31, 2006.
174. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*, 18(5):1495-501, Ekim 2019.
175. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review. *Acta Derm Venereol*, 97(7):776–81, 2017.
176. Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol*, 66(1):58–62, 2012.
177. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hynan LS, Chong B ve ark. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral *Polypodium*

- leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol*, 149(8):981-983, 2013.
178. Goh CL, Chuah SY, Derm D, Tien S, Thng G, Vitale MA ve ark. Double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effectiveness of Polypodium leucotomos extract in the treatment of melasma in Asian skin: A pilot study. *J Clin Aesthet Dermatol*, 11(3):14, 2018.
 179. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol*, 56(9):902-908, 2017.
 180. Jiryis B, Toledano O, Avitan-Hersh E, Khamaysi Z. Management of Melasma: Laser and Other Therapies - Review Study. *J Clin Med*, 13(5):1468, 2024.
 181. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*, 3(1):11-20, 2017.
 182. Zhao L, Hu M, Xiao Q, Zhou R, Li Y, Xiong L, Li L. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in melasma: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 11(5):1587-1597, 2021.
 183. Sarkar R, Gupta M. Platelet-rich plasma in melasma – a systematic review. *Dermatol Surg*, 48(1):131-134, 2022.
 184. Kashikar Y, Madke B, Singh A, Meghe S, Rusia K. Mesotherapy for Melasma – An Updated Review. *J Pharm Bioallied Sci*, 16(Suppl 2):S1055–S1056, 2024.
 185. Chen W, Jian X, Yu B. Review of Applications of Microneedling in Melasma. *J Cosmet Dermatol*, 24(1):e16707, 2025.
 186. Kunachak S, Leelaudomlapi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment for melasma. *Aesthetic Plast Surg*, 25(2):114–117, 2001.
 187. American Heart Association. What is cardiovascular disease?
 188. WHO. The top 10 causes of death, 2020
 189. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol*, 80(25):2361–2371, 2022.
 190. TÜİK. Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri 2022
 191. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *J Multidiscip Healthc.*, 13:621-633, 2020.

192. Abdaly MS, Azizi MS, Wijaya IP, Nugroho P, Purnamasari D. Subclinical Atherosclerosis in Young Adult Population with First Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*, Apr;51(2):169-176, 2019.
193. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340:115-126, 1999.
194. Van der Valk FM, van Wijk DF, Stroes ES. Novel anti-inflammatory strategies in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 23:532-539, 2012.
195. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*, 17:1410-1422, 2011.
196. Steyers CM 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 15:11324-1149, 2014.
197. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*, 81(11):1358-1370, 2016.
198. Zhang J, Gong Y, Yu Y. PGF(2 α) receptor: a promising therapeutic target for cardiovascular disease. *Front Pharmacol*, 1:116, 2010.
199. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A ve ark. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*, 104:1598–1603, 2001.
200. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E $^{-/-}$ mice through release of interferon-gamma. *Circ Res*, 90:E34–38, 2002.
201. Miller AM, Xu D, Asquith DL ve ark. IL-33 reduces atherosclerosis development. *J Exp Med*, 205:339–346, 2008.
202. McLaren JE, Michael DR, Salter RC ve ark. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol*, 185:1222–1229, 2010.
203. Canault M, Peiretti F, Poggi M ve ark. Progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *J Pathol*, 214:574-583, 2008.
204. Ohta H, Wada H, Niwa T ve ark. Disruption of TNF-alpha gene reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, 180:11-17, 2005.
205. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A ve ark. TNF blockers lower cardiovascular event incidence in RA patients. *J Rheumatol*, 32:1213-1218, 2005.

206. Wohlin M, Helmersson J, Sundstrom J ve ark. Inflammation and carotid intima-media thickness. *Cytokine*, 38:130–136, 2007.
207. Helmersson J, Arnlov J, Axelsson T ve ark. COX-1 polymorphism and cardiovascular risk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 80:51–56, 2009.
208. Butcher MJ, Gjurich BN, Phillips T ve ark. IL-17A/IL-17RA axis in proatherogenic myeloid cell recruitment. *Circ Res*, 110:675–687, 2012.
209. Erbel C, Chen L, Bea F ve ark. IL-17A inhibition reduces atherosclerosis. *J Immunol*, 183:8167–8175, 2009.
210. Gao Q, Jiang Y, Ma T ve ark. Th17 cells in atherosclerotic plaque development. *J Immunol*, 185:5820–5827, 2010.
211. Lackner KJ, Peetz D. National Cholesterol Education Program. 2019;1723–4.
212. Oto A. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. 2002.
213. Okan Gülel. Kardiyovasküler risk faktörleri. *J Exp Clin Med*, 29(Suppl 1):S107-S116, 2012.
214. John JM, Bhatt DL. Emerging risk factors for atherosclerosis. *Indian Heart J*, 59:28-37, 2007.
215. Lacey B, Herrington WG, Preiss D ve ark. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep*, 19:28, 2017.
216. Simon A, Garipey J, Chironi G ve ark. Intima–media thickness as a tool for cardiovascular risk. *J Hypertens*, 20(2):159-169, 2002.
217. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima–media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging*, 27(6):341-345, 2007.
218. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. In: Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness. Drugs and Stroke*, 1:83-89, 2002.
219. Pignoli P, Tremoli E, Poli A ve ark. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74:1399-1406, 1986.
220. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 90(10):L18-L21, 2002.

221. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M ve ark. Carotid intima-media thickness progression and cardiovascular events: a meta-analysis. *Lancet*, 379(9831):2053-2062, 2012.
222. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V ve ark. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention: a position paper from the ESC Working Group on Peripheral Circulation. *Atherosclerosis*, 241(2):507-532, 2015.
223. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM ve ark. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57(6):450-458, 1986.
224. Tada H, Nakagawa T, Okada H ve ark. Carotid plaque score and recurrence of atherosclerotic events. *J Atheroscler Thromb*, 27(1):38-46, 2020.
225. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR ve ark. Coronary heart disease incidence and carotid wall thickness: ARIC Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*, 146(6):483-494, 1997.
226. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML ve ark. Prediction of cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review. *Circulation*, 115:459-467, 2007.
227. Nguyen HT, Vo PTD, Pham NTU, Bui TA, Nghiem TP. Carotid intima-media thickness in patients with psoriasis. *The Open Dermatology Journal*, 15:45-51, 2021.
228. Gonzalez-Lopez MA, Hernandez JL, Lacalle M ve ark. Increased subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa patients. *J Am Acad Dermatol*, 75:329-335, 2016.
229. Koseoglu C, Erdogan M, Koseoglu G, Kurmus O, Ertem Ag, Efe Th, Kurmus Gi, Durmaz T, Keles T, Bozkurt E. The relationship between lichen planus and carotid intima-media thickness. *Acta Cardiol Sin*, 32(6):738-743, 2016.
230. Hong SN, Park JC, Yoon NS ve ark. Carotid artery intima-media thickness in Behcet's disease patients without significant cardiovascular involvement. *Korean J Intern Med*, 23(2):87-93, 2008.
231. Jo JY, Chae SJ, Ryu HJ. Update on Melasma Treatments. *Ann Dermatol.*, 36(3):125-134, 2024.

232. Sarkar R, Garg S, Dominguez A, Balkrishnan R, Jain RK, Pandya AG. Development and validation of a Hindi language health-related quality of life questionnaire for melasma in Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 82(1):16-22, 2016.
233. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: crosscultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*, Jul;55(1):59–66, 2006.
234. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22(6):655-662, 2008.
235. Gülerüz T. Melazmalı hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve demografik özelliklerinin tanımlanması. Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, 120 s., 2014.
236. Matur MA. Melazma hastalarında metabolik durumun ve serum adipokin düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dahiliye Ana Bilim Dalı, İstanbul, 73 s., 2024.
237. Karakaş E. Melazma hastalarında nutrisyonel parametrelerin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, 108 s., 2020.
238. Resnik S. Melasma Induced by Oral Contraceptive Drugs. *JAMA*, 199(9):601-605, 1967.
239. Rahimi H, Mirnezami M, Yazdabadi A, Hajhashemi A. Evaluation of systemic oxidative stress in patients with melasma. *J Cosmet Dermatol*, 23(1):284-288, 2024
240. Balık ZB, Balık 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*, 30(3):81-87, 2020.
241. Shakya S, Pathak BD, Lamichhane R ve ark. Risk factors and severity of melasma in patients attending dermatology outpatient department of a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 103(37):e39674, 2024.

242. Jagannathan M, Sadagopan K, Ekkarakudy J, Anandan H. Clinico-epidemiological study of patients with melasma in a tertiary care hospital - A prospective study. *Int J Sci Stud*;4(11):117-120, 2017.
243. Sarvjot V, Vermani S, Sharma S, Mishra S, Singh A. Melasma: A clinicopathological study of 43 cases. *Indian J Pathol Microbiol*, 52(3):357-359, 2009.
244. Shrestha P, Acharya S, Baniya S, Bogati K, Pathak ID, Dhakal B. Risk factors and severity of melasma in patients attending dermatology outpatient department of a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 103(37):e39674, 2024.
245. Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka MA, Li R, An J, Ma H. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 9:1266-1278, 2018.
246. Ertekin SS, Koku Aksu AE, Koçyiğit A, Güler EM, Baykara Uluşan M, Gürel MS. Carotid intima-media thickness and serum proinflammatory cytokine levels in rosacea patients without cardiovascular risk factors. *Dermatol Ther.*, 34(1):e14733, 2021.
247. Salamon M, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, Lukamowicz M, Swiatkowska E, Wozniacka A. Stezenie wybranych cytokin prozapalnych w surowicy chorych na trądzik różowaty [Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea]. *Przegl Lek*, 65(9):371-374, 2008.
248. Yale SH, Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F ve ark. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *Wis Med J*, 115(6):317–21, 2016.
249. Ermurat S, Tezcan D. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında İnflamasyon Belirteci ve Yüksek Hastalık Aktivite Göstergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler. *UUTFD*, 48(2):189-196, 2022.
250. Kulakli S, Oguz ID, Aksan B. Tam Kan Sayımından Elde Edilen İnflamatuvar Belirteçler Psoriasis Hastalarında Biyolojik Tedavi Yanıtının Takibinde Kullanılabilir Mi? *Med Bull Sisli Etfal Hosp.*, 57(4):536-542, 2023.
251. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and

- Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int J Mol Sci*, Sep 21;24(18):14378, 2023.
252. Ghobadi H, Mohammadshahi J, Javaheri N, Fouladi N, Mirzazadeh Y, Aslani MR. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients. *Front Med*, 9, 2022.
253. Demirci BÇ, Öztürk P, Kurutaş EB. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with melasma. 2nd Kahramanmaraş Biochemistry Days, Turkish Journal of Biochemistry, Vol. 47, Suppl. 3, pp: S11, Kahramanmaraş, 2022.
254. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydın B, Şenel S, Sancakdar E ve ark. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında nötrofil/lenfosit oranı subklinik inflamasyon ve amiloidozla ilişkili midir? *Biomed Res Int*, 2013:185317, 2013.
255. Seçkin HY, Kalkan G, Baş Y ve ark. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):212-217.
256. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(1):29-38, 2005.
257. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*, 84(4):1381-1478, 2004.
258. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, Sohn S, Im S. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*, 146(2):228-237, 2002.
259. Liu W, Chen Q, Xia Y. New Mechanistic Insights of Melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 16:429-442, 2023.
260. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Advisory Board, European Stroke Conferences ve ark. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 34:290-296, 2012.