

T.C
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

MELAZMA HASTALARINDA NÜTRİSYONEL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU

ERZURUM-2020

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Melazma	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.2.1. Genetik Faktörler	3
2.1.2.2. Ultraviyole	3
2.1.2.3. Hormonal Faktörler	4
2.1.2.3.1. Over Kaynaklı Hormonlar	4
2.1.2.3.2. Tiroid Hormonları.....	5
2.1.2.3.3. Hipofiz Hormonları.....	6
2.1.2.4. İlaçlar	6
2.1.2.5. Kozmetikler	6
2.1.2.6. Sıcaklık	7
2.1.3. Patogenez.....	7
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	9
2.1.6. Korunma	11
2.1.7. Tedavi.....	11
2.1.7.1. Topikal Tedaviler	12
2.1.7.2. Kimyasal Soyma.....	22
2.1.7.3. Lazer ve Işık Tedavileri	25
2.1.7.4. Trombositten Zengin Plazma.....	29
2.1.7.5. Mezoterapi	29
2.1.7.6. Dermabrazyon	30

2.1.7.7. Mikroigñeleme.....	30
2.1.7.8. Kombinasyon Tedavileri	30
2.2. Nutrisyonel Parametreler.....	31
2.2.1. Vitamin B12	31
2.2.2. Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin ve Hemoglobin.....	31
2.2.3. Çinko	33
2.2.4. Vitamin D	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hastaların Seçimi ve Bilgi Formunun Doldurulması	37
3.2. Hasta Değerlendirme.....	37
3.3. Kan Tetkiklerinin Yapılması ve Sonuçların Değerlendirilmesi.....	38
3.4. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	73
EKLER.....	90
EK-1. Hasta Formu	90
EK-2. Etik Kurul Kararı	94

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (MAŞİ) formülü	9
Tablo 2.2. Melazma tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması	13
Tablo 3.1. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması	38
Tablo 4.1. Demografik veriler	40
Tablo 4.2. Katılımcıların ek hastalık, ilaç ve alışkanlıkları	41
Tablo 4.3. Hastaların daha önce aldıkları tedavi özellikleri	42
Tablo 4.4. Vakaların gebelik, tedavi süresi ve MAŞİ skorları	42
Tablo 4.5. Vaka ve kontrollerin demografik verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.6. Vaka ve kontrollerin alışkanlıklarının, ek hastalıklarının ve kullandıkları ilaçların karşılaştırılması	44
Tablo 4.7. Vaka ve kontrollerin kozmetik, güneş koruyucu ve tedavi karşılaştırması	45
Tablo 4.8. Vaka ve kontrollerin hemogramlarının karşılaştırılması	47
Tablo 4.9. Vaka ve kontrollerin çinko, vitamin B12 ve vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.10. Vaka ve kontrollerin ferritin, demir ve TDBK düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.11. MAŞİ ile sürekli verilerin ilişkisi	50
Tablo 4.12. MAŞİ ile vakalarının cinsiyet ve cilt tiplerinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.13. MAŞİ ile vakaların sigara, ek hastalık ve OKS kullanımının karşılaştırılması	52
Tablo 4.14. MAŞİ ile vakaların kozmetik, güneş koruyucu, tedavi ve gebelik öykülerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.15. MAŞİ ile vakaların hemoglobin, çinko, vitamin B12, vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.16. MAŞİ ile vakaların ferritin, demir ve TDBK düzeylerinin karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Cilt tiplerine göre MAŞİ dağılımları	51
---	----



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

α –MSH	: Alfa melanosit stimüle edici hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AE	: Akrodermatitis enteropatika
AFL	: Ablatif fraksiyone lazer
AHA	: alfa hidroksi asit
Anti-TPO	: anti tiroid peroksidaz
BHA	: Beta hidroksi asit
cAMP	: Siklik adenzin mono fosfat
DKH	: Doğum kontrol hapi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOPA	: Dihidroksi fenilalanin
EGF	: Epitelyal growth faktör
ER	: Östrojen reseptörü
Er-YAG	: Erbium-yttrium aluminyum garnet
ET-1	: Endotelin-1
FGF	: Fibroblast growth faktör
GA	: Glikolik aist
IL	: İnterlökin
IPL	: Intense pulsed light(Yoğun atımlı ışık)
LT	: Lökotrien
MAŞİ	: Melazma alan şiddet indeksi
MC1-R	: Melanokortin 1 reseptörü
MCH	: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	: Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	: Mean corpuscular volume
MF	: Mikozis fungoides
mMAŞİ	:Modifiye melazma alan şiddet indeksi
NAFL	: Non ablatif fraksiyone lazer
Nd-YAG	: Neodymium doped-yttrium aluminyum garnet
NME	: Nekrolitik migratuvar eritem

OKS	: Oral kontraseptif
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PG	: Prostaglandin
POMC	: Proopiomelanokortin
PRP	: Platelet rich plasma
RBC	: Red blood cell
RNA	: Ribonükleik asit
SCF	: Stem cell factor
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPF	: Sun protection factor
TCA	: Trikloro asetik asit
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekroz faktör
TRP-1 ve 2	: Tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VEGF	: Vasküler endotelyal growht faktör
WBC	: Wight blood cell
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Melikoğlu olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Şevki Özdemir, Dr. Öğr. Üy. Handan Bilen, Dr. Öğr. Üy. Erdal Pala ve Dr. Öğr. Üy. Merve Hatun Erkayman'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni ileriye taşıyan her adımında büyük emekleri olan aileme saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Geride hatırlanacak güzel günler kalmasına vesile olan başta Dr. Hatice Gencer Başol olmak üzere kıymetli asistan arkadaşlarıma, yanımda olmasalarda her zorlukta desteklerini hissettiğim dostlarıma, birlikte çalışmaktan huzur ve güven duyduğum hemşire sekreter ve personel arkadaşlarıma dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Dr. Ebru KARAKAŞ

ÖZET

Melazma Hastalarında Nütrisyonel Parametrelerin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Melazma, etyolojisinin net olarak saptanamadığı ancak genetik yatkınlık ve güneşe maruziyet, gebelik, seks hormonları, kozmetik kullanımı gibi birçok çevresel faktörün suçlandığı sıklıkla yüz gibi güneş gören alanlarda yerleşen edinsel sık görülen bir dermatolojik hastalıktır. Özgün bir laboratuvar bulgusu olmayan ve klinik olarak tanısı konulan bu hastalığın etyopatogenezinde kısıtlı çalışmalarla olsa bazı vitamin ve mineral eksikliklerinin yer alabileceği iddia edilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda melazma ile nutrisyonel parametreler arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve tedaviyi yönlendirebilmesi açısından laboratuvar tetkiklerinin yapılmasının melazma hastalarında gerekli olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-60 yaş arasındaki 100 melazma hastası ve başka dermatolojik problemler nedeni ile başvuran melazması olmayan 50 gönüllü kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda hemogram, demir, TDBK, ferritin, vitamin D, vitamin B12 ve çinko değerleri çalışıldı. Hasta grubunda Melazma Alan Şiddet İndeksi (MAŞİ) ile melazma şiddeti hesaplandı. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: 100 melazmalı hasta 50 gönüllü kontrol grubu ile yapılan bu çalışmamızda hastaların MAŞİ skoru ortalama $\pm$ standart sapma $11,1 \pm 5,8$ idi. Vaka ve kontrollerin sigara-alkol kullanımı, eşlik eden tiroid hastalığı ve kozmetik kullanma öyküsü açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, eşlik eden kronik hastalık, oral kontraseptif ve güneş koruyucu krem kullanımı yönü ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Vaka ve kontrollerin laboratuvar parametreleri incelendiğinde iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, RBC, MCH,

MCHC, PLT, vitamin D, ferritin, TDBK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen vitamin B12, çinko ve demir değerleri yönü ile anlamlı bir fark görülmedi. MAŞİ ile vakaların özellikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş, süre, gebelik sayısı ve ferritin ile pozitif korelasyon tespit edilirken diğer parametreler ile MAŞİ arasında bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç: Melazma ile nütrisyonel parametreler arasındaki ilişkiyi incelediğimiz bu çalışmamızın sonucunun, etyoloji ve tedavisi halen bilinmezlikler içeren bu hastalıkta laboratuvar parametrelerinin rutin pratikte tetkik edilmesinin gerekli olduğu hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Melazma, Demir, Vitamin B12, Çinko

ABSTRACT

Evolution Of Nutritional Parameters In Melasma Patients

Introduction and Aim: Melasma is an acquired common dermatological disease, often located in sun-exposed areas such as the face, in which its etiology cannot be clearly determined but genetic predisposition and many environmental factors such as exposure to the sun, pregnancy, sex hormones, use of cosmetics are blamed. It has been shown that this disease, which has no specific laboratory findings and is clinically diagnosed, may have some vitamin and mineral deficiencies in the etiopathogenesis, with limited studies.

In this study, we aimed to examine the relationship between melasma and nutritional parameters and to show that it may be necessary for melasma patients to perform laboratory examinations in order to guide treatment.

Material and Method: 100 melasma patients between 18-60 years old who applied to Atatürk University Medical Faculty Research and Application Hospital Skin and Venereal Diseases Polyclinic and 50 volunteer control groups who did not have melasma due to other dermatological problems were included in the study. In the patient and control groups, hemogram, iron, TDBK, ferritin, vitamin D, vitamin B12 and zinc values were studied at Atatürk University Faculty of Medicine Biochemistry Laboratory. In the patient group, the severity of melasma was calculated using the Melasma Area and Severity Index (MASI). The statistical analysis of the data obtained as a result of the study was done using SPSS version 21 software.

Results: In this study of 100 melasma patients and 50 volunteers, the MASI score of the patients was mean $\pm$ standard deviation 11.1 ± 5.8 . While there was no difference between cases and controls in terms of smoking-alcohol use, concomitant thyroid disease and history of using cosmetics, we found a statistically significant difference in terms of concomitant chronic disease, oral contraceptive pills and sunscreen cream use. When the laboratory parameters of the cases and controls were

examined, there was a statistically significant difference between the two groups in terms of hemoglobin, hematocrit, RBC, MCH, MCHC, PLT, vitamin D, ferritin, TIBC, although in the case group vitamin B12, zinc, iron was lower than the control group, there was no significant difference in terms of values. When looking at the relationship between MASI and the characteristics of the cases, a positive correlation was determined with age, duration, number of pregnancies and ferritin but no correlation was found between the other parameters and MASI.

Conclusion: We believe that the result of this study, which we examined the relationship between melasma and nutritional parameters, supports our hypothesis that the etiology and treatment of this disease, which still contains unknowns, requires laboratory parameters to be examined in routine practice.

Keywords: Melasma, Iron, Vitamin B12, Zinc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melazma (kloazma) özellikle kadınlarda ve deri tipi Fitzpatrick IV-VI olanlarda, sınırları düzensiz gri-kahverengi hiperpigmente plaklar ile karakterize, daha çok frontal bölge, malar bölge, üst dudak, yanaklar, boyun gibi güneş gören yerlerde ortaya çıkan, sık görülen, edinsel bir hastalıktır[1]. Tam olarak etyolojisi bilinmemesine rağmen genetik yatkınlık ve güneşe maruziyet, gebelik, seks hormonları, kozmetik kullanımı, ışığa duyarlandırıcı ilaçların kullanımı gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır. Melazma alan ve şiddet indeksi (MAŞİ) klinik skorlamada ve tedaviye yanıtı değerlendirilmesinde en sık kullanılan skorlama sistemidir[2].

Demir profili, hemogram, çinko, vitamin D ve vitamin B12 psöriazis, vitiligo, sistemik lupus eritematozus, alopesi areata, atopik dermatit, oral liken planus, Behçet hastalığı, rekürren aftöz stomatit, otoimmün büllöz hastalıklar, kronik pruritus gibi birçok dermatolojik hastalık ile ilişkisi bilinen ve tedaviyi de yönlendirebilen nütrisyonel parametrelerdir[3].

Melazmanın etyolojisinde demir eksikliği anemisinin, B12 ve çinko eksikliğinin yer alabileceği hatta bu parametrelerin uygun replasmanı ile melazmanın tedavisinde daha başarılı olunabileceği literatürde sadece birkaç adet çalışmaya konu olabilmektedir[4-6].

Bu çalışmamızda melazma hastalarında poliklinik şartlarında bakılması kolay olan hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, çinko, vitamin B12, vitamin D ve ferritin düzeylerini değerlendirip MAŞİ ile arasındaki ilişkiyi gözden geçirerek etyolojiye ışık tutmayı bunun neticesinde de tedavide başarı oranını arttırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melazma

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Melazma simetrik sınırları düzensiz hiperpigmente yamalarla karakterize, sadece güneş gören alanlarda (en sık yüz daha az sıklıkta boyun ve ön kol) oluşan sık görülen akkiz bir hipermelanozistir[7]. Özellikle cilt tipi Fizpatrick 4-6 olan, koyu tenli ve Afrika, Asya ve İspanyol asıllı kadınlarda daha sık görülür[7].

Irksal farklılıklar, ten rengi farklılığı ve güneşe maruziyet süresi değiştiğinden gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte %5 ile %46 arasında oldukça değişkendir[8]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5-6 milyon kadının melazmadan etkilendiği düşünülmekte iken Brezilya'da yapılan bir çalışmada yetişkin kadınların % 15–35'i, melazmadan etkilenmiştir[8, 9]. Hindistan'daki çeltik tarlası işçilerinde yapılan bir çalışmada bu oranın % 41 civarında olduğunu bildirilmiştir[10]. Gebelikte melazma prevalansı farklı çalışmalarda yüzde 15 ile 50 arasında değişkenlik göstermektedir[11, 12]. Yapılan bir çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınların %10-20'sinde melazma bildirilmiştir[13]. Kadınlarda daha sık görüldüğünden erkeklerde yapılan melazma ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Kadınlarda olduğu gibi melazma daha çok İspanyol, Asya ve Hint kökenli erkeklerde rapor edilmiştir[14]. Porto Riko'da yapılan bir araştırmada, erkeklerin melazma vakalarının sadece yüzde 10'unu oluşturduğu rapor edilirken Hintli hastalarda yapılan iki çalışmada erkeklerde melazma prevalansının yüksek olduğu (% 25.8 ve % 20.5) görülmüştür[14-16].

2.1.2. Etyoloji

Melazmanın nedeni tam olarak anlaşılamamış olsada genetik yatkınlık, ultraviyole maruziyeti ve hormonal etkiler suçlanan en önemli etiyolojik faktörlerdir[2, 17]. Östrojen düzeyini arttıran durumlar (gebelik, doğum kontrol hapi kullanma, hormon replasman tedavileri), kozmetikler, fotoduyarlandırıcı ilaçlar,

tiroid ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, ırk, psikosomatik faktörler, beslenme bozuklukları da melazmaya neden olabilmektedir[18] [2, 19-22].

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda hastaların %45'inden fazlasında pozitif aile öyküsünün tespit edilmesi genetik faktörlerin melazma gelişimindeki önemini desteklemektedir[23]. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde diğer kardeşleri etkilemeden melazma bildirilmiştir[24]. Farklı çalışmalarda pozitif aile öyküsü Latin erkeklerde %70 iken 324 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada %48 olarak bulunmuştur[8, 15]. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada hastaların % 64'ünde aile öyküsü olduğu ve bu hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığı gösterilmiştir[25].

2.1.2.2. Ultraviyole

Yüzde pigmentasyon oluşumu, melanojenik aktiviteyi uyaran hem ultraviyole A (UVA), hem ultraviyole B (UVB) hem de görünür ışıktan etkilenir[26]. Ultraviyolenin kutanöz etkilerinin çoğunun, epidermiste keratinositler ve melanositler tarafından sentezlenen MSH, ACTH ve keratinositler tarafından sentezlenen bFGF ve ET-1 gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin aracılığı ile ortaya çıktığı bilinmektedir[27]. Ultraviyole maruziyeti keratinositlerden MSH ve ACTH sentezini arttırmakta bu peptidler de melanosit proliferasyonunu ve tirozinaz aktivitesini arttırarak melanin sentezini arttırmaktadır[8]. Yapılan bir çalışmada melazma lezyonlarının, solar elastoz ve artmış vaskülerite gibi yüksek derecede ultraviyole hasar bulguları gösterdiği ve fotohasarlı deri ile normal deri kıyaslandığında fotohasarlı deride epidermisin bariyer fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir[28]. Ayrıca kronik ultraviyole maruziyetinin serbest radikal oluşturarak hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonuna yol açtığı, melanogenezi uyardığı, epidermal bariyer dengesinde önemli rol oynayan epidermal yağ asidi ve trigliserid sentezinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir [24]. Yine uzamış UV maruziyetine bağlı oluşan solar hasarın dermal inflamasyon ve fibroblast aktivasyonu ile ilişkili olduğu bunun da dermiste SCF(stem cell factor) artışı ile melanogeneze de artışa yol açtığı vurgulanmıştır[29].

2.1.2.3. Hormonal Faktörler

Östrojen ve progesteron gibi over kaynaklı hormonlar ile MSH, ACTH, β -lipotropin gibi hipofiz kaynaklı hormonların farklı mekanizmalar ile melanogenezi uyarabileceği ve melazmadan sorumlu faktörler olabileceği düşünülmektedir[30]. Melazma hastalarında eşlik eden tiroid bezi hastalıklarının da tespit edilmesi çelişkili çalışma raporları olmasına rağmen tiroid hormonlarının da etyopatogeneizde rol alabileceğini düşündürmüştür[20].

2.1.2.3.1. Over Kaynaklı Hormonlar

Gebelikte pigmentasyon atışı veya melazma başlangıcı görülmesi, doğum kontrol hapı veya hormon replasman tedavisi ile melazma oluşması, bu faktörlerin ortadan kaldırılması ile melazmanın gerilemesi, over kaynaklı hormonların etyopatogeneizde önemli faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir[30].

Östrojenin melanositlerde yer alan östrojen reseptörleri aracılığıyla melanogenezi uyardığı düşünülmektedir[24, 31]. ER α ve ER β intrasellüler östrojen reseptörü olup ER β melanositik lezyonlarda baskın olarak bulunmaktadır[32, 33]. Östrojenin ER β reseptörleri ile etkileşerek melanosit fizyolojisi ve patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir[33, 34]. Östradiolün melanositlerde tirozinazı, TRP-1 ve TRP-2 (tirozinaz ilişkili protein) transkripsiyonunu ayrıca melanin sentezini ve melanositlerde α -MSH ve MC1-R ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiş, bu şekilde gebeliğe ve doğum kontrol hapı kullanımına bağlı gelişen hiperpigmentasyonda başta östrojen olmak üzere seks steroidlerinin rol oynayabileceğine işaret edilmiştir[13, 27, 34, 35].

Progesteronun pigmentasyon üzerindeki rolü henüz netleştirilememiştir[13]. İki farklı çalışmanın birinde progesteronun melanositlerde sayıca artışa ve tirozinaz aktivitesinde artışa yol açtığı bildirilirken diğer çalışmada progesteronun doku kültüründe melanositlerin proliferasyonu üzerindeki önemli inhibitör etkisinden bahsedilmiştir[36, 37].

Yüzde oluşan ve gebelikte fizyolojik olduğu kabul edilen gebelik maskesi olarak da adlandırılan melazma, gebelerin %50-70'inde gözlenmektedir[38, 39]. Özellikle gebeliğin 3. trimestrinde belirginleşen melazmada östrojen, progesteron ve MSH artışının rol oynayabileceği düşünülmektedir[12]. Yapılan bir çalışmada melazmalı kadınların %50'sinde gebelik ile pigmentasyonda artış veya melazma başlangıcı görüldüğünü bildirmiştir. İran'da 400 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, melazma ve gebelik sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu ilişki özellikle koyu deri tiplerinde daha sık olarak bulunmuştur[12, 40].

2.1.2.3.2. Tiroid Hormonları

Tiroid hastalıkları ile melazma arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte oluşan hiperpigmentasyondan ACTH ve MSH ile benzer yapı ve fonksiyon gösterebilen TSH'nin aşırı üretimi sorumlu tutulmuştur. Bir çalışmada, gebelik sırasında veya DKH kullanırken melazma gelişen kadınların %70'inde tiroid anormallikleri saptanırken, idiyopatik melazması olan hastaların %39.4'ünde tiroid anormalliklerine rastlandığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada melazmalı hastalarda tiroid hastalıklarının 4 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir[41].

Son yıllarda yapılan bir meta analizde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında melazma hastalarında serum TSH, anti-TPO, antitiroglobulin antikör düzeylerinin daha yüksek, serum T4 düzeyinin ise daha düşük bulunduğu bildirilmiştir[20]. Endokrin hastalıklar ve melazma arasındaki ilişkiyi saptamaya çalışan bir çalışmada melazma hastalarının %6.4'ünde hipotiroidi tespit edilmiştir[42].

İdyopatik melazmalı hastalarda yapılan bir çalışmada ise tirotropin, prolaktin ve gonadotropin seviyeleri ile birlikte over ve tiroid fonksiyonlarının da melazmalı hastalarda normal olduğu gösterilmiştir[43].

2.1.2.3.3. Hipofiz Hormonları

Hipofiz bezinden salınan MSH ve daha az olmakla birlikte ACTH, melanositlerdeki melanin sentezini düzenler. Genel kabul gören bir mekanizmaya göre MSH'nin hücre membran reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz uyarılır ve hücre içi siklik adenosin mono fosfat (cAMP) düzeyi artarak tirozinaz uyarılır ve melanin sentezi gerçekleşir. Beş farklı hücre içi melanokortin reseptöründen melanokortin 1 reseptörü (MC1-R), pigmentasyonda anahtar rolü olan reseptördür [12].

2.1.2.4. İlaçlar

Melazmanın etyopatogenezinde en sık hormon içeren DKH'ler olmak üzere, antikonvülzanlar (fenitoin), fenotiazinler (klorpromazin), trisiklik antidepresanlar, antiaritmikler (amiodaron), antimalaryaller (klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin ve meflokin), antibiyotikler (tetrasiklin ve minosiklin) ve ağır metaller (altın ve gümüş tuzları, demir, bizmut) gibi fotoduyarlandırıcı ve fototoksik pek çok ilaç grubu suçlanmaktadır. Klofazimin, bleomisin, busulfan, rifampin, dapson, zidovudin de melazma benzeri pigment artışına nadiren sebep olan diğer ilaçlardır[44] [35, 45].

Yapılan iki farklı çalışmada çalışmadan birinde hastaların %11.3'ü şikayetlerinin DKH kullanımı sonrası başladığını belirtmiş iken, diğerinde bu oran %7.1 olarak bulunmuştur [12, 46].

2.1.2.5. Kozmetikler

Bergamot yağı veya furokumarin içeren parfümlü ve renkli kozmetik ürünler, kokulu sabun ve cilt temizleyicileri, bazı yağ asitleri, mineral yağların fotoaktif artıkları, parafenilendiamin ve parfüm içerikleri gibi maddelerin fototoksik mekanizma ile melazmaya neden olabileceği bilinmektedir[44, 45, 47].

2.1.2.6. Sıcaklık

Melazma etyolojisinde sıcak uygulamalarının da yeri olduğu sıcak ağda uygulaması sonrasında üst dudak üzeri bıyık bölgesinde melazma ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda sıcaklık uygulamasının hücre kültürlerinde UVB'ye benzer şekilde melanosit dendritlerinde uzama, hücre çapında büyüme ve tirozinaz aktivitesinde artışa neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir [44, 45, 48].

2.1.3. Patogenez

Melanin pigmenti, melanositlerde üretilip melanozomlar şeklinde depolanır. Melanozom sayısı ve melanin içeriği deri rengini belirleyen en önemli unsurdur. Melanin, tirozinaz enzimi aracılığı ile tirozin aminoasidinden üretilmektedir. Melanin hücre stoplazmasında sentezlendikten sonra, hücresel uzantılar yoluyla, çevredeki keratinositlerin stoplazmasına aktarılır [49].

İnsan ten rengi iki tür melanin pigmenti olan deriye kırmızımsı sarı rengi veren feomelanin ve kahverengimsi siyah rengi veren ömelanin ile belirlenir. Pigmentasyon sistemi MSH ve ACTH'ı bağlayarak cilt rengi fenotipini belirleyen MCR-1 ile kontrol edilir. MSH veya ACTH'ın hücre dışındaki reseptörüne bağlanması hücre içinde cAMP ve adenilat siklaz aktivasyonuna ve bu da melanin sentezindeki anahtar enzim olan tirozinaz enziminin aktivasyonuna sebep olur[49].

Melazmada görülen melanin pigmentasyonu diğer kazanılmış hiperpigmentasyon bozukluklarından farklıdır. Melanin pigmentasyon sürecine sadece hipertrofik melanositlerin değil, mastositler, fibroblastlar ve endotel kaynaklı sitokinler gibi tüm epidermal melanin ünitesinin sürece katılımı vardır[50].

Melazma patogenezinde hem melanozom üretiminin hem de bazal/suprabazal keratinositlere melanozom transferi artışının rol oynadığı gösterilmiştir. Melanosit dendritlerinde dallanma artışı ve melanosit proliferasyonu oluşabilmektedir[51].

Melazmada sitokinlerin de melanogenezi arttırdığı gösterilmiş olup, özellikle lökotrienlerin (LTB4), prostaglandinlerin (PGD2, PGE2), endotelinlerin, interlökinlerin (IL-1, IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın da patogeneze katkıda bulunabileceği ve melazmada majör bulgulardan birinin vaskülerite artışı ile vasküler endotelial growth faktör (VEGF) artışı olduğu düşünülmüştür [50, 52, 53]. Yine dermal fibroblastlardan salgılanan SCF ve hepatosit büyüme faktörü gibi melanojenik sitokinlerin aşırı üretiminin melanositleri aktive edebileceği düşünülmektedir[29].

2.1.4. Klinik

Melazma sıklıkla yüzde yanaklar, alın, üst dudak, burun, çene gibi güneş gören alanlarda yerleşen simetrik düzensiz kenarlı kahverengi, gri, mavi, siyah maküller ve yamalar şeklinde izlenir. Yüz dışında melazmanın en sık görüldüğü yer kollarıdır. Lezyonlar farklı dağılım alanlarına göre birkaç klinik paternde tanımlanmıştır, ancak genellikle bu paternlerin kombinasyonu görülür. Lezyonlar sentrofasyal, malar ve mandibuler olarak gruplandırabildiği gibi fasyal(santral, periferik, mikst) ve ektrafasyal olarak da gruplandırılabilir[23, 54].

Melazma klinik olarak 3 tipte karşımıza çıkmaktadır [42];

1. Sentrofasyal tip: % 65 oran ile klinik tipler arasında en sık görülendir. Lezyonlar yanak, alın, burun, çene ve üst dudakta yerleşir.
2. Malar tip: % 20 oran ile 2. sıklıkta gözlenen tiptir. Yanak ve burunda (kelebek tarzı) yerleşim gösterir.
3. Mandibuler tip: % 15 oranında gözlenir ve lezyonlar mandibula ramusunda 2 taraflı yerleşir.

Melazmada klinik skorlamada ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, en fazla melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (MAŞİ) (Melasma Area and Severity Index=MASI) kullanılmaktadır. Buna göre yüz; alın, sağ ve sol malar bölge ile çene olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılır. Her bir alan, normal deri ile kıyaslanarak, tutulum alanı 1-6 arasında; pigmentasyonun koyuluğu ve homojenitesi 1-4 arasında

puanlanır. Alın ile malar alanların % 30'u, çenenin ise % 10'u alınarak hesaplanıp 0-48 arasında puanlama yapılır[55]. MAŞİ dışında homojenite parametresinin puanlamadan çıkarılarak hesaplanan modifiye melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (mMAŞİ) de klinik skora ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanıma aday olarak gösterilmektedir[55, 56].

Tablo 2.1. Melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (MAŞİ) formülü

A (area)= tutulan alan (0-6)
D (darkness) = pigmentasyon yoğunluğu (0-4)
H (homogeneity) = homojenite (0-4)
MAŞİ = 0.3Af (Df+Hf) + 0.3Arm (Drm+Hrm) + 0.3 Alm (Dlm+Hlm) +0.1Ac (Dc+Hc)
f = forehead (alın) , rm = right malar (sağ malar), lm = left malar (sol malar) , c = chin (çene)

2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Melazmada tanı genellikle öykü ve deri muayenesi ile konulur. Öyküde etiyolojide rol oynayabilecek ilaç veya kozmetik kullanımı, aile öyküsü, hiperpigmentasyonun başlangıç dönemi ve süresi, gebelik öyküsü, arttıran ve azaltan faktörler, sir ağda yaptırma öyküsü, tiroid patolojisi sorgulanmalı ve gerekli laboratuvar tetkikleri istenmelidir[44, 45].

Wood bakısı ile melazmada pigment yoğunluğunun bulunduğu deri tabakası tespit edilebilir. Wood bakısı ile yapılan klinik sınıflama tedaviyi yönlendireceğinden ilk aşamada mutlaka yapılmalıdır[51, 57].

Maküllerin verdiği floresana göre melazma 4 gruba ayrılmaktadır.

1. Epidermal melazma: En sık gözlenen tiptir. Bazal ve suprabazal pigment depolanması gözlenirken, papiller dermiste az sayıda melanofaj bulunmaktadır. Genellikle açık kahverengi renkte olup, wood ışığı muayenesinde pigmentasyon daha belirgin hale gelir. Epidermal tip depigmente edici ajanlarla kolaylıkla tedavi edilebilmektedir.

2. Dermal melazma: Pigment yoğunluğunun daha derin olduğu dermal melazmada Wood lambasında normal cilt ile renk farkı oluşmaz. Normal ışıpta mavi-gri renkli gözlenir. Histopatolojisinde yüzeysel ve derin dermiste, damar çevresinde çok sayıda dermal melanofaj gözlenir. Epidermal pigmentasyon hafif olup tedaviye dirençlidir.

3. Mikst tip: Hem dermal hem de epidermal pigment depolanması vardır. Wood ışığı ile bazı bölgeler belirginleşirken bazı alanlarda ise belirginleşme olmaz.

4. İndetermine (belirsiz) tip: Wood ışığı ile incelenmesi faydasızdır. Wood ışığında lezyonların belirsiz ya da gözlenmediği formdur[42, 51].

Dermoskopi melazmanın teşhisi için kullanılabilir. Melazma lezyonları folliküler açıklıkların da izlendiği kahverengiden griye değişen renklerde diffüz psödoretiküler pigmentasyon gösterir. Ayrıca koyu kahverengi renkli globüller, noktalar ve lekeler görülür [58].

Gerçek zamanlı dinamik görüntüleme sağlayan, noninvaziv bir teknik olan konfokal mikroskobinin hem histolojik değişiklikleri hem de tüm lezyonu in vivo değerlendirebilmesi nedeniyle hiperpigmentasyon hastalıklarının tanısında gelecekte daha fazla yer tutacağı bildirilmektedir[59].

Tanıda sık kullanılmamasına rağmen yapılan histopatolojik incelemelerde iki tip histolojik patern ortaya konulmuştur. Epidermal paternde bazal ve suprabazal tabakada yüksek oranda dendrit ve melanozom içeren melanosit birikimi gözlenirken; dermal paternde epidermal pigmentasyonun belirgin olmadığı, yüzeysel ve derin dermiste perivasküler yerleşimli melanofajlar olduğu tespit edilmiştir[60]. Ayrıca melazmalı kişilerde, histopatolojik olarak solar hasar bulgularında ve elastik liflerin fragmentasyonunda artış olmaktadır[51, 60].

Melazmanın ayırıcı tanısında, Addison hastalığı, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, solar lentigolar, efelid, eksojen okranozis, ilaç ilişkili hiperpigmentasyon, liken planus pigmentozus, eritema diskromikum perstans,

civattenin poikiloderması, terra-firma-forme dermatozu, aktinik liken planus, fasiyal akantozis nigrikans, friksiyonel melanozis, Riehl melanozu, ailesel periorbital hiperpigmentasyon, Cafe au lait makülü, Hori nevüsü ve Ota nevüs düşünölmelidir. Bazen birlikte de bulunabilen bu hastalıklar tanıda ve tedavide zorluklara neden olabilir. Fasyal pigmentasyon ile seyreden hastalıkların birbirinden ayırımında klinik bulgular, öykü, Wood bakısı ve cilt biyopsisi faydalı olmaktadır[60, 61].

2.1.6. Korunma

Melazma tedavisinde ve korunmada, en azından SPF 30+ özellikle, titanyum dioksit veya çinko oksit gibi fiziksel filtreleri de içeren güneş koruyucu kremlerin kullanılması önerilmektedir. Bunların sadece güneşe çıkarken veya güneşli havalarda değil, günlük düzenli olarak ve tüm yıl boyunca kullanımları önerilmelidir. Kapalı ortamda da güneş koruyucu kullanmak, cam aracılığı ile geçen UVA ışınlarından da koruma sağlayacağından daha etkili olacaktır. Tüm melazma tedavi yöntemlerinde ortak nokta güneşten koruyucuların kullanılması ve tetikleyicilerden uzak durulmasıdır[44, 45, 61]. Ayrıca hastalar yaz aylarında öğlen saatlerinde direk güneş ışığına maruziyetten kaçınmak, gölge alanlarda bulunmak, UV emilimi yüksek olan kıyafetler giyinmek ve yüz ve boyun için gölge sağlayacak şapka kullanımı gibi diğer güneşten korunma yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir[61].

2.1.7. Tedavi

Melazma, kozmetik açıdan çoğu hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Her geçen gün tedavi seçenekleri artmasına rağmen, tedaviye direnç ve nüks riski oldukça fazladır. Patogenezinin hala netleşmemiş olması tedavide güçlüklerle yol açarken; tedaviye bağlı gelişen pigmentasyon bozuklukları (hipo-hiperpigmentasyon) da önemli bir sorun oluşturmaktadır. Melazmada tedavinin amacı; mevcut lezyonların kapladığı alanı azaltmak, rekürrensi önlemek, kozmetik olarak kabul edilebilir bir görünüme ulaşmak, etkili olduğu kadar yan etkisi oldukça az, güvenli bir tedavi yöntemi seçmektir[62, 63].

Çoğunlukla epidermal ve mikst tip melazma, tedaviye dermal melazmadan daha iyi yanıt verirken koyu tenlilerde daha çok görülen nüks de önemli bir sorundur. Gebelikte, laktasyon döneminde ise tedavi verilmesi önerilmemektedir [63].

Melazmada tedavi seçenekleri, birinci, ikinci ve üçüncü basamak olarak 3 grupta sınıflandırılabilir. Birinci basamak tedavi pigment üretim yollarını bloke eden topikal tedaviler ve kamufleajı; ikinci basamak tedavi kimyasal peelingi; üçüncü basamak tedavi ise lazer uygulamalarını içerir[63].

Yapılan çalışmalarda melazma tedavisinde tekli ajan kullanımına kıyasla kombine veya ardışık tedavilerin uygulanması daha etkin bulunduğu sıklıkla tedavide kombinasyon tedavileri tercih edilir[64, 65].

2.1.7.1. Topikal Tedaviler

Melazma tedavisinde kullanılan topikal tedavilerinin etki mekanizmaları; melanin sentezindeki enzimatik basamaklar üzerine etki ederek, pigment üretimini azaltmaya dayanır.

Melanin biyosentezi tirozinaz enzimi aktivitesi ile tirozinin 3,4 dihidroksifenilalanine (DOPA) hidroksilasyonu ile başlar. Ardından DOPA iki farklı melanin olan ömelanin ve feomelaninin sentezlendiği DOPA-kinon'a okside olur. Melanin sentezinde rol alan diğer bir enzim Tirozinaz aracılı protein-1 (TRP-1)'dir. Ayrıca α MSH, β MSH ve ACTH gibi bazı parakrin stimülatörler de tirozinazın aktivitesini regüle ederek melanin biyosentezinde rol alır[66].

Melazmada kullanılan topikal tedavilerin etki mekanizmaları Tablo 2.2'de yer almaktadır[63]

Tablo 2.2. Melazma tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Tirozinaz inhibisyonu	Hidrokinon Mequinol Azeleik asit Arbutin ve deoksarbutin Meyankökü ekstresi Rusinol Resveratrol 4-hidroksi-anizol 2,5dimetil-4-hidroksi3(2H)-furanon N-asetil glukozamin
Keratinosit turnoverının uyarılması	Retinoidler
Melanozom transferini azaltma	Retinoidler Soya tripsin inhibitörü
Bakır ile etkileşim	Kojik asit Askorbik asit
Melanozom matürasyonunun inhibisyonu	Arbutin ve deoksarbutin
Proteaz aktive reseptör-2'nin baskılanması	Soya tripsin inhibitörü
Plazmin inhibisyonu	Traneksamik asit
Alfa-MSH üretiminin baskılanması	Beta-karoten

1. Hidrokinon

Melazma tedavisinde altın standart olarak görülen hidrokinonun (1, 4 dihidroksibenzen), hiperpigmentasyon tedavisinde uzun dönemli etkinliği, güvenlik profili ve kombine kullanımı çok sayıda literatür ile ortaya konmuştur[67-71].

Hidrokinonun muhtemelen enzime bağlanarak veya enzimin aktif bölgesindeki bakır molekülleri ile etkileşime girerek tirozinazın inhibisyonu ile etki ettiği düşünülmektedir. Bu inhibisyon melanin sentezinin azalmasına, melanozom oluşumunun değişmesine, melanozom yıkımının artmasına ve hatta DNA ve RNA sentezinin inhibe edilmesine yol açar [64, 67, 72].

Ülkemizde % 2 ve % 4'lük konsantrasyonlarda bulunan hidrokinonun günde bir ya da iki kez, ortalama 3 ay süreyle, öncelikle kış aylarında kullanımı tercih edilmektedir. Hidrokinonun etkisi tedavinin 4. haftasından sonra görülmeye başlar ve

optimal etki 6 ile 10. haftalarda ortaya çıkar. Tedavi süresi, uzun süre kullanımına bağlı görülen yan etkiler de göz ardı edilmeden 1 yıla kadar uzatılabilir[44, 45, 73]. Ayrıca diğer topikal, sistemik ajanlar ve lazer tedavileri ile kombinasyonunda etkisinin artması en önemli avantajıdır[65, 68, 74, 75].

Hidrokinonun % 4'lük konsantrasyonunun plasebo kontrollü yapılan iki farklı çalışmasında, hidrokinon grubundaki hastalarda % 38 ve %40 ile tam klinik yanıt gözlenmiştir [73, 76]. Başka bir randomize ve plasebo kontrollü olmayan çalışmada ise, % 4'lük konsantrasyonda kullanımına geniş spektrumlu güneş koruyucu eklendiğinde etkinliğin % 89,5'e ulaştığı gözlenmiştir.[62, 77].

En sık gözlenen yan etkiler %4 konsantrasyonda %2'ye göre daha sık izlenen; lokal deri irritasyonu, kaşıntı, yanma, batma ve iritan/alerjik kontakt dermatitdir. Yüksek konsantrasyonda kronik kullanım (% 5 ve üstü) eksojen okronozis, konfeti benzeri depigmentasyon ve kolloid miliyuma neden olabilir. Hidrokinonun konsantrasyonu ve kullanım süresi arttıkça deride mavimsi-gri renk değişikliği şeklinde bulgu veren eksojen okronozis görülme oranı da artmaktadır. Hidrokinonun eksojen okronozis oluşturması fenolik içeriğinden kaynaklanmaktadır[63, 64, 78]. Kronik hidrokinon kullanımı ile ilişkilendirilen diğer nadir yan etkiler; sklera ve tırnaklarda pigmentasyon artışı, okronozis alanlarında skuamöz hücreli karsinom gelişimi ve kataraktır[63] [79].

Hidrokinon ile ilgili endişelerden biri de hidrokinonun hepatik metabolizması sonucu oluşan kemik iliği toksisitesi ve antiapoptotik etki yaratabilen benzen türevlerinden kaynaklanan risk potansiyelidir. Aslında topikal yolla uygulanan hidrokinon karaciğerde metabolize olmamakta ve hidrofilik bir molekül olarak renal yolla atılmaktadır. Diğer bir endişe nedeni ise her ne kadar topikal hidrokinon kullanımına bağlı renal adenom vakası bildirilmese de hidrokinon ve metaboliti olan benzen türevlerinden kaynaklanabilen renal adenom gelişimidir.

Günümüze kadar topikal hidrokinon uygulamaya bağlı deri veya internal organ malignitesi gelişen olgu da bildirilmemiştir [64, 80, 81].

2. Mequinol

Mequinol (4-hydroxyanisole), melanositlere zarar vermeden etki ettiği düşünölen tirozinaz enzimi yarışmalı inhibitörü olan fenolik bir ajandır. Bu bileşik Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onay almış ve topikal retinoidlerle kombinasyon halinde temin edilebilmektedir. Mequinol bir tirozinaz inhibitörü olmasına rağmen yapılan çalışmalar melazmadan çok lentijinler için yapıldığından şu anda melazma için kullanımı konusunda net öneriler bulunmamaktadır[64, 82-84].

3. Azaleik asit

Azeleik asit hipopigmentasyon etkisini tirozinazı yarışmalı bir şekilde inhibe ederek oluşturan, fenolik olmayan, pitrosporum ovale kültürlerinden elde edilen bir dikarboksilik asittir. Ayrıca, nükleik asit sentezini ve anormal melanositler üzerinde anti-proliferatif ve sitotoksik etkilere neden olan bazı mitokondriyal enzimleri de inhibe eder. Azeleik asit ayrıca, hiperpigmentasyonu arttırdığı düşünölen serbest oksijen radikallerinin üretimini de azaltmaktadır. Komedolitik etkisi ile akne karşıtı bir ajan olarak kullanılmasının yanında, hiperpigmente olmayan cilt üzerinde hipopigmentasyon etkisinin olmaması da önemli bir avantajdır.[31, 65, 85].

% 10, % 15, % 20 ve % 35 konsantrasyonlarında kullanılabilen azeleik asit melazma tedavisinde günde iki kez, 3 aydan 8 aya kadar uzanan sürelerde uygulanmalıdır. Hipopigmentasyon etkisi tedavinin 1. ya da 2. ayında başlar, yeni ve epidermal tip olgularda daha hızlı yanıt alınır[62]. Azeleik asit nadiren sebep olduğu kaşıntı, hafif eritem, yanma, akneiform erüpsiyon, telenjektazi, astım, vitiligo, hipertrikoz, herpes labialis alevlenmesi dışında iyi bir güvenlik profiline sahip olup retinoidlerle kombinasyonu bile güvenle kullanılabilir[62, 86, 87].

Bir çalışmada melazma tedavisinde % 20 azeleik asitin etkinliğinin yaklaşık% 4 hidrokinon ile aynı olduğu, ancak daha az yan etki oluşturduğu gösterilmiştir[88].

4. Arbutin ve Deoksiarbutin

Hidrokinonun beta-D-glikopiranozid türevi olan Arbutin, hiperpigmentasyon bozukluklarının tedavisinde başarıyla kullanılan ayı üzümü, kızılcık, yaban mersini gibi bitkilerden doğal olarak oluşan bir bitki ürünüdür. Arbutin tirozinaz inhibisyonu ile melanin oluşumunu azaltarak etki eder[31]. Glikozidik bağın, in vivo olarak hidrolize edilmesi hidrokinonun kontrollü salınımına yol açar[89]. Normal deri mikrobiyotası ayrıca arbutini hidrolize edebilir; ortaya çıkan hidrokinon arbutinden daha güçlü serbest radikal temizleme aktivitesi ve tirozinaz inhibisyonu gösterir. Arbutin'in etkisi doza bağımlıdır ve hidrokinondan daha az toksiktir [90].

Deoksiarbutin, hidroksil gruplarının molekülden uzaklaştırılmasıyla üretilen yakın zamanda geliştirilen bir arbutin türevidir. Bu, tirozinazın doğrudan inhibisyonu ile geri dönüşümlü cilt aydınlatması sağlar[91].

İyi kontrollü klinik çalışmaların eksik olmasına rağmen, in vitro ve in vivo deneysel çalışmalar, arbutin ve deoksiarbutinin hipermelanotik hastalıklarda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir[92, 93].

5. Rusinol(4-n-butilrezorsinol)

4-n-butilrezorsinol, hem tirozinaz hem de TRP-1'e karşı inhibe edici etkiye sahip rezorsinolden elde edilen bir hipopigmentasyon ajanıdır[94]. Melazma tedavisinde etkinliğine yönelik yapılan birçok çalışmada nadir görülen kaşıntı, yanma ve eritem yan etkileri dışında güvenli ve etkin bulunmuştur[95-97].

6. Resveratrol

Resveratrol, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan terapötik ve kemopreventif bir ajan olarak önemli bir rol oynadığı kanıtlanmış, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir polifenoldür. Resveratrol, yaşlanma karşıtı özelliklerinden dolayı da kozmetik dermatolojide giderek daha fazla kullanılmaktadır [98].

Resveratrol, çok çeşitli mekanizmalarla melanin sentezini inhibe etmesi bakımından diğer hipopigment edici ajanlardan farklıdır. Sadece direkt bir tirozinaz inhibitörü olarak değil, tirozinazın transkripsiyonu ve posttranskripsiyonel işleminde de rol oynadığından indirekt bir inhibitör olarak da etki etmektedir[99]. Ek olarak, enflamatuar süreçlerini düzenleyerek, onları oksidatif hasardan koruyarak ve bazal membranı onararak keratinositleri etkileyebilir ve keratinositlerin UV hasarını azaltarak, keratinosit aracılı melanositlerin dolaylı stimülasyonunu önler. Ayrıca resveratrolün antioksidan aktivitesi, melanin oluşumunu inhibe edebilir[100]. Tüm bu mekanizmalar ile resveratrol melazmanın etkili tedavisi için umut verici olabilir[101].

7. N-asetil glikozamin

N-asetil glikozamin tirozinaz enziminin glikozilasyonunu inhibe ederek etki gösteren melazma tedavisinde tek başına %2 konsantrasyonda veya niasinamid ile kombine kullanılabilen bir tirozinaz inhibitörüdür[102].

8. Retinoidler

Tretinoin, tazaroten, adapalen gibi retinoidler melazma tedavisinde değişen başarı oranlarında kullanılmıştır. Retinoidlerin etkilerini keratinositlerin hücre döngüsünün arttırarak, keratinositlere melanozom transferini azaltarak ve kombinasyonda kullanılan diğer etkenlerin deriye penetrasyonunu arttırarak gösterdiği düşünülmektedir[102].

Tretinoin %0,1-%0,05-%0,025 konsantrasyonlarda hiperpigmentasyon ile seyreden hastalıkların tedavisinde hem tek başına hem de kombinasyon tedavilerinde en fazla kullanılan retinoiddir. Topikal retinoidlerin yan etkileri oldukça sık olup hafif-orta şiddette yanma, batma, pullanma, eritem, soyulma şeklindedir. Koyu deri tipinde fazla irritasyon ve inflamasyon hiperpigmentasyona yol açabilir[102, 103].

Adapalen %0,1 ve tazaroten %0,1 de melazma tedavisinde tretinoin kadar etkin bulunmuş ve irritasyon etkilerinin daha az olduğu gözlenmiştir[103, 104].

9. Kojik asit

Kojik asit, Acetobacter, Aspergillus ve Penicillium türlerinin metaboliti olan, etkisini bakır ile etkileşime girerek tirozin kinaz inhibisyonu ile gösteren renk açıcı bir üründür[102]. Melasma tedavisinde % 1-4 konsantrasyonlarında kullanılır ve glikolik asit, hidrokinon gibi ajanlarla kombine edildiğinde etkinliği artar[105].

10. Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin cilt aydınlatıcı etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Melanositler, çok çeşitli kimyasal araçlara cevap verir. Kortikosteroidlerin prostaglandin ve lökotrien gibi mediatörlerin sentezi üzerindeki inhibitör etkileri, kısmen melanogenez üzerindeki etkilerini açıklayabilir. Monoterapi olarak değil sinerjistik etki göstermek ve iritan etkiyi önlemek amacıyla diğer topikal ajanlarla kombine kullanılırlar[31].

11. Askorbik asit

C Vitamini (L-Askorbik asit), cilt üzerinde antioksidan, yaşlanma karşıtı ve beyazlatıcı etkiler gibi birçok olumlu etkiye sahiptir. Melazmanın tedavisinde C vitamininin önemi, tirozinazın aktif bölgesinde bakır ile etkileşime girerek ve dopakinonu DOPA'ya indirgeyerek melanogenezini etkilemesinden

kaynaklanmaktadır. Ayrıca, melanogenezi tetikleyen serbest radikal üretimini de önler ve ultraviyole (UVA ve UVB) radyasyonun emilimini önleyerek foto-koruma etkisi oluşturur[106, 107]. Yapılan birçok çalışmada C vitamini tek başına veya diğer topikal ajanlarla, lazer tedavileri ile kombine edilerek kullanıldığında etkili ve güvenli bulunmuştur[108, 109].

12. Niasinamid

Niasinamid (nikotinamid), melanositlerden keratinositlere melanozom transferini engelleyerek pigmentasyonu azaltıcı etki gösteren vitamin B3'ün biyolojik olarak aktif, amid formudur[31]. Yapılan çalışmalarda sadece pigmentasyon azaltıcı etkisi değil minimal yan etki potansiyeli ve solar hasarı da azaltmadaki etkilerinden dolayı melazma tedavisinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir[110].

13. Dioik asit

Dioik asit, oleik asitten biyofermantasyon yolu ile üretilen monoansatüre dikarbosilik asit türevidir. Etkisini tirozinaz transkripsiyonunu regüle eden nükleer peroksizom proliferatör-aktive edici reseptöre agonist olarak bağlanarak hücrel melanin sentezini ve melanozom transferini inhibe ederek gösteren cilt beyazlatıcı etkisi olan bir moleküldür. Dioik asitin %2 hidrokinon ile etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada dioik asit, hidrokinon kadar güvenli ve etkin bulunmuştur[111].

14. Traneksamik asit

Traneksamik asit, plazminojenin lizin kalıntılarına bağlanıp plazmine dönüşümünü engelleyen bir tür antifibrinolitik ilaçtır. Traneksamik asitin hiperpigmentasyonu azaltıcı etkisi ilk olarak kronik ürtikerli bir hastanın traneksamik asit ile tedavisi esnasında tesadüfen keşfedilmiş olup son zamanlarda farklı uygulama yolları ile melazma tedavisinde etkili bir ajan olabileceği üzerinde durulmaktadır[112].

Traneksamik asit, lizin aminoasidinin sentetik bir türevidir ve antifibrinolitik etkisini, plazminojen molekülleri üzerindeki lizin bağlanma yerlerinin geri dönüşümlü blokajı ile plazmin oluşumunu önleyerek gösterir. Plazminojen ayrıca epidermisinin bazal tabakasında da bulunur[112].

Traneksamik asit, anti-plazmin aktiviteye sahiptir ve bu etki plazmin melanojenik ve anjiyojenik özelliklere sahip olduğundan, onu melazmanın tedavisi için aday yapar. Son zamanlarda, melasma lezyonlarında VEGF artışı ile eritem, vaskülarite ve dermiste mast hücre sayısının artışı gösterilmiştir. Plasmin vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) miktarını artırır, traneksamik asidin oluşturduğu plazmin inhibisyonu ile melazma patogeneğinde önemli rol oynayan VEGF de azalır[113].

Ayrıca traneksamik asit, araşidonik asit ve α -MSH oluşumunu azaltabilir ve bu sayede melanositte pigment üretiminin azalmasına neden olabilir[113].

Traneksamik asidin topikal (%3), oral (günde iki kez 250 mg), mikroenjeksiyon-mikronedling (4 mg/ml) uygulamaları ile melazma tedavisinde etkili ve güvenilir bir ajan olduğu ortaya konmaktadır[114-116].

15. N-asetilsistein

Primer etkisini bir antioksidan olan glutatyonun hücre içinde artışı ile gösteren N-asetilsisteinin sistemik ve topikal formunun toksik epidermal nekroliz, ilaç aşırı duyarlılık sendromu, trikotillomani, faktitisyel dermatit ve onikotillomani, iktiyozlar, kontakt dermatit, atopik dermatit, melazma, psödoporfî, bağ dokusu hastalıkları, yara iyileşmesi ve alopesi gibi birçok dermatolojik hastalıkta kullanımı giderek artmaktadır. Antioksidan etkisi dışında antienflamatuar etkisiyle, nörotransmitter seviyelerini değiştirerek, fibroblastların ve keratinositlerin çoğalmasını engelleyerek ve vazodilatasyona neden olarak birçok dermatolojik hastalıkta olduğu gibi melazma da etkili olduğu düşünülmektedir[117]. N-asetilsisteinin melazma üzerindeki etkisi melaninden daha açık renkte olan feomelanin sentezini uyaran glutatyonu arttırmasına ve içindeki kükürtün de

tirozinaz enzimini inhibe etmesine bağlanmıştır. 12 kadın hasta üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada % 4,7 n-asetilsistein ve % 2 hidrokinon kombinasyonu tedavisinin melazmayı azalttığı bulunmuştur[118].

16. Diğer Oral ve Topikal Tedavi Ajanları

Flavonoidler, iyi bilinen antienflamatuar, antioksidan, antiviral ve antikarsinojenik özelliklere sahip doğal olarak oluşan polifenolik bileşiklerdir. Arasında gallik asit (yeşil çay yapraklarından), ellagik asit (yeşil çay, çilek, okaliptüs vb.) ve aloesin (aloe ağacından) gibi ajanların bulunduğu flavonoid bileşiklerinin çoğu, hipopigmente edici etkilere sahiptir ve rolleri hala araştırılmaktadır[89].

Üzüm çekirdeğinden elde edilen **oral prosiyanidin ve vit A, C, E** antioksidan özellikleri nedeniyle melazmada kullanıma giren diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu antioksidanların etkilerini, ultraviyole ışınlarının etkisiyle oluşan serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasıyla melanin sentezinin azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen bir çalışmada, prosiyanidinin melazmada etkili ve güvenilir bir tedavi alternatifi olabileceği belirtilmiştir[119].

Likoris ekstresi (meyan kökü), çok yıllık bitki Glycyrrhiza glabra kökü olup Glabridin, meyan kökü ekstraktının yağda çözünür bir türevidir. Tirozinaz inhibisyonu ile birlikte antienflamatuar özelliklere sahip olan Glabridinin ve başka bir meyan kökü türevi olan Liquiritinin melazmanın tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir[120, 121].

Melatonin hormonu epifiz bezi tarafından salgılanan, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimleri uyaran güçlü bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici olup α -MSH reseptörlerini de inhibe eder. Yapılan bir çalışmada oral ve topikal melatoninin melazma tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir[122].

Glutasyon; glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinin oluşturduğu tripeptid yapıda insan vücudundaki hücrelerin ürettiği en güçlü endojen antioksidanlardan biridir. Tirozinaz inhibisyonu ve ömelanin-feomelanin oranında değişikliğe yol açarak melazma tedavisinde oral veya topikal uygulama ile etkili sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülmektedir[123, 124]

Topikal metformin, çinko sülfat, sisteamid, flutamid, metimazol, linkomisin-linoleik asit kombinasyonu ve pigment düzeltici serum(traneksamik asit, tetrapeptitler, plankton özütleri, niasinamid, feniletil, resorsinol, undesilenol ve fenilalanin içerir.) gibi birçok yeni molekülün melazma tedavisinde umut verici olduğu çalışmalar ile desteklenmektedir[71, 123, 125, 126].

2.1.7.2. Kimyasal Soyma

Etki mekanizması melaninin uzaklaştırılması esasına dayanan kimyasal peeling ajanları uzun yıllardır fasiyal hiperpigmentasyonda tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılmaktadır. Melazma tedavisinde kimyasal soyucu olarak sıklıkla alfa hidroksi asitler (AHA), beta hidroksi asitler (BHA), triklorasetik asit, Jessner solüsyonu, salisilik asit, tretinoin (% 1) kullanılmaktadır[64]. En etkin sonuç epidermal melazmada gözlenirken tek başına kimyasal peeling yerine kombine tedavi alanlarda veya kimyasal peeling işleminden sonra topikal tedavilerin kullanıldığı hastalarda tedavi etkinliği daha yüksektir.

Kimyasal peelinglerin ortak yan etkileri irritasyon, hiper-hipopigmentasyon, enfeksiyon, skar, alerjik reaksiyon, milia, ve akneiform erüpsiyondur. Koyu ten rengine sahip kişilerde kimyasal soyucu tedavi uygulamasında postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskinin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır[102].

1) Alfa hidroksi asitler (AHA)

AHA'lar glikolik asit(GA), sitrik asit, laktik asit, malik asit, tartarik asit ve piruvik asiti içeren ve meyvelerden üretilmiş organik asitlerdir. Bunların, tirozinaz

aktivitesini pH'dan bağımsız şekilde baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir[127].

AHA'lar arasında en sık kullanılan ve en güvenli peeling ajanı olduğu düşünülen, en küçük molekül ve epidermise en iyi penetre olma özelliğine sahip olan glikolik asittir.

GA konsantrasyona ve derideki kalış süresine göre; çok yüzeysel, yüzeysel ve orta derinlikte peeling neden olur. Çok yüzeysel peeling; % 30-50 GA'in kısa zamanlı (1-2 dk), yüzeysel peeling; % 50-70 GA'in değişken zamanlarda (2-20 dakika), orta derinlikte peeling ise % 70 GA'in değişken zamanlarda uygulanması ile (3 ile 30 dakika) veya % 35 TCA ile % 70 GA kombinasyonları ile oluşturulur[127, 128].

Glikolik asidin hem tek başına, hem diğer kimyasal peeling ajanları ile hem de diğer topikal tedaviler ile kombinasyonunun melazma tedavisinde yüksek etkinlikle kullanılabileceği, postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon ve alerjik reaksiyon yönünden de dikkatli olunması gerektiği birçok çalışma ile desteklenmiştir[127, 129, 130].

AHA'ların bir üyesi olan laktik asit, etkisini korneositlerin adezyonunu azaltarak gösteren ve bu etkisi ile stratum korneum kalınlığını azaltmak, iktiyoz, foliküler hiperkeratoz, seboreik keratoz, aktinik keratoz ve verruka vulgaris gibi hastalıkları kontrol etmek amacıyla kullanılan bir ajandır. Verruka vulgaris ve iktiyozis için sık kullanılan laktik asit kimyasal peeling amacıyla da kullanılmaktadır[131]. Laktik asit %92 konsantrasyonda 3-4 haftalık aralar ile en az 6 seans uygulandığında MAŞİ skorunda anlamlı azalmalar izlendiğinden melazma tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmiştir[132].

Piruvik asit, alifatik karbon atomunun pozisyonunda bir keton grubuna sahip karboksilik asit olan bir alfa keto asittir. Piruvik asit, küçük molekül yapısı ile derin penetrasyona izin verdiğinden potansiyel bir asit olarak kabul edilir ve orta derinlikte peeling etkisi oluşturur. Keratolitik, antimikrobiyal, sebostatik etkiler gösterir ve

kollajen ve elastik lif oluşumunu uyarır. Piruvik asit, % 40 ile % 70 arasında değişen konsantrasyonlarda kırışıklıklar, pigment bozuklukları, akne ve yüzeysel skarlarda etkin bir şekilde ve düşük yan etki profili ile kullanılabilir [133] .

2) Salisilik asit peeling

Salisilik asit, melazma ve akne sonrasında gelişen postinflamatuvar hiperpigmentasyonun tedavisinde tüm cilt tiplerinde etkili ve güvenli şekilde kullanılan bir beta-hidroksiasittir. %20-30 konsantrasyonlarda kullanılan salisilik asit peeling ile en sık görülen yan etkiler kurutlanma, kuruluk, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyondur[64].

3) Trikloroasetik asit peeling

Trikloroasetik asit(TCA), peeling olarak % 15- 75 gibi konsantrasyonlarda kullanılabilen bir asittir. Konsantrasyonu ile orantılı olarak soyma derinliği de artmaktadır. Etkisini konsantrasyon ile orantılı olarak protein denatürasyonuna yol açarak epidermal ve dermal hasar ile göstermektedir. Fotoyaşlanma, kırışıklıklar, aktinik keratoz, melazma, lentigo simpleks ve akne skarlarında kullanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli uygulama ile derin dermal hasara yol açtığından postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve skar riski taşır [134]. Yapılan bir çalışmada TCA ile askorbik asit krem kombine edildiğinde etkisinin arttığı ve komplikasyon olarak oluşabilecek hiperpigmentasyon riskinin azaldığı bildirilmiştir [135].

4) Jessner peeling

Yüzeysel soyucu etkisi olan Jessner Solüsyonu(JS), % 95 etanol içinde % 14 rezorsinol, % 14 salisilik asit ve % 14 laktik asitten oluşur. Hidrokinona benzer şekilde etki gösteren rezorsinol, kontakt dermatite ve tekrarlanan maruz kalma durumunda hidrokinon ile çapraz duyarlılığa neden olma riskini doğurabilir. Rezorsinol ile oluşturulabilen 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. Fotoyaşlanma, melazma, aktinik keratoz ve akne skarlarında başarı ile kullanılan Jessner solüsyonu etkisi TCA ile kombine edildiğinde daha da artmaktadır[136].

Bu kimyasal peeling ajanları dışında yüzeysel peeling etkisi oluşturan tretinoin peeling; orta-derin peeling etkisi oluşturan Brody peeling (Solid CO₂ + 35%TCA), Monheit peeling (JS + 35% TCA), Coleman peeling (70% GA + 35% TCA) ve %88 Fenol peeling melazma tedavisinde kullanıma aday ajanlardır[136].

2.1.7.3. Lazer ve Işık Tedavileri

Son yıllarda yapılan çalışmaların giderek artması ile melazma tedavisinde de yer bulan lazer ve ışık tedavileri, alternatif bir üçüncü seçenek tedavi basamağı olup topikal tedaviye veya kimyasal soyma tedavilerine karşı dirençli olan hastalar için faydalı olabilirler[137].

Bu yöntemler, kimyasal peelinglere benzer etkiyle melanin yıkımını hızlandırmakta ancak melanin üretiminin kendisini hedeflememektedir. Etkisini melanin pigmentini hedefleyerek yıktığı selektif fototermoliz ile gösterir. Lazer ve ışığa dayalı tedaviden önce hasta danışmanlığının anahtar noktalarından biri, bu tedavilerin melazmaya bağlı hiperpigmentasyonun giderilmesini hızlandırma etkisine sahip olmalarına rağmen melazmaya yönelik tedavi olmadığı, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve rekürrens riskidir. Aslında seçilmesi gereken tedavi melanin sentez ve transfer basamağına etkili bir topikal rejim ile melanin uzaklaştırmasını sağlayan kimyasal soyma veya lazer tedavilerini içermelidir[137]. Bugüne kadar sayısız klinik çalışmada çok sayıda farklı lazer tedavisi çalışılmış ve çok çeşitli etkinlik ve yan etkiler gösterilmiştir.

Melazmada lazer ve ışık tedavileri yoğun atımlı ışık (IPL), Q-anahtarlı lazerler, pikosaniye lazerler, nonablatif fraksiyone lazerler ve ablatif fraksiyone lazerler olarak beş kategoride incenebilir.

1) IPL(Intense Pulsed Light - Yoğun Atımlı Işık)

Intense pulsed light (IPL) tedavisinde, bir flaş lambası aracılığı ile 515 nm ile 1200 nm arasındaki dalga boylarında ışık yayan lazer olmayan ışık kaynağı kullanılır. Farklı filtreler ile seçici kromoforların (melanin, hemoglobin gibi) hedeflenmesine izin vererek çeşitli pigmenter bozuklukların tedavisinde kullanılır. Atım süresi milisaniye aralığında olan IPL'in cildin çeşitli seviyelerine nüfuz etmesini sağlayan ve aynı anda hem epidermal hem de dermal melazmayı hedef alan bir dalga boyu spektrumu kullanması lazer tedavisine üstünlüğüdür. Uygulama alanı etrafında minimal düzeyde yanma, ağrı ve kısa süreli eritem gelişebildiği gibi uygulama sonrasında gelişebilen postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon ve skar dokusu oluşumu kullanımını kısıtlayan en önemli komplikasyonlarıdır[137].

Yapılan çalışmalarda IPL'in melazma tedavisinde etkin olduğu, tek başına kullanımı yerine topikal tedavilerle kombine kullanımının daha faydalı olduğu ve epidermal tip melazmada dermal tip ve mikst tipe göre daha etkili olduğu gösterilmiştir[138, 139].

2) Q-Anahtarlı Lazerler(Q-Switched Lazerler)

Q-anahtarlı lazerler, melanozomları geçici fototermolize uğratan çok kısa atım sürelerine sahip yüksek yoğunluklu lazer ışınları üretir. Melanini hedef alan Q-anahtarlı lazerler, yakut(ruby)(694 nm), alexandrite (755 nm) ve neodymium katkılı yttrium alüminyum garnet (neodymium-doped yttrium alüminyum garnet) (Nd: YAG; 532 nm veya 1064 nm) dahil olmak üzere birçok dalga boyunda mevcuttur. Melazma tedavilerinde etkin olmaları beklenen bu lazerler ile yapılan çalışmalarda etkinliğin düşük, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve rekürrens riskinin yüksek olması hayal kırıklığı yaratmıştır[137].

Q-switched ruby lazer melanine daha selektif olmasına rağmen yapılan kısıtlı çalışmalarda melazmada belirgin bir etkisi olmadığından bahsedilmektedir[140].

Q-switched alexandrite lazer daha uzun dalga boyunda ışıma yaparak daha derine penetre olur. Tek başına etkinliği belirgin olmayıp topikal tedavilerle ve CO2 lazer ile kombinasyonunda etkinliğinin arttığı belirtilmektedir[141].

Q- switched Nd: YAG lazerler daha derine penetre olarak dermal melanini hedefleyen, minimal epidermal hasara yol açan melazma tedavisinde en sık kullanılan lazerlerdir. Giderek popülerliği artan ve melazma tedavisinde umut vaad eden düşük akımlı (low fluence) veya subtermolitik Q-anahtarlı tedavi adı verilen Q-anahtarlı lazer 1064 nm dalga boyunu kullanıp daha derine penetre olarak melanosit ve keratinosit hasarı olmaksızın melaninin parçalanmasını sağlar[137]. Bu lazer tedavisinin etkinliği gösteren bir çalışmada tedavi sonrasında oluşan benekli ve konfeti tarzda hipopigmentasyona ve tüm hastalarda oluşan rebound hiperpigmentasyona dikkat çekilmiştir[142].

3) Nonablatif Fraksiyone Lazerler

Fraksiyonel yenileme, genel olarak nonablatif fraksiyonel lazer (NAFL) ve ablatif fraksiyonel lazer (AFL) olarak kategorize edilebilir. NAFL cihazları su içeren dokuları hedef alarak, stratum korneumun tedavi boyunca korunduğu ve deride gözle görülür bir hasarın olmadığı, dermis içerisinde ablatif eşiğin altında olan hasar sütunları oluşturarak etki eder. NAFL'de 1440 nm, 1540 nm, 1550 nm ve 1927 nm dahil olmak üzere dört farklı dalga boyu kullanılır. 1440 nm'de, 1540 nm'de ve 1550 nm'de NAFL, epidermisi atlayarak ve dermal-epidermal bileşkeden midretiküler dermise uzanan, neokollajenezi ve yeniden yapılanmayı indükleyen orta infrared dalga boylarını kullanır. Melazmanın iyileştirilmesinde ana mekanizmanın, tedaviden sonraki haftalarda, oluşturulan bu mikrotermal tedavi bölgelerinden dermal melanofajların transepidermal eliminasyonu olduğu varsayılmaktadır [137].

Genel olarak NAFL tedavisi, özellikle hastalar tedaviden önce ve sonra topikal bir anti-tirozinaz kremi ile tedaviyi kombine ettiğinde, IPL ve Q-anahtarlı lazer tedavileriyle karşılaştırıldığında daha etkili bir yanıt sunmaktadır. Tüm NAFL tedavilerinde rekürrens görülebilmesine rağmen, rekürrensin 3 aydan önce ortaya

çıkma eğiliminde olduğu IPL ve Q-anahtarlı lazerlerde göre rekürrensın yaklaşık daha geç gerçekleştiği düşünölmektedir[137].

4) Ablatif Fraksiyone Lazerler

CO2 lazer ve erbium- yttrium alüminyum garnet (Er: YAG) lazer gibi ablatif lazerler fraksiyone resurfing diye adlandırılan mikroskopik düzeyde termal hasar yaratan, tam kat epidermal hasar yaratmayan ve iyileşme hızı yüksek olan bir uygulama ile melazma tedavisinde kullanılmaktadır. Fraksiyonel resurfing, ablatif lazer ile uygulanabildiği gibi nonablatif lazer ile de uygulanabilir[137].

CO2 lazer, deri hücrelerinde su tarafından kuvvetlice absorbe edilen, nüfuz derinliği melanin ve hemoglobinden bağımsız olarak sadece su içeriğine bağı olan 10.600-nm dalga boyunda ışık yayar. Fraksiyonel olarak oluşturulan hasar sayesinde epidermal hasar oranı azalır ve daha az yan etki, daha az dispigmentasyon riski oluşturur. Aynı zamanda oluşan bu mikroskopik hasar bölgelerinin, melanin içeren epidermal nekrotik debrislerin dermoepidermal bileşkeden epidermise transportunda rol oynadığı düşünölmektedir[137]. Yapılan bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak bir gruba topikal tedavi (Kligman formölü), bir gruba fraksiyone CO2 lazer, diğer gruba ise iki tedavi birlikte uygulanmış. Kombine tedavi alan hastaların tedavi cevabının ve remisyon sürelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir[143].

Er: YAG lazer enerjisinin (2940 nm) su tarafından deriden emilimi, karbon dioksit lazerinden 10 kat daha etkili olup minimal termal hasarın oluştuğu daha yüzeysel doku ablasyonuna izin verir[137]. Yapılan az sayıda çalışmada etkinliği konusunda güçlü kanıtlar bulunmamaktadır [144].

5) Pikosaniye Lazerler

Lazer tasarımıındaki son yenilikler, pikosaniye atımlar üreten yeni bir lazer sınıfı getirmiştir. Daha kısa lazer atım süreleri, fototermal etkilerden daha fazla fotoakustik etki ile oluşan pigment parçalanması ile sonuçlanır. Termal hasar,

melazmalı hastalar için konvansiyonel Q-anahtarlı lazer tedavisinin en büyük dezavantajı ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonun nedeni gibi görünmektedir. Bu yolla çevre dokuya termal hasar verilmeden pigment uzaklaştırılmasında daha etkili olunabilir. 532 nm, 755 nm ve 1064 nm dalga boylarında uygulanabilen pikosaniye lazerler fotoakustik mekanizmalar yoluyla çalışma potansiyeli nedeniyle, yakın gelecekte melazmalı hastalarda yeni ve etkili bir tedavi yöntemi olabilirler[137].

Ayrıca melazmanın vasküler bileşenini hedefleyerek çalıştığı düşünülen atımlı boya lazeri (Pulse Dye Laser-PDL; 585 nm) ve iki farklı dalga boyundaki ışığı birlikte veya ayrı ayrı yayabilen bakır bromid (CuBr; 511-578 nm) lazer farklı etkinlik profilleri ile melazma tedavisinde kullanılabilmektedir[145, 146].

2.1.7.4. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma (platelet rich plasma-PRP) uygulaması, hiperpigmentasyon tedavisinde kullanımı ile ilgili verileri yeterli olmamakla birlikte volümetrik dolum, cilt gençleştirme, akne izleri ve alopesi gibi kozmetik dermatolojide giderek kullanımı artan bir uygulamadır. Otolog kanın santrifüjü ile elde edilen PRP'nin etkisi trombositlerin α -granüllerinde bulunan başta platelet-derived growth factor (PDGF) olmak üzere, transforming growth faktör (TGF)- β 1, epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktör (FGF) ve vascular endotelial growth faktör (VEGF) gibi mediatörler ile sağlanır[102]. PRP'nin melazmada etkin olduğunu gösteren çalışmalar bu hipotezi (TGF)- β 1'in melanogenez inhibisyonu etkisine dayandırmaktadır[147]. PRP' nin melazmada etkinliği ile ilgili yeterli veriler olmamakla birlikte işlem sonrasında oluşan geçici eritem, ödem, ağrı gibi düşük yan etki profili nedeni ile melazma tedavisinde tek başına veya diğer tedaviler ile kombine olarak kullanılabilmektedir [148, 149]

2.1.7.5. Mezoterapi

Son yıllarda traneksamik asit, C, E, A vitaminleri, glutatyon ve piruvik asit ile yapılan mezoterapiler melazma tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Yeterli

alışmalar olmamasına rağmen melazmada kombine tedavilerde veya monoterapi olarak kullanılabileceği düşünölmektedir [108].

2.1.7.6. Dermabrazyon

Mikrodermabrazyon (MDA), cilt tonu düzensizliği, fotoyaşlanma, stria, melazma ve akne izleri de dahil olmak üzere yara izlerini tedavi etmek için kullanılan minimal invaziv bir epidermal yüzey yenileme işlemdir. Melazma tedavisinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[150].

2.1.7.7. Mikroığneleme

Yeterli alışma bulunmamasına rağmen melasma tedavisinde tek başına veya renk açıcılarla birlikte uygulandığında etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur[151, 152].

2.1.7.8. Kombinasyon Tedavileri

Melazma tedavisinde birçok tedavi yöntemi bulunmasına rağmen henüz yüksek başarı oranı sağlayan ve rekürrens oranını azaltan tedavi modaliteleri bulunamamıştır. Son zamanlarda başarı oranları daha fazla olduğundan sıklıkla kombine tedaviler monoterapiye tercih edilmektedir. Kombinasyon tedavileri topikal ajanların birbiri ile kombinasyonu şeklinde olabilir. Bu kombinasyonlar arasında Kligman formülü (% 5 hidrokinon, % 0.1 tretinoin ve % 0.1 deksametazon), modifiye Kligman formülü (% 4 hidrokinon, % 0.05 tretinoin ve % 1 hidrokortizon asetat), Pathak'ın (% hidrokinon ve % 0.05-0.1 tretinoin) ve Westerhof'un formülü (% 4.7 N-asetilsistein, % 2 hidrokinon ve % 0.1 triamsinolon asetonid) vardır[153]. Kombinasyonlar topikal ajanların birbiri ile kombinasyonu şeklinde olabileceği gibi topikal tedaviler ile kimyasal peeling veya lazer tedavilerinin kombinasyonu veya kimyasal soyma ve lazer uygulamalarının birbirleri ile kombinasyonu şeklinde oluşturulmakta olup tedavi algoritmasında net bir kombinasyon standardizasyonu bulunmamaktadır.

2.2. Nutrisyonel Parametreler

2.2.1. Vitamin B12

Vitamin B12 (Siyanokobalamin), süt ürünlerinde ve ette bulunan suda znebilir bir B vitaminidir. Vitamin B12, DNA ve RNA sentezinde, protein ve lipid metabolizmasında ve hemoglobin sentezinde görev alan başta metiyonin sentaz ve metilmalonil-koenzim A-mutaz olmak üzere birçok enzim için kofaktör olarak görev yapar. Kobalamin insanlar tarafından sentezlenemez ve et, karaciğer, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerle alınır. B12 vitamini mideden salgılanan intrinsek faktöre bağlanarak ileumdan emilir. Eksikliği katı vejeteryan diyet veya gastrik intrinsek faktörde azalma (pernisiyoz anemi), gastrektomi, terminal ileum cerrahi rezeksiyonu gibi sekonder nedenlerle gelişir. B12 vitamini için diyet ile alınması önerilen günlük alım yetişkinlerde 2.4 µg'dir. Normal serum seviyeleri 200 ila 900 pg / mL (150 ila 660 picomol) arasındadır [154].

Klasik B12 vitamini eksikliği, derin anemiye ve anoreksi, irritabilite, apati, güçsüzlük ve ellerde ve ayaklarda parestezi ile belirgin nörolojik belirtilere, duygudurum değişikliğine, konfüzyon ve hafıza kaybına neden olabilir. Deri bulguları sık değildir ancak fleksural alanlarda, el ayalarında, ayak tabanlarında, tırnakta, oral mukozada belirgin hiperpigmentasyon ve nadiren diffüz veya yüzde melazma benzeri hiperpigmentasyon görülebilir. Eksikliğinde atrofik glossit, rekürren aftöz stomatit, sa ve tırnak değişiklikleri de gözlenebilir. Pernisiyoz anemili hastalarda poliozis, vitiligo ve alopesi areata daha sık görülür[155]

2.2.2. Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin ve Hemoglobin

Demir; kolaylıkla elektron alıp verme özelliğinde olan, Hem'in yapısında yer alarak oksijen bağlayan molekül olan hemoglobin ve myoglobinin yapısına katılan, ayrıca sitokrom ve diğer birçok enzimin yapımı için gerekli olan bir elementtir. Vücutta demir dengesi çok hassas olup demir eksikliği veya fazlalığı insanlarda en sık görülen hastalıklardan birisidir. Demir Emilimi büyük oranda duodenumdan az miktarda da jejunumdan olmaktadır. Vücuttaki total demir içeriğini büyük oranda

demir emilimi sağlamakta olup vücuttaki depo demir miktarı ve eritropoezin aktif veya pasif olması emilim oranını etkileyen en önemli faktörlerdir. Plazmada demir taşıyıcı protein transferin olup klinik olarak transferin'in demirin bağlanacak olduğu alanına total demir bağlama kapasitesi (TDBK) denir. Normalde plazma demir düzeyi 100 µg/dl, TDBK ise 300 µg/dl'dır. Bu nedenle transferrin'in yaklaşık olarak yalnız 1/3'ü kullanılmış olup 2/3 bölgesi daha demir bağlayabilir. Ferritin'in plazma oranı 12- 300 µg/L olup plazma oranı demir depolarının göstergesidir [156].

Demir eksikliği dünyada en sık görülen anemi olup önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hemoglobin (Hb) düzeyinin erkekte 13 gr/dl; kadında 12gr/dl'den az olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Demir eksikliği, demirden fakir diyet veya emilim bozukluğundan kaynaklanan azalmış demir alımına veya vücudun farklı bölgelerinden olan kan kayıplarının sonucunda gelişen demir kaybında artmaya bağlıdır[157].

Demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi, asemptomatik olabileceği gibi zengin bir klinik spektrum ile de karşımıza çıkabilir. Sık görülen belirtiler zayıflık, yorgunluk, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, egzersiz intoleransı, egzersiz dispnesi, vertigo, soğuk intoleransı, huzursuz bacaklar olarak sıralanabilir. Muayene bulguları ise solgunluk, kuru veya pürüzlü cilt, mavi sklera, atrofik glossit, keilitis, koilonişi, disfaji, saç dökülmesi olarak sıralanabilir[157].

Ayrıca demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin Behçet Hastalığı, rekürren aftöz stomatit, alopesi areata, telogen effluvium, kronik pruritus gibi birçok dermatolojik hastalıkla da birlikte olabileceği bildirilmektedir[158, 159].

Demir eksikliğinde serum demir düzeyi azalmış, serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK) genellikle artmıştır. Ferritin düzeyinin ölçülmesi depo demirini gösteren en basit yöntemdir. Hastalığı komplike hale getiren bir durum yok ise ferritin 12µL'den düşüktür[156].

2.2.3. Çinko

İnsan vücudunda çinko (Zn), 2-3 gr ağırlığında stabil bir şekilde iskelet kası ve kemiklerden sonra en çok karaciğer ve deride bulunur. Epidermis başta stratum spinozum tabakasında olmak üzere dermise kıyasla daha fazla Zn içerir[3, 160].

Zn, hücrelerde bir çift değerlikli iyon olarak bulunduğundan ve hücre zarını geçerken bir redoks reaksiyonuna ihtiyaç duymadığından hücrelerde Zn homeostazını korumak için düzenlenme (SLC solute-linked carrier) iki gen ailesi tarafından kontrol edilen, ZnT(Zn transporter) ve ZIP(Zrt-, Irt-like protein) denilen taşıyıcı proteinler ile kontrol edilir. ZnT'ler ve ZIP'lar sırasıyla Zn atılımı ve alımında yer alır. ZnT'lerin ve ZIP'lerin yanı sıra, metalotiyoninler (MT) de Zn düzenlemesinde görev alırlar[3, 160].

Zn, birçok enzimatik reaksiyon için bir kofaktördür ve birçok transkripsiyon faktörü için gereklidir. Zn-parmak proteinleri, DNA etkileşimi, RNA paketlenmesi, transkripsiyonun aktivasyonu, apoptozun düzenlenmesi, proteinlerin katlanması ve birleştirilmesi ve lipit bağlanması gibi birçok yolda görev alır. Ek olarak, insan proteinlerinin yaklaşık % 10'u Zn'ye bağlanır. Bu nedenle Zn, gelişme, farklılaşma ve hücre büyümesi gibi çok çeşitli organik aktivitelerle ilişkilidir[3, 160].

Zn eksikliği temel olarak kazanılmış ve kalıtsal olarak iki kategoride incelenebilir. Kalıtsal çinko eksikliği akrodermatitis enteropatika (AE) olarak bilinirken kazanılmış Zn eksikliği bazen malabsorpsiyon sendromu, total parenteral beslenme, kronik karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu veya malignitesi olan kişilerde gelişebildiği gibi vejeteryanlar, alkolikler, hamile kadınlar, bebekler ve yaşlılar Zn eksikliği açısından risk altındadır.

AE, bağırsaktan çinko alımı ile görevli ZIP4 proteinini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklı kalıtsal bir çinko eksikliğidir. AE'nin klinik triadı, akral, periorifisyal ve anogenital alanlarda yerleşen akrodermatit, diare, alopesidir[161].

Nekrolitik migratuar eritem (NME) glukagonomanın cilt bulgusu olarak kabul edilir. Glukagonomalı hastalarda serum glukagon seviyeleri artmış olup cerrahi tedavi veya glukagon antagonistleri ile tedavi edildiği zaman, NME cilt lezyonları gerileme eğilimindedir. Glukagonun doğrudan NME cilt lezyonlarına neden olduğu varsayılmakla birlikte, NME'nin karaciğer fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar mediatörlerin artışı ve özellikle Zn, esansiyel yağ asitleri ve esansiyel aminoasitlerin nütisyonel veya metabolik eksiklikleri dahil olmak üzere başka durumlarda da gelişebileceği düşünülmektedir. Serum glukagon seviyeleri değişken olduğundan yüksek serum glukagon seviyesinin NME'nin tek aracısı olmadığını düşündürür. Glukogonoması olmayan çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya bir malignitesi olan NME hastalarında serum Zn seviyelerinin belirgin şekilde düşük olduğu bazı yayınlar ile belgelenmektedir. Çinko replasmanı ile NME lezyonlarının iyileşmesi, AE ile NME lezyonlarını yerleşiminin ve histopatolojisinin benzer oluşu NME patogenezinde artan glukagon seviyeleri kadar çinko eksikliğininde rol oynadığını düşündürmektedir[161].

Papüler lezyonlu atrişi (alopesi universalis konjenita) ve kalıtsal D vitamini dirençli raşitizm doğumdan sonra saç köklerinin kalıcı kaybı ile karakterize nadir görülen, Zn-parmak proteinlerinde mutasyonlar sonucu gelişen otozomal resesif hastalıklardır. Yine ZnT1 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, nadir görülen otozomal resesif dermatoz olan epidermodisplazia verrusiformis gelişiminde rol oynar. Kazanılmış çinko eksikliği iyi tanımlanmış bir tablo olup eritematöz skuamlı veya kabuklu plaklar, erozyonlar, alopesi, paronişi, glossit veya keilit ile karşımıza çıkar[161].

Ayrıca çinko eksikliği, enflamatuvar hastalıklar (atopik dermatit, oral liken planus ve Behçet hastalığı), otoimmün büllöz hastalıklar (pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid), kalıtsal büllöz hastalıklar (kalıtsal epidermolizis büllöza) ve hiperpigmentasyon (melazma) dahil olmak üzere bazı cilt hastalıklarında bildirilmektedir. Zn, immün sistemlerin düzenlenmesinde yer aldığı için çinko eksikliğinin bu inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişmesinde rol alması muhtemeldir[3, 107].

2.2.4. Vitamin D

D vitamini ön planda kalsiyum ve fosfor metabolizması ile kemik mineralizasyonunda görevli, yağda eriyen vitaminler arasında yer alan endojen olarak da sentezlenebildiği için hormon grubunda da değerlendirilen bir steroldür[162].

D vitamin kaynakları; D vitamini öncül molekülleri olan diyetle bitkilerden alınan vitamin D2 (ergokalsiferol), tereyağı, yumurta, somon, sardalya, uskumru gibi yağlı balıklar ve karaciğer gibi hayvansal gıdalardan alınan vitamin D3 (kolekalsiferol) ve endojen olarak ultraviyole B etki ile deride sentezlenen D3 (kolekalsiferol)dür. Diyetle alınan veya endojen olarak sentezlenen vitamin D öncülleri yağ dokuda depo edilerek gerektiğinde dolaşıma salınmakta ve önce karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif molekül olan kalsitriole diğer adı ile 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşmektedir[163].

Amerikan Geriatri Derneği'nin önerisine göre 1,25 dihidroksi vitamin D'nin optimal serum düzeyi 30 ng/mL(75 nmol/L) olmalıdır[164]. 12 ile 20 ng/mL arasındaki değerler D vitamin yetersizliği olarak tanımlanırken 12 ng/mLden daha düşük değerler D vitamin eksikliği olarak tanımlanır[165]. Günlük alınması önerilen D vitamin miktarının infantil dönemde 400 IU / gün olduğu tahmin edilmektedir; ancak 1 yaşından sonra önerilen günlük alım miktarı günde 600 IU ve 71 yaşından sonra önerilen günlük alım miktarı günde 800 IU'ya ulaşır[166].

D vitamininin, iskelet ve kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanserler, merkezi sinir sistemi hastalıkları, üreme hastalıkları, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarda rolü olduğu gibi birçok dermatolojik hastalık ile de ilişkisi bilinmektedir. D vitamini düzeyi atopik dermatit, psöriazis, vitiligo, mikozis fungoides (MF), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz, alopesi areata ve polimorfik ışık erüpsiyonu gibi birçok dermatolojik hastalık ile ilişkilidir[166].

Kalsitriol, keratinosit proliferasyonu ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyerek ve sitokin salınımının inhibisyonu ile T hücre proliferasyonunu azaltarak psöriazis etyopatogenezindeki birçok basamağa etki ettiğinden psöriazis tedavisinde oral ve topikal olarak kullanılır[167]. Yine D vitamin düzeyleri ile SLE hastalık aktivite skoru ve renal ve kardiyovasküler hastalıkların artış sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir[168].

Melazma ile D vitamin düzeyi ilişkisine bakıldığında ise D vitamin düzeylerinin melazmalı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir[4].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Bilgi Formunun Doldurulması

29.03.2018 tarihinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan B.30.2.ATA.0.01.00/139 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmamıza Mart 2018–Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran dahil edilme ve dışlanma kriterlerini taşıyan 100 melazmalı hasta ile kontrol grubu olarak da melazma dışı bir nedenle polikliniğimize başvuran 50 gönüllü dahil edildi. Çalışma öncesi her hastaya çalışma hakkında bilgilendirilme yapıldı ve hastalardan aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Melazma hastası olmak
- 18-60 yaş aralığında olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu kabul edip imzalamak

Hastaların dışlanma kriterleri:

- Yüzde hiperpigmentasyon ile giden Sistemik Lupus Eritematozus; Okranozis; Addison gibi diğer hastalıklara sahip olmak
- Herhangi bir malign hastalığa sahip olmak

3.2. Hasta Değerlendirme

Literatürler doğrultusunda oluşturulan, yüzyüze görüşme tekniği ile doldurulan hasta ve gönüllü kayıt formu ile hastalar demografik özellikleri, etyolojide rol oynayabilecek faktörler açısından ayrıntılı olarak sorgulandı (Ek 1).

Hastaların deri tipleri Fitzpatrick sınıflandırmasına göre belirlendi ve 1-6 arasında skorlandı (Tablo 3.1) Hastaların lezyonları klinik muayene ile

değerlendirilerek melazma klinik şiddetinin belirlenmesi için minimum değer 0 ve maximum değer 48 olarak ölçülen MAŞİ skorları hesaplandı.

Tablo 3.1. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

Deri tipi	Görünüm	Güneşe karşı reaksiyon
I	Açık ten rengi, kıvıllı veya sarı saçlar, maviyeşil gözler	Oldukça duyarlı, kolay yanma, bronzlaşma yok ya da çok az
II	Açık ten rengi, sarı veya kahverengi saçlar, mavi-ela gözler	Oldukça duyarlı, kolay yanma, hafif bronzlaşma
III	Daha koyu ten rengi ve beyaz ırka dahil kişilerin bilinen tüm özellikleri	Orta derecede duyarlı, orta derecede yanma, yavaş bronzlaşma
IV	Açık kahverengi ten, koyu kahverengi saçlar, koyu renkli gözler	Orta dereceli duyarlı, nadiren ve çok az yanma, kolay bronzlaşma
V	Esmer ten rengi, koyu renkli gözler	Çok az duyarlı, nadiren yanma, kolay bronzlaşma
VI	Zenciler	Yanma yok, bronzlaşma oldukça iyi

3.3. Kan Tetkiklerinin Yapılması ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Melazmaya özgü bir laboratuvar tetkiki bulunmamakta olup çalışmamızda, melazmaya eşlik edebilecek durumları ve etyolojide rol oynayabilecek laboratuvar parametrelerini değerlendirmek adına hasta ve kontrol grubunda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda hemogram, demir, TDBK, ferritin, vitamin D, vitamin B12 ve çinko düzeyleri çalışıldı. Referans değerleri literatürlere dayanarak belirlenen aşağıdaki değerler olarak kabul edilip sonuçlar kaydedildi. Hemoglobin kadında 12 g/dL erkekte 14 g/dL altında, vitamin B12 200 pg/mL altında, çinko 11.5 micromol/mL(70 microg/dL) altında, vitamin D 30 ng/mL altında, ferritin 30 ng/mL altında, demir 50 microg/dL altında düşük kabul edilirken TDBK 250 microg/dL üstünde yüksek olarak kabul edildi[6, 164, 169-172].

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analiz SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerde iki grup karşılaştırmaları veriler normal dağıldığında Bağımsız örneklem t testi, normal dağılmadığında Mann Whitney u testi ile, üç grup karşılaştırması normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler Pearson Ki-kare, Fisher'in kesinlik testi ve Yates süreklilik düzeltmesi ile karşılaştırıldı. Sürekli veriler arası ilişki, veriler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon ile bakıldı. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 150 hastanın 122 (%81)'si kadın, 28(%19)'i, erkekti. Hastaların yaş aralığı 18 ile 55 arasında, yaş ortalaması $31,3 \pm 8,8$ olarak saptandı. (Tablo 4.1)

Katılımcıların 62 (%41,3)'si ev hanımı, 47(%31,3)'si öğrenci ve 41(%27,4)'i çalışan idi.

Katılımcıların eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında 44(%29,1)'ü ilkokul ve altı, 38(%20,7)'i lise, 75(%50)'i üniversite mezunu olduğunu belirtti. (Tablo 4.1)

Katılımcıların 78(%52)'i bekar, 72 (%48)'si evli idi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Demografik veriler

Özellik	
Yaş *	31,3± 8,8
Cinsiyet n (%)	
Kadın	122 (%81)
Erkek	28 (%19)
Medeni Durum n(%)	
Bekar	78 (%52)
Evli	71 (%48)
Meslek n (%)	
Ev hanımı	62 (%41,3)
Öğrenci	47 (%31,3)
Çalışan	41 (% 27,4)
Eğitim Düzeyi n (%)	
İlkokul ve altı	44 (%29,1)
Lise	38 (%20,7)
Üniversite	75 (%50)

* ortalama ± standart sapma

Çalışmaya katılanların 30(%20)'u sigara kullanıyorken 120(%80)'si sigara kullanmıyordu. Alkol kullanımına bakıldığında hastaların 145(%98)'i alkol almadığını 5 (%3)'i alkol aldığını ifade etti. (Tablo 4.2)

Katılımcıların 137(%91)'sinin kronik hastalığı yokken, 13(%9) kişide kronik hastalık mevcuttu. (Tablo 4.2)

Düzenli ilaç kullanımına bakıldığında; katılımcıların 136 (%91)'sı OKS kullanmıyorken, 14 (%9) kişi OKS kullanıyordu. Katılımcıların hiçbiri antiepileptik ilaç kullanmıyordu. Katılımcılardan 4(%3) kişi tiroid ilacı kullanırken, 146(%97) kişide tiroid hastalığı yoktu. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Katılımcıların ek hastalık, ilaç ve alışkanlıkları

Özellik	
Sigara n (%)	
Yok	120 (%80)
Var	30 (%20)
Alkol n (%)	
Yok	145 (%98)
Var	5 (%3)
Kronik hastalık n (%)	
Yok	137 (%91)
Var	13 (%9)
OKS kullanımı n (%)	
Yok	136 (%91)
Var	14 (%9)
Tiroid n (%)	
Yok	146 (%97)
Var	4 (%3)
Antiepileptik n (%)	
Yok	150 (%100)
Var	0 (%0)

Katılımcıların daha önce tedavi alıp almadığına bakıldığında; 52(%35)'si daha önce tedavi almış 98(%65)'i de tedavi almamıştı. Daha önce tedavi alanların 32'si Kligman, 15'i %2 veya 4 hidrokinon, 1 kişi Dermapen, 4 kişi de ikili tedavi (Dermapen-Lazer, Dermapen-Kligman, 2 kişi Lazer-Kligman) almıştı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların daha önce aldıkları tedavi özellikleri

Özellik	
Tedavi n (%)	
Yok	98 (%65)
Kligman	32 (%21)
Hidrokinon	15 (%10)
Dermapen	1 (%1)
İkili Tedavi	4 (%3)

Vakaların 54 (%54)'ü daha önce gebelik yaşamamış iken, 46(%46)'sının gebelik öyküsü vardı. Gebelik yaşayan vakalardan 8(%17,4) kişi 1 gebelik, 19(%41,3) kişi 2 gebelik, 9(%19,6) kişi 3 gebelik, 7(%15,2) kişi 4 gebelik, 2(%4,3) kişi 5 gebelik ve 1(%2,2) kişi 7 gebelik yaşamıştı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Vakaların gebelik, tedavi süresi ve MAŞİ skorları

Özellik	
Gebelik n(%)	
Yok	54(%54)
1-2 gebelik	27(%27)
3-4 gebelik	16 (%16)
5-7 gebelik	3 (%3)
Tedavi Süresi*	4,8 ± 3,7
MAŞİ Skoru*	11,1 ± 5,8

*Ortalama ±Standart Sapma

Çalışmaya katılan 100 melazmalı hasta ve 50 kontrol karşılaştırıldığında, vakaların yaşları 32,5(19-54) ile kontrollerin yaşları 25 (18-55) arasında anlamlı fark bulunamadı. (p=0,144) (Tablo 4.5.)

Vakaların 95(%95)'i kadın, 5(%5)'i erkek, kontrollerin 27(%54)'si kadın, 23(%46)'ü erkekti. Vaka ve kontrollerin cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmakta idi. (p<0,001) (Tablo 4.5)

Vakaların 53(%53)'ü ev hanımı, 22(%22)'si öğrenci, 25(%25)'i çalışan iken, kontrollerin 9(%18)'u ev hanımı, 25(%50)'i öğrenci, 16(%32)'si çalışan idi. İki

grubun meslekleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Bu anlamlılığın ev hanımı grubundan kaynaklandığı görüldü. (Tablo 4.5)

Vaka ve kontrollerin eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında, vakaların 28(%28)'i ilkokul ve altı, 27(%27)'si lise, 45(%45)'i ise üniversite mezunu iken, kontrollerin 16(%32)'sı ilkokul ve altı, 4(%8)'ü lise, 30(%60)'u üniversite mezunu idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,023$) ve farkı oluşturan grubun lise grubu olduğu görüldü. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Vaka ve kontrollerin demografik verilerinin karşılaştırılması

Özellik	Vaka (100)	Kontrol (50)	p
Yaş ¹	32,5 (19-54)	25 (18-55)	0,144 ^a
Cinsiyet n (%)			
Kadın	95 (%95)	27 (%54)	<0,001^b
Erkek	5 (%5)	23 (%46)	
Medeni Durum n(%)			
Bekar	46 (%46)	32 (%64)	0,038^b
Evli	54 (%54)	18 (%36)	
Meslek n (%)			
Ev hanımı	53 (%53)	9 (%18)	<0,001^b
Öğrenci	22 (%22)	25 (%50)	
Çalışan	25 (%25)	16 (%32)	
Eğitim Düzeyi n (%)			
İlkokul ve altı	28 (%28)	16 (%32)	0,023^b
Lise	27 (%27)	4 (%8)	
Üniversite	45 (%45)	30 (%60)	

^aMann Whitney u Testi ^bPearson Ki kare testi

¹ Medyan (Minimum- Maximum)

Vaka ve kontrollerin sigara içme durumları karşılaştırıldığında vakaların 84(%84)'ü sigara kullanmıyor, 16(%16)'sı sigara kullanıyordu. Kontrollerin ise 36(%72)'sı sigara kullanmıyor, 14(%28)'ü sigara kullanıyordu. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0,83$) (Tablo 4.6)

Vakaların 98(%98)'i alkol kullanmıyor, 2(%2)'si alkol kullanıyorken, kontrollerin 47(%94)'si alkol kullanmıyor, 3(%6)'ü alkol kullanıyordu. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (p=0,334) (Tablo 4.6)

Kronik hastalık açısından vaka ve kontroller incelendiğinde, vakaların 87(%87)'sinin kronik hastalığı yok, 13(%13)'ünün vardı. Kontrollerin ise hiçbirinin kronik hastalığı yoktu. Gruplar arasında anlamlı fark vardı. (p=0,005) (Tablo 4.6) Vaka ve kontrollerin OKS kullanımına bakıldığında, vakaların 14(%14)'ü kullanıyor, 86(%86)'sı kullanmıyordu. Kontrollerin ise hiçbiri OKS kullanmıyordu. İki grup arasında anlamlı fark bulundu. (p=0,005) (Tablo 4.6)

Vakaların 4(%4)'ünde tiroit hastalığı varken, 96(%96)'sında tiroit hastalığı yoktu. Kontrollerin hiçbirinde tiroit hastalığı yoktu. Gruplar arası anlamlı fark bulunamadı(p=0,302). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Vaka ve kontrollerin alışkanlıklarının, ek hastalıklarının ve kullandıkları ilaçların karşılaştırılması

Özellik	Vaka (100)	Kontrol (50)	p
Sigara n (%)			
Yok	84 (%84)	36 (%72)	0,83 ^a
Var	16 (%16)	14 (%28)	
Alkol n (%)			
Yok	98 (%98)	47 (%94)	0,334 ^d
Var	2 (%2)	3 (%6)	
Kronik hastalık n (%)			
Yok	87 (%87)	50 (%100)	0,005^d
Var	13 (%13)	0 (%0)	
OKS kullanımı n (%)			
Yok	86 (%86)	50 (%100)	0,005^d
Var	14 (%14)	0 (%0)	
Tiroit n (%)			
Yok	96 (%96)	50 (%100)	0,302 ^d
Var	4 (%4)	0 (%0)	

^a Pearson Ki kare testi, ^b Fisher exact testi

Vaka ve kontrollerin kozmetik kullanımı karşılaştırıldığında vakaların 22(%22)'si kozmetik kullanıyorken, 78(%78)'i kullanmıyordu. Kontrollerin ise

9(%18)'u kullanıyorken, 41(%82)'i kullanmıyordu ve vaka ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. (p=0,568). (Tablo 4.7)

Vakaların 35(%35)'i güneş koruyucu kullanmıyorken, 27(%27)'si ara sıra 38(%38)'i sürekli kullandığını ifade etti. Kontrollerin 35(%70)'i güneş koruyucu kullanmıyorken, 1(%2) kişi ara sıra, 14(%28)'ü sürekli kullandığını ifade etti. İki grup arasında anlamlı fark bulundu (p<0,001) , ikili karşılaştırmalarda tüm grupların birbirinden farklı olduğu görüldü. (p<0,05). (Tablo 4.7)

Daha önce tedavi almaları açısından vaka ve kontroller incelendiğinde, vakaların 48(%48)'i tedavi almamışken, 52(%52)'si almıştı. Kontrollerin hiçbiri daha önce tedavi almamıştı. İki grup arasında anlamlı fark bulundu. (p<0,001) (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Vaka ve kontrollerin kozmetik, güneş koruyucu ve tedavi karşılaştırması

Özellik	Vaka (100)	Kontrol (50)	p
Kozmetik Kullanımı n (%)			
Yok	78 (%78)	41 (%82)	0,568 ^a
Var	22 (%22)	9 (%18)	
Güneş Koruyucu Kullanımı n (%)			
Yok	35 (%35)	35 (%70)	<0,001 ^a
Ara sıra	27 (%27)	1 (%2)	
Var	38 (%38)	14 (%28)	
Tedavi n (%)			
Yok	48 (%48)	50 (%100)	<0,001 ^a
Var	52 (%52)	0 (%)	

^a Pearson Ki kare testi

Vaka ve kontrollerin WBC değerleri karşılaştırıldığında vakalar (7870 (4480-12640)) ve kontroller (7950 (550-21840)) arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,680).

Vakaların RBC değerleri (4929 ± 424) ile kontrollerin RBC değerleri (5193 ± 615) arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,008$). (Tablo 4.8)

Hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında vakaların değerlerinin ($13,4 \pm 1,4$) kontrollerin değerlerinden ($14,5 \pm 1,7$) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Ayrıca Hemoglobin değerlerini kadınlarda 12, erkeklerde 14'ün altını düşük diğerlerini normal olarak sınıflandırdığımızda; vakaların 14'ü düşük 86'sı normal, kontrollerin 5'i düşük, 45'inin normal olduğu görüldü. İki grup arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p=0,664$). (Tablo 4.8)

Hematokrit değerlerine bakıldığında ise vakaların hematokrit değerlerinin ortalama±standart sapması $41,4 \pm 3,9$ ile, kontrollerden $43,2 \pm 4,4$ ile anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0,011$). (Tablo 4.8)

Vaka ve kontrollerin MCV değerleri karşılaştırıldığında vakaların MCV değerlerinin ortancası 85 iken değer 64-97 arasında dağılmaktaydı. Kontrollerin ise ortancası 85 değerler ise 27-100 arasındaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. MCH değerlerine bakıldığında vakaların 27(18-32) ile kontrollerden 29 (17-34) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. MCHC değerlerinin de vakaların 32(28-35) ile kontrollerden 33 (29-85) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). (Tablo 4.8)

Vaka ve kontrollerin platelet değerleri karşılaştırıldığında vakaların 295 500 (259 000- 471 000) ile kontrollerden 270 500 (151 000- 418 000) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. ($p=0,022$). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Vaka ve kontrollerin hemogramlarının karşılaştırılması

Özellik	Vaka (100)	Kontrol (50)	p
WBC ¹	7870 (4480-12640)	7950 (550-21840)	0,680 ^a
RBC ²	4929 ± 424	5193 ± 615	0,008^b
HGB ²	13,4 ± 1,4	14,5 ± 1,7	<0,001^b
HGB n(%)			
Düşük	14(%14)	5(%10)	0,664 ^c
Normal	86 (%86)	45(%90)	
HCT ²	41,4 ± 3,9	43,2 ± 4,4	0,011^b
MCV ¹	85 (64-97)	85 (27- 100)	0,812 ^a
MCH ¹	27 (18-32)	29 (17-34)	0,005^a
MCHC ¹	32 (28-35)	33 (29-85)	<0,001^a
PLT ¹	295 500 (159 000- 471 000)	270 500 (151 000- 418 000)	0,022^a

¹ Medyan (Minimum- Maximum) ²Ortalama ± Standart Sapma^a Mann Whitney U testi ^b Bağımsız Örneklem t Testi ^c Yates Süreklilik Düzeltmesi

Vaka ve kontrollerin çinko değerleri karşılaştırıldığında vakaların değerleri (10,5 ± 3,8) ile kontrollerin değerleri (11,4 ± 3,2) arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,160). Çinko değerinin referans değer olan 11,5'a göre 11,5 ve altı ile 11,5 üstü olarak ayırdığımızda; vakaların 67'sinin 11,5 ve altı, 33'ünün ise 11,5 üstü olduğu, kontrollerin ise 26'sının 11,5 ve altı, 24'ünün 11,5 üstü olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,108). (Tablo 4.9)

Vitamin B12 değerlerine bakıldığında vakaların ortanca değeri 216,5 olup değerler 11 ile 765 arasında dağılmakta, kontrollerin ise ortancası 238 olup değerler 129 ile 620 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,131). Vitamin B12 değerini referans değer olan 200'e göre 200 altı ve üstü olarak iki gruba ayırdığımızda; vakaların 43'ünün 200 ve altı, 57'sinin 200 üstü grupta, kontrollerin ise 15'inin 200 ve altı, 35'inin 200 üstü grupta olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,173). (Tablo 4.9)

Vakaların vitamin D değerlerinin ortancası 10,9 olup değerler 0,8 ile 82 arasında, kontrollerin ise ortancası 13,8 olup değerler 1,2-45,7 arasında

dağılmaktaydı. Kontrollerin vitamin D değerlerinin vakalardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,017$). Vitamin D değerleri referans değer olan 30'a göre altı ve üstü olarak ayrıldığında; vakalarda 30 ve altı grupta 95 kişi, 30 üstünde ise 5 kişi, kontrollerde 30 ve altı grupta 48 kişi, 30 üstünde 2 kişi bulunmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=1,00$). (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Vaka ve kontrollerin çinko, vitamin B12 ve vitamin D düzeylerinin karşılaştırması

Özellik	Vaka (100)	Kontrol (50)	p
Çinko ²	10,5 ± 3,8	11,4 ± 3,2	0,160 ^b
Çinko n(%)			
11,5 ve altı	67(%67)	26(%52)	0,108 ^c
11,5 üstü	33(%33)	24(%48)	
Vitamin B12 ¹	216,5 (11- 765)	238 (129-620)	0,131 ^a
Vitamin B12 n (%)			
200 ve altı	43 (%43)	15 (%30)	0,173 ^c
200 üstü	57 (%57)	35 (%70)	
Vitamin D ¹	10,9 (0,8-82)	13,8 (1,2-45,7)	0,017^a
Vitamin D n (%)			
30 ve altı	95 (%95)	48 (%96)	1,00 ^c
30 üstü	5 (%5)	2 (%4)	

¹ Medyan (Minimum- Maximum) ²Ortalama ± Standart Sapma

^a Mann Whitney U testi ^b Bağımsız Örneklem t Testi ^c Yates Süreklilik Düzeltmesi

Vaka ve kontrollerin ferritin değerleri karşılaştırıldığında vakaların (13,9 (2,2-143)), kontrollerden (35,5 (2,5-262)) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Ferritin değerleri referans değer olan 30'a göre 30 ve altı ile 30 üstü olarak ikiye ayrıldığında; vakaların 76'sının 30 ve altında, 24'ünün 30 üstünde olduğu, kontrollerin ise 23'ünün 30 ve altında, 27'sinin 30 üstünde olduğu görüldü ve aralarında anlamlı fark vardı ($p=0,001$) (Tablo 4.10).

Demir değerlerine bakıldığında vakaların ortalama±standart sapması 59,5 ± 35,2 iken kontrollerin 71,5 ± 38,9 idi ve aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,059$). Demir değerleri referans değer olan 50'ye göre ikiye ayrıldığında; vakaların 47'si 50 ve altı grupta, 53'ü 50 üstü gruptaydı. Kontrollerin ise 16'sı 50 ve altında, 34'ü 50 üstü gruptaydı. Vaka ve kontroller arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p=0,114$). (Tablo 4.10).

Vakaların TDBK değerleri $318 \pm 76,2$ ile, kontrollerin TDBK değerlerinden $270,1 \pm 66,3$ anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). TDBK değerleri referans değer olan 250'ye göre, 250 ve altı ile 250 üstü olarak iki gruba bölündüğünde, vakaların 16'sı 250 ve altı grupta, 84'ü 250 üstündeydi. Kontrollerin 22'si 250 ve altında, 28'i 250 üstündeydi. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Vaka ve kontrollerin ferritin, demir ve TDBK düzeylerinin karşılaştırması

Özellik	Vaka (100)	Kontrol (50)	p
Ferritin ¹	13,9 (2,2-143)	35,5 (2,5-262)	<0,001^a
Ferritin n(%)			
30 ve altı	76(%76)	23(%46)	0,001^c
30 üstü	24(%24)	27(%54)	
Demir ²	$59,5 \pm 35,2$	$71,5 \pm 38,9$	0,059 ^b
Demir n(%)			
50 ve altı	47(%47)	16(%32)	0,114 ^c
50 üstü	53(%53)	34(%68)	
TDBK ²	$318,3 \pm 76,2$	$270,1 \pm 66,3$	<0,001^b
TDBK			
250 ve altı	16(%16)	22(%44)	<0,001^c
250 üstü	84(%84)	28(%28)	

^a Mann Whitney U testi ^b Bağımsız Örneklem t Testi ^c Yates Süreklilik Düzeltmesi

¹ Medyan (Minimum- Maximum) ²Ortalama $\pm$ Standart Sapma

MAŞİ ile vakaların özellikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş, süre, gebelik sayısı ve ferritin ile pozitif korelasyon bulundu. MAŞİ yaş ile $r=0,233$ ($p=0,20$) çok zayıf ilişkili, hastalığın süresi ile $r=0,203$ ($p=0,43$) çok zayıf ilişkili, gebelik sayısı ile $r=0,211$ ($p=0,035$) çok zayıf ilişkili, ferritin $r=0,287$ ($p=0,004$) ile ise zayıf ilişkili bulundu. MAŞİ ile WBC, RBC, Hemoglobin, Hematokrit, MCV, MCH, MCHC, PLT, Çinko, Vitamin B12, Vitamin D, Demir ve TDBK değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). (Tablo 4.11)

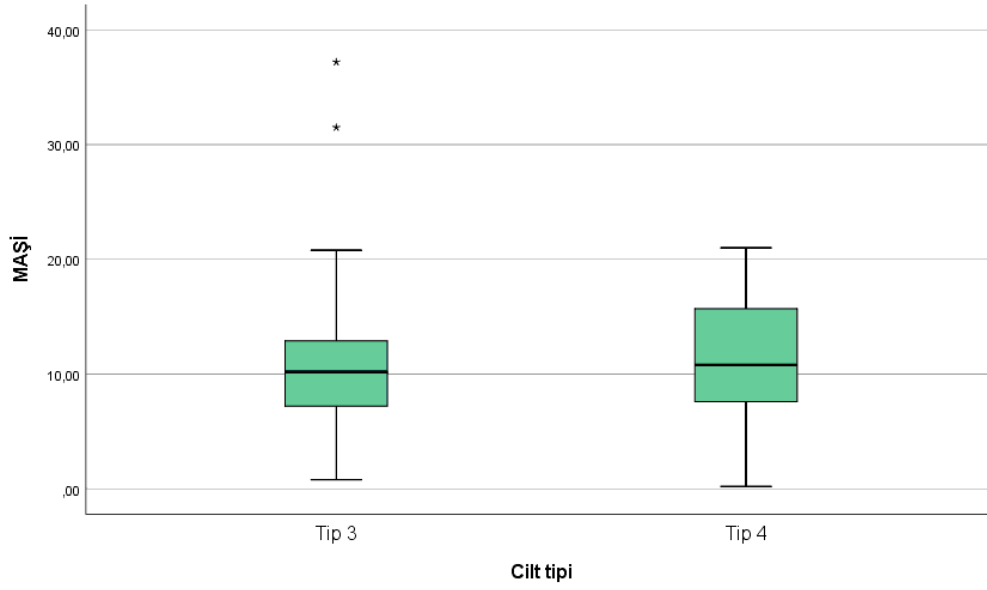
Tablo 4.11. MAŞİ ile sürekli verilerin ilişkisi

Özellik	MAŞİ*
YAŞ	0,233**
SÜRE	0,203**
GEBELİK SAYISI	0,211**
WBC	0,045
RBC	0,157
HGB	0,174
HCT	0,161
MCV	0,026
MCH	0,040
MCHC	0,040
PLT	-0,107
ÇİNKO	-0,054
VİTAMİN B12	0,078
VİTAMİN D	0,121
FERRİTİN	0,287**
DEMİR	-0,062
TDBK	-0,069

*Spearman Korelasyon **p<0,05

Vakaların MAŞİ'leri cinsiyete göre karşılaştırıldığında, kadınların ortancasının 10,4 olduğu ve 0,2 ile 37,2 arasında dağıldığı görüldü. Erkeklerin ise ortancası 10,8 olup 5,7 ile 18,9 arasında dağılıyordu. MAŞİ'ler arasında cinsiyete göre farklılık bulunamadı (p=764).(Tablo 4.12)

Vakaların cilt tiplerine göre MAŞİ'lerine bakıldığında Tip 3'te 61 kişi, Tip 4'te 39 kişi olduğu görüldü. Tip 3'lerin ortancası 10,2 olup veriler 0,8 ile 37,2 arasında dağılmakta idi. Tip 4'lerin ise ortancası 10,8 olup veriler 0,2 ile 21 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,586) (Tablo 4.12) (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Cilt tiplerine göre MAŞİ dağılımları

Tablo 4.12. MAŞİ ile vakalarının cinsiyet ve cilt tiplerinin karşılaştırılması

Özellik	MAŞİ Medyan (Minimum-Maksimum)	P
Cinsiyet (n)		
Kadın (95)	10,4 (0,2-37,2)	0,764 ^a
Erkek (5)	10,8 (5,7-18,9)	
Cilt Tipi		
Tıp 3 (61)	10,2 (0,8-37,2)	0,586 ^a
Tıp 4 (39)	10,8 (0,2-21,0)	

^a Mann Whitney U Testi

Vakaların sigara kullanımı ile MAŞİ'leri karşılaştırıldığında sigara kullanan 16 kişinin ortancası 14,0 olup veriler 6,8-37,2 arasında dağılmaktaydı. Sigara kullanmayanların ise ortancası 10,2 olup veriler 0,2-31,5 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,092$). (Tablo 4.13)

Kronik hastalığı olan vakaların MAŞİ'leri ile olmayanlarınki karşılaştırıldığında olanların değerleri (10,4 (0,2-37,2)) ile, olmayanların değerleri (10,4 (6,0-18,8)) arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,849$). (Tablo 4.13)

Vakaların OKS kullanımları ile MAŞİ'leri karşılaştırıldığında OKS kullananların medyan değeri 10,6 olup veriler 1,4-20,8 arasında, kullanmayanların medyan değeri 10,4 olup veriler 1,4-20,8 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,732$). (Tablo 4.13)

Tiroid hastalığı olan vakalar ile olmayan vakaların MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında olanların değerleri (7,1 (4,8-10,2)) ile olmayanların değerleri arasında (10,6 (0,2-37,2)) anlamlı fark bulunamadı ($p=0,096$). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. MAŞİ ile vakaların sigara,ek hastalık ve OKS kullanımının karşılaştırılması

Özellik	MAŞİ Medyan (Minimum-Maksimum)	P
Sigara (n)		
Yok (84)	10,2 (0,2-31,5)	0,092 ^a
Var (16)	14,0 (6,8-37,2)	
Kronik hastalık (n)		
Yok (87)	10,4 (0,2-37,2)	0,849 ^a
Var (13)	10,4 (6,0-18,8)	
OKS kullanımı (n)		
Yok (86)	10,4 (0,2-37,2)	0,732 ^a
Var (14)	10,6 (1,4-20,8)	
Tiroid (n)		
Yok (96)	10,6 (0,2-37,2)	0,096 ^a
Var (4)	7,1 (4,8-10,2)	

^a Mann Whitney U Testi

Vakalardan kozmetik kullanımı olan 22 kişinin MAŞİ değerleri (10,4 (1,4-37,2)) ile kozmetik kullanmayan 78 kişinin MAŞİ değerleri (9,6 (0,2-18,0)) arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,580$). (Tablo 4.14)

Güneş koruyucu kullanımını göre MAŞİ değerlerine bakıldığında kullanmayanların ortanca değerleri 10,2 olup 4,2-18,8 arasında dağılmakta, ara sıra kullananların ortancası 12,2 olup 0,2-37,2 arasında dağılmakta, kullananların ortancası 9,5 olup

veriler 0,8-31,5 arasında dağılmaktaydı. Üç grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,235). (Tablo 4.14).

Vakaların MAŞİ değerlerine tedavi kullanıp kullanmamalarına göre bakıldığında, kullanmayan 48 kişinin değerleri (10,2 (0,2-31,5)) ile kullanan 52 kişinin değerleri (10,8 (0,8-37,2)) arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,607). (Tablo 4.14).

Vakaların gebelik öykülerine MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında gebelik öyküsü olanların ortancaları 12,0 olup değerler 3,6-37,2 arasında değişmekte iken, gebelik öyküsü olmayanların ortancaları 9,0 olup değerler 0,2 ile 31,5 arasında değişmekteydi ve gebelik öyküsü olanların MAŞİ değerleri, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.(p=0,33). (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. MAŞİ ile vakaların kozmetik, güneş koruyucu, tedavi ve gebelik öykülerinin karşılaştırılması

Özellik	MAŞİ Medyan (Minimum-Maksimum)	P
Kozmetik kullanımı (n)		
Yok (78)	10,4 (1,4-37,2)	0,580 ^a
Var (22)	9,6 (0,2-18,0)	
Güneş Koruyucu Kullanımı (n)		
Yok (35)	10,2 (4,2-18,8)	0,235 ^b
Ara sıra (27)	12,2 (0,2-37,2)	
Var (38)	9,5 (0,8-31,5)	
Tedavi (n)		
Yok (48)	10,2 (0,2-31,5)	0,607 ^a
Var (52)	10,8 (0,8-37,2)	
Gebelik öyküsü (n)		
Yok (54)	9,0 (0,2-31,5)	0,033^a
Var (46)	12,0 (3,6-37,2)	

^a Mann Whitney U Testi ^bKruskal Wallis Test

Vakalar hemoglobin değerlerine göre düşük ve normal olarak ikiye ayrılıp MAŞİ değerlerine göre karşılaştırıldığında, düşük olanların değerleri 9,1 (6-15,2) ile

normal olanların değerleri 10,6 (0,2-37,2) arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,518). (Tablo 4.15)

Çinko değerleri referans değeri olan 11,5'a göre iki gruba ayrılıp, grupların MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında, 11,5 ve altı grubundakilerin değerleri (10,8 (0,2-37,2)) ile 11,5 üstü olan grubun değerleri arasında (10,2 (3,6-21,0)) anlamlı fark bulunamadı (p=0,383). (Tablo 4.15)

Vakaların MAŞİ değerleri Vitamin B12'nin referans değeri olan 200'e göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında; 200 ve altı olan grubun ortanca değeri 10,2 olup değerler 0,2-31,5 arasında değişmekte iken, 200 üstü grubun ortancası 10,8 olup değerler 3,6 ile 37,2 arasında değişmekteydi ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,360). (Tablo 4.15)

Vitamin D değeri referans değeri olan 30'a göre iki gruba ayrılıp, grupların MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında, 30 ve altı grubun değerleri (10,4 (0,2-37,2)) ile 30 üstü grubun değerleri (10,7 (0,8-17)) arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,849). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. MAŞİ ile vakaların hemoglobin, çinko, vitamin B12, vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

Özellik	MAŞİ Medyan (Minimum-Maksimum)	P
Hemoglobin Düşük (14) Normal (85)	9,1 (6-15,2) 10,6 (0,2-37,2)	0,518 ^a
Çinko (n) 11,5 ve altı (67) 11,5 üstü (33)	10,8 (0,2-37,2) 10,2 (3,6-21,0)	0,383 ^a
Vitamin B12 (n) 200 ve altı (43) 200 üstü (57)	10,2 (0,2-31,5) 10,8 (3,6-37,2)	0,360 ^a
Vitamin D (n) 30 ve altı (95) 30 üstü (5)	10,4 (0,2-37,2) 10,7 (0,8-17)	0,849 ^a

^a Mann Whitney U Testi

Vakalar ferritin değerlerine göre 30 ve altı ile 30 üstü olarak ikiye ayrılıp MAŞİ değerlerine göre karşılaştırıldığında, 30 ve altı olanların değerlerinin (9,5 (0,2-21,0)), 30 üstü olanların değerlerinden (12,8 (5,7-37,2)) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0,017). (Tablo 4.16)

Demir değerleri referans değeri olan 50'ye göre ikiye ayrıldığında; 50 ve altı grubundakilerin değerleri (10,2 (1,4-37,2)) ile 50 üstü olan grubun değerleri arasında (10,4 (0,2-31,5)) anlamlı fark bulunamadı (p=0,868). (Tablo 4.16)

Vakaların MAŞİ değerleri TDBK'nın referans değeri olan 250'e göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında; 250 ve altı olan grubun ortanca değeri 12,8 olup değerler 5,7-37,2 arasında değişmekte iken, 250 üstü grubun ortancası 10,2 olup değerler 0,2 ile 31,5 arasında değişmekteydi ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,132). (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. MAŞİ ile vakaların ferritin, demir ve TDBK düzeylerinin karşılaştırılması

Özellik	MAŞİ Medyan (Minimum-Maksimum)	P
Ferritin (n) 30 ve altı (76) 30 üstü (24)	9,5 (0,2-21,0) 12,8 (5,7-37,2)	0,017^a
Demir (n) 50 ve altı (47) 50 üstü (53)	10,2 (1,4-37,2) 10,4 (0,2-31,5)	0,868 ^a
TDBK (n) 250 ve altı (16) 250 üstü (84)	12,8 (5,7-37,2) 10,2 (0,2-31,5)	0,132 ^a

^a Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Melazma, etyolojisinde genetik yatkınlık, ultraviyole maruziyeti, östrojen düzeyini arttıran durumlar (gebelik, doğum kontrol hapı kullanma, hormon replasman tedavileri), kozmetikler, fotoduyarlandırıcı ilaçlar, tiroid ve karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi birçok faktörün suçlanmasına rağmen etyolojisinin net olarak aydınlatılamadığı, sadece güneş gören alanlarda oluşan sık görülen akkiz bir hiper melanozistir[2, 17].

Çalışmamızda etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamayan melazmanın nutrisyonel parametreler ile arasındaki ilişkiyi inceledik. Hasta grubunda kontrol gruba göre düşük bulduğumuz çinko, B12, ferritin ve hemoglobin düzeylerinin, nutrisyonel eksikliklerin etyolojide rol oynayabileceği hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz.

Melazma ile ilgili yapılan çalışmalarda ortalama yaş Brezilya'da yapılan bir çalışmada 41.1, Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise 38.02 saptanmış olup bizim çalışmamızda hastaların yaş aralığı 19 ile 54 arasında, yaş ortalaması 32,5 olarak saptandı[1, 173].

MAŞİ melazmada klinik skorlamada ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir indeks olup yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hindistanda 100 melazma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bu skor ortalama 12.38 ± 14.7 , yine Hindistan'da 1001 hasta ile yapılan Sarkar ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 6.7 ± 4.42 , Guinot ve arkadaşlarının Tunus'da yaptıkları bir çalışmada ise bu skor 10.1 ± 6.2 olarak saptanmıştır[1, 174, 175]. Bizim çalışmamızda MAŞİ skoru ortalama $11,1 \pm 5,8$ olarak saptandı. Bu skor Tunus ve Hindistan'da yapılan çalışma sonuçlarına yakın olarak değerlendirildi.

Brezilya, Hindistan ve Singapur'da yapılan çalışmalarda sırası ile 39:1, 6:1, 21:1 oranları ile kadın predominansı tespit edilmiştir[25, 42, 176]. Bizim çalışmamızda da bu oran 19:1 idi. Ayrıca vakaların MAŞİ'leri cinsiyete göre karşılaştırıldığında, kadınların ortancasının 10,4 olduğu ve 0,2 ile 37,2 arasında

dağıldığı görüldü. Erkeklerin ise ortancası 10,8 olup 5,7 ile 18,9 arasında dağılıyordu. MAŞİ'ler arasında cinsiyete göre farklılık bulunamadı.

Melazma tanılı 100 Hintli kadın üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %64.0'ü işsiz ve %36.0'sı iş sahibi olarak tespit edilmiş, yine Hindistan'da yapılan bir çalışmada hastaların %66.7'si işsiz ve % 32.3'ü iş sahibi olarak değerlendirilmiştir[19, 177] . Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vakaların %53'ü ev hanımı, %22'si öğrenci, %25'i çalışan iken, kontrollerin %18'i ev hanımı, %50'si öğrenci, %32'si çalışan idi. İki grubun meslekleri arasında anlamlı fark vardı. Bu anlamlılığın ev hanımı grubundan kaynaklandığı görüldü.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada hastaların %32.1'i 8 yıl ve altı, %51.2'u 9-11 yıl, %16.7'si 11 yıldan uzun süre eğitim görmüş olup yine ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %12.3'ü hiç eğitim almamış, %60.5'i ilkokul, %19.3'ü ortaokul ve %7.9'u üniversite mezunu olarak tespit edilmiştir.[46, 178]. Bizim çalışmamızda vaka ve kontrollerin eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında, vakaların %28'i ilkokul ve altı, %27'si lise, %45'i ise üniversite mezunu iken, kontrollerin %32'si ilkokul ve altı, %8'i lise, %60'ı üniversite mezunu idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde eğitim düzeyi düşük olan hasta grubunda melazma sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

85 melazmalı bayan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %10.7'si bekar, %70.2'si evli/birlikte yaşayan, %19.1'i dul/boşanmış/ayrı olarak bildirilirken, farklı bir çalışmada hastaların %75.8'i evli, %12.1'i bekar, %5.0'i dul/boşanmış/ayrı ve %7.1'i bilinmeyen ilişkili olarak bildirilmiştir[19, 46]. Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrollerin medeni durumları karşılaştırıldığında, vakaların %54'ü evli, %46'sı bekar iken, kontrollerin %36'sı evli, %64'ü bekar idi.

Yapılan bir çalışmada hastaların %67'sinde eşlik eden bir komorbidite olmadığı belirtilmiştir[19]. Bizim çalışmamızda hastaların 87'sinde (% 87) ek tıbbi hastalık bulunmazken 13'ünde (% 13) ek tıbbi hastalık mevcut olup kontrol grubunda ise hiçbir ek tıbbi hastalık yoktu ve gruplar arasında anlamlı bir fark vardı. Kronik hastalığı olan vakaların MAŞİ'leri ile olmayanları karşılaştırıldığında

olanların değerleri (10,4 (0,2-37,2)) ile, kronik hastalığı olmayanların değerleri 10,4 ((6,0-18,8)) arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sigara kullanımı ile melazma arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, İngilizce literatürde inceleyebildiğimiz kadarıyla bu ilişkiyi inceleyen herhangi bir veriye rastlanmamış olup ulaşabildiğimiz ülkemizde yapılan iki tez çalışmasında bu ilişki değerlendirilmiştir. Güleriyüz ve arkadaşlarının 2014 yılında 104 melazmalı kadın hasta ile yaptıkları çalışmada 29 hastada (%27.8) sigara kullanma öyküsü bildirilmiş yine Küçüker ve arkadaşlarının 2017 yılında 80 melazmalı hasta ve 80 kişilik kontrol grubu ile yapılan çalışmasında hasta grubunda sigara içme oranı %33.8, kontrol grubunda bu oran %37.5 olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır[45, 179]. Bizim çalışmamızda vaka ve kontrollerin sigara içme durumları karşılaştırıldığında vakaların %84'ü sigara kullanmıyor, %16'sı sigara kullanıyor iken kontrollerin ise %72'si sigara kullanmıyor, %28'i sigara kullanıyordu. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Vakaların sigara kullanımı ile MAŞİ'leri karşılaştırıldığında sigara kullanan 16 kişinin ortancası 14,0 olup veriler 6,8-37,2 arasında dağılmaktaydı. Sigara kullanmayanların ise ortancası 10,2 olup veriler 0,2-31,5 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Tüm çalışmaların verileri dikkate alındığında sigara kullanımı ile melazma arasında pozitif bir korelasyon olmadığı söylenebilse de bu konunun netliğe kavuşması için gelecekte daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan iki farklı çalışmada çalışmadan birinde hastaların %11.3'ü şikayetlerinin OKS kullanımı sonrası başladığını belirtmiş iken, diğerinde bu oran %7.1 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda da bu oranlara benzer şekilde vakaların 14(%14)'ünde OKS kullanım öyküsü mevcutken kontrollerin hiçbiri OKS kullanmıyordu ve iki grup arasında anlamlı fark vardı[12, 46]. Aksine Brezilya'da yapılan bir çalışmada hastaların %32'sinde OKS kullanımı saptanmış fakat bu fark melazmayı kötüleştiren faktörler değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır[25]. Bizim çalışmamızda da vakaların OKS kullanımları ile MAŞİ'leri karşılaştırıldığında OKS kullananların medyan değeri 10,6 olup veriler 1,4-20,8 arasında,

kullanmayanların medyan değeri 10,4 olup veriler 1,4-20,8 arsında dağılmaktaydı ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Gebelik ile melazma arasında yakın bir ilişki olduğu birçok farklı çalışma ile desteklenmiştir. Freitag ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 84 hastanın 75 'inde gebelik öyküsü olduğunu, 25 hastanın birden fazla gebelik öyküsü olduğunu ve bunların 18'inde (% 72) sonraki gebeliklerde hastalığın nüksettiğini bildirmişlerdir[46]. Brezilya'da 953 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada gebeliğin %24.2 sıklık ile güneş ışınlarından sonra ikinci sıklıkta görülen tetikleyici faktör olduğu tespit edilmiş olup melazmalı hastaların % 83.2' sinde en az 1 gebelik öyküsünün olduğunu ve bunların da % 29.2' sinde ilk melazma lezyonların gebelik esnasında başladığını belirtmişlerdir[25]. Yine Ortonne ve ark. tarafından 324 melazmalı kadın hasta ile yapılan bir çalışmada melazma lezyonlarının hastaların % 42'sinde gebelik sonrası başladığı belirtilmiştir[8]. Bizim çalışmamızda da hastaların %54'ü daha önce gebelik yaşamamış iken, %46'sının gebelik öyküsü vardı. Gebelik yaşayan vakaların %17,4'ü 1 gebelik, %41,3'ü 2 gebelik, %19,6'sı 3 gebelik,%15,2'si 4 gebelik, %4,3'ü 5 gebelik ve %2,2'si 7 gebelik yaşamıştı. Ayrıca vakaların gebelik öyküleri ile MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında gebelik öyküsü olanların ortancaları 12,0 olup değerler 3,6-37,2 arasında değişmekte iken, gebelik olmayanların ortancaları 9,0 olup değerler 0,2 ile 31,5 arasında değişmekteydi ve gebelik öyküsü olanların MAŞİ değerleri, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tiroid hastalıkları ve melazma incelendiğinde farklı sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan iki farklı çalışmada tiroid hormonları ve tiroid otoantikörleri hasta ve kontrol gruplarında incelendiğinde melazma ile tiroid hastalıkları arasında bir ilişki bulunamamıştır[180, 181]. Diğer bir taraftan tiroid anormallikleri ile melasma arasında güçlü bir ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur[182, 183]. Yine bir çalışmada özellikle gebelik veya OKS kullanımı sonrasında melazma gelişen hastalarda tiroid hastalıklarının daha sık eşlik ettiği tespit edilmiştir[41]. Bizim çalışmamızda ise vakaların 4(%4)'ünde tiroit hastalığı varken, 96(%96)'sında tiroit hastalığı yoktu. Kontrollerin hiçbirinde tiroid hastalığı yoktu. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamadı. Tiroid hastalığı olan vakalar ile

olmayan vakaların MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında olanların değerleri (7,1 (4,8-10,2)) ile olmayanların değerleri arasında (10,6 (0,2-37,2)) anlamlı fark bulunamadı.

Yüzde oluşan pigmentasyonun melanojenik aktiviteyi uyaran hem ultraviyole A (UVA), hem ultraviyole B (UVB) hem de görünür ışıktan yüksek derece de etkilendiği bilinmekte olup melazmanın tedavisinde ve korunmada güneş koruyucuların önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir[26]. Tunus'ta yapılan ve melazmanın 3 önemli sebebinin güneş ışınları, gebelik ve OKS kullanımı olduğu, güneş ışınlarının melazma etyolojisinde en önemli faktör olduğu öne sürülen bir çalışmada kadınların % 57'sinin güneşli dönemde güneş koruyucu kullandıklarını ve aralarında % 98'inin sadece yüze uyguladığı ve % 48'inin de günde birkaç kez kullandığı gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada kozmetik alışkanlıkları ile ilgili olarak, kadınların yaklaşık % 43'ü düzenli olarak parfümlü vücut bakım ürünlerini, % 14'ü parfümlü yüz bakım ürünlerini, % 6'sı yüz beyazlatma ürünlerini, %7'si yüz peeling ürünlerini kullandıklarını ifade etmişlerdir[175]. Bizim çalışmamızda ise vakaların 35(%35)'i güneş koruyucu kullanmıyorken, 27(%27)'si ara sıra 38(%38)'i ise sürekli kullandığını ifade etti. Kontrollerin 35(%70)'i güneş koruyucu kullanmıyorken, 1(%2) kişi ara sıra, 14(%28)'ü ise sürekli kullandığını ifade etti. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu. Vakaların güneş koruyucu kullanımına göre MAŞİ değerlerine bakıldığında kullanmayanların ortanca değerleri 10,2, ara sıra kullananların ortancası 12,2, kullananların ortancası 9,5 olup üç grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca vaka ve kontrollerin kozmetik kullanımı karşılaştırıldığında vakaların 22(%22)'si kozmetik kullanırken, 78(%78)'i kullanmıyordu. Kontrollerin ise 9(%18)'i kullanırken, 41(%82)'i kullanmıyordu ve vaka ile kontrol arasında anlamlı fark bulunamadı. Vakalardan kozmetik kullanımı olan 22 kişinin MAŞİ değerleri 10,4((1,4-37,2)), ile kozmetik kullanmayan 78 kişinin MAŞİ değerleri (9,6 (0,2-18,0)) arasında anlamlı fark görülmedi.

Melazma birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen tedavisinde istenilen düzeyde başarının elde edilemediği bir hastalıktır. Hastaların çoğu birçok farklı tedavi yöntemi kullanmış olarak diğer dermatologlara başvurmaktadır. Daha önceden tedavi alma oranı Freitag ve arkadaşlarının çalışmasında %71.8, Dominguez ve arkadaşlarının çalışmasında %56.6, Sarkar ve arkadaşlarının çalışmasında %47

olarak belirtilmiştir[19, 46, 177]. Bizim çalışmamıza bakıldığında ise literatüre benzer şekilde hastaların %52'si daha önce tedavi almış %48'i de tedavi almamıştı. Daha önce tedavi alan 52 hastanın 32'si Kligman, 15'i hidrokinon, 1 kişi Dermapen, 4 kişi de ikili tedavi (Dermapen-Lazer, Dermapen-Kligman, 2 kişi Lazer-Kligman) tedavilerini almıştı. Vakaların MAŞİ değerleri tedavi kullanıp kullanmamalarına göre bakıldığında, kullanmayan 48 kişinin değerleri (10,2 (0,2-31,5)) ile kullanan 52 kişinin değerleri (10,8 (0,8-37,2)) arasında anlamlı fark bulunamadı.

Ortonne ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında hastaların %56'sının deri tipi 3-4 iken Tunus'da 197 melazmalı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %14.4'ü deri tipi 3, %45.2'si deri tipi 4 ve %40.4'ü ise deri tipi 5 olarak tespit edilmiştir. Yine 2015 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada %49.02 ile deri tipi 3 ve %33.33 ile deri tipi 4 en sık görülen deri tipleri olarak kaydedilmiştir[8, 175, 184]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile uyumlu olarak en sık deri tipi 3 ve 4 hastalar bulunmakta idi. Vakaların cilt tiplerine göre MAŞİ'lerine bakıldığında Tip 3'te 61 kişi, Tip 4'te 39 kişi olduğu görüldü. Tip 3'lerin ortancası 10,2 olup veriler 0,8 ile 37,2 arasında dağılmakta idi. Tip 4'lerin ise ortancası 10,8 olup veriler 0,2 ile 21 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Vitamin B12, DNA ve RNA sentezinde, protein ve lipid metabolizmasında ve hemoglobin sentezinde görev alan birçok enzim için kofaktör olarak görev yapan bir vitamindir. Eksikliğinde atrofik glossit, rekürren aftöz stomatit, saç ve tırnak değişiklikleri de gözlenebilir. Pernisyo anemili hastalarda ise poliozis, vitiligo ve alopesi areata gibi otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Deri bulguları sık olmayıp ancak fleksural alanlarda, el ayalarında, ayak tabanlarında, tırnakta, oral mukozada belirgin hiperpigmentasyon ve nadiren diffüz veya yüzde melazma benzeri hiperpigmentasyon görülebilir[154, 155].

Vera-Kellet ve arkadaşlarının B12 eksikliği ile ilişkilendirdikleri dermatolojik bulguları sundukları bir bildirilerinde yüzünde maküler pigmentasyon, melanonişi ve bilateral inguinal ve palmar bölgede hiperpigmentasyon nedeniyle tetkik ettikleri bir hastada kronik atrofik gastrite bağlı B12 eksikliği tespit etmişler ve B12 replasmanı

ile hastanın klinik tablosunda belirgin gerileme görmüşlerdir[5]. B12 eksikliğinin hiperpigmentasyon oluşumundaki mekanizmasını ise B12 eksikliği olan hastalardaki düşük glutatyon seviyelerine ve artmış fenilalanin düzeyine bağlamışlardır. Glutatyon, tirozinaz etkisini inhibe ederek melanogenezi önler bu sebeple düşük glutatyon düzeylerinde melanogenez inhibe olamaz. Yine artmış fenilalaninin melanin sentezini arttırdığı bilinmektedir[185].

Gilliam ve arkadaşlarının çalışmasında ise poikiloderma benzeri pigmentasyonu ve megaloblastik anemisi olan bir hastanın hiperpigmente olan ve olmayan derisinden yapılan histopatolojik incelemede hiperpigmente deride izlenen anormal derecede büyük hücre çekirdeklerinin normal deride izlenmediğini ve hiperpigmente derideki histopatolojik değişikliklerin B12 replasmanı ile gerilediğini görmüşlerdir. Bu bulgular ile B12 eksikliğinde meydana gelen hücre çekirdeğindeki değişikliklerin deride de meydana gelebileceğini ve hiperpigmentasyona sebep olabileceğini savunmuşlardır[185].

Tayem ve arkadaşları mandibula boyunca simetrik melazma benzeri hiperpigmentasyon tespit edilen bir hastayı sunmuşlar ve herhangi bir hiperpigmentasyon tedavisi verilmeden sadece B12 replasmanı ile lezyonlarda gözle görülür bir gerileme izlendiğini belirtmişlerdir[186].

Gunaseelan ve arkadaşları yayınladıkları bir bildiride 2 yıldır devam eden yüzde, avuç içlerinde ve dilde hiperpigmentasyon şikayeti olan tetkiklerinde B12 eksikliği anemisi dışında bir bulgu tespit edilmeyen hastanın anemisinin ve hiperpigmentasyonunun B12 replasmanı ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini belirtmişlerdir[187].

Benzer şekilde B12 eksikliğine bağlanan ve B12 replasman tedavisi ile tamamen gerileyen Kannan ve arkadaşları ile Agrawala ve arkadaşlarının bildirilerinde ayak parmaklarının dorsumunda lokalize hiperpigmentasyon olan bir olgu ile avuç içinde, el sırtında, ayaklarda ve dilde hiperpigmentasyonu olan bir olgu sunulmuştur[188, 189].

İngilizce ve Türkçe literatürlerde hiperpigmentasyon ve B12 eksikliği ile ilgili birçok bildiri bulunmasına rağmen ulaşabildiğimiz kadarı ile melazma hastalarında B12 eksikliğini araştırıldığı herhangi bir çalışma yoktu. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda vitamin B12 değerlerine bakıldığında vakaların ortanca değeri 216,5 olup değerler 11 ile 765 arasında dağılmakta, kontrollerin ise ortancası 238 olup değerler 129 ile 620 arasında dağılmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Vitamin B12 değerini referans değer olan 200 ile altı ve üstü olarak iki gruba ayırdığımızda; vakaların %43'ünün 200 ve altı, %57'sinin 200 üstü grupta, kontrollerin ise %30'inin 200 ve altı, %70'inin 200 üstü grupta olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Vakaların MAŞİ değerleri vitamin B12'nin referans değeri olan 200'e göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında; 200 ve altı olan grubun ortanca değeri 10,2 olup değerler 0,2-31,5 arasında değişmekte iken, 200 üstü grubun ortancası 10,8 olup değerler 3,6 ile 37,2 arasında değişmekteydi ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen vakaların %43'ünde B12 eksikliği tespit edilmiş olması, melazma etyolojisinde B12 eksikliğini de göz ardı edilememesi gereken bir durum olduğunu düşündüren önemli bir bulgudur.

Çinko (Zn), birçok enzimatik reaksiyon için bir kofaktördür ve birçok transkripsiyon faktörü için gereklidir. Kazanılmış çinko eksikliği sıklıkla eritematöz skuamlı veya kabuklu plaklar, erozyonlar, alopesi, paronişi, glossit veya keilit ile karşımıza çıkar. Bunun dışında bazı araştırmalarda düşük serum çinko seviyeleri ile akne vulgaris, akne rozase, psöriazis, vitiligo, lepra, verruka vulgaris, kutanöz leşmanya, alopesi areata, hidradenitis süpurativa, rekürren oral aft ve Behçet hastalığı gibi çeşitli dermatolojik hastalıklar arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir[190, 191].

Gupta ve arkadaşları bir derlemelerinde oral ve topikal çinko preparatlarının geçmişten günümüze siğiller, lepra, kutane leşmanya, genital herpes, dermatofitler, akne vulgaris, akne rozase, psöriazis, Behçet hastalığı, deri ülserleri, egzemalar, oral liken planus, vitiligo ve melazma gibi birçok dermatozda etkin ve güvenli bir şekilde kullanıldığını belirterek çinkonun derinin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi

için gerekli olduğunu, nadiren esas tedavide sıklıkla adjuvan tedavilerde yer alması gereken bir ajan olduğunu belirtmişlerdir[190].

Sharquie ve arkadaşlarının 28 melazmalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %10 çinko oksit krem ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası MAŞİ skorları karşılaştırılmış, MAŞİ skorunda %49.78 gerileme kaydedilmiş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmalarının sonucunda topikal çinko sülfatın melazma tedavisinde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir[192]. Benzer şekilde Kirsch ve arkadaşlarının melazmanın topikal tedavisinde 0.075% tazaroten, 20% azaleik asit, 0.1% takrolimus ve 10% çinko oksit içeren bir karışımın etkinliğini araştırdığı 16 melazmalı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada değerlendirmede kullandıkları 20. hafta sonundaki MAŞİ skoruna dayanarak bu karışımın melazmanın tedavisinde etkili olabileceği ileriye sürülmüştür[193].

Yousefi ve arkadaşları 93 hasta üzerinde yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışmalarında melazma tedavisinde topikal %4 hidrokinon ile %10 çinko sülfatı karşılaştırmışlar ve topikal çinko sülfatın melazma tedavisinde tek başına kullanımının yetersiz olduğunu bildirmişlerdir[194]. Benzer şekilde İraji ve arkadaşlarının 73 melazmalı kadın hasta üzerinde yaptıkları melazma tedavisinde topikal %4 hidrokinon ve %10 çinko sülfat kremin karşılaştırması çalışmasında topikal çinko tedavisi tek başına etkisiz bulunmuştur[125].

İngilizce ve Türkçe literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla serum çinko düzeyleri ile melazma arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışma vardır. Mogaddam ve arkadaşları İran’da 118 melazmalı hastayı ve 118 kontrol grubunu içeren kesitsel çalışmalarında, serum çinko düzeylerinin kontrol grubunda (ortalama $82.2 \pm 23.9 \mu\text{g/dL}$ (45.3- 130.4 $\mu\text{g/dL}$)), hasta grubundan (ortalama $77.4 \pm 23.2 \mu\text{g/dL}$ (39.1- 126.5 $\mu\text{g/dL}$)) daha yüksek olduğunu bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çinko eksikliğinin melasma hastalarının % 45.8’inde kontrol grubunun % 23.7’sinde tespit edildiğini saptamışlardır[6].

Bizim çalışmamız çinko eksikliği ve melazma ilişkisini inceleyen literatürdeki ikinci çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda vaka ve

kontrollerin çinko değerleri karşılaştırıldığında vakaların değerleri ($10,5 \pm 3,8$) ile kontrollerin değerleri ($11,4 \pm 3,2$) arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Çinko değerinin referans değer olan 11,5 ile, 11,5 ve altı ile 11,5 üstü olarak ayırdığımızda; vakaların %67'sinin 11,5 ve altı, %33'ünün ise 11,5 üstü olduğu, kontrollerin ise %52'sinin 11,5 ve altı, %48'inin 11,5 üstü olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Yine çinko değerleri referans değeri olan 11,5'a göre iki gruba ayrılıp, grupların MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında, 11,5 ve altı grubundakilerin değerleri ($10,8 (0,2-37,2)$) ile 11,5 üstü olan grubun değerleri arasında ($10,2 (3,6-21,0)$) anlamlı fark bulunamadı. Hasta sayısındaki kısıtlılıklar da göz önüne alındığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da melazma hastalarının %67'sinde çinko eksikliğinin tespit edilmiş olması, ortalama çinko değerlerinin vaka grubunda kontrol grubundan daha düşük tespit edilmiş olması ve çinko değeri düşük olan hastalarda ortalama MAŞİ skorunun daha yüksek bulunması Mogaddam ve arkadaşlarının çalışmasında da vurguladıkları gibi melazma hastalarında çinko eksikliğinin tetkik edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu konuda ileride daha fazla hasta sayısı üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demir eksikliği, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit, psöriazis, egzama gibi birçok dermatolojik problemin sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi Behçet Hastalığı, rekürren aftöz stomatit, alopesi areata, telogen effluvium, kronik pruritus gibi birçok dermatolojik hastalıkla da birlikte olabilir[158, 159, 171]. Farklı dermatolojik hastalıklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi araştırılmış olmasına rağmen melazma ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar az sayıdadır.

Ping ve arkadaşları bir çalışmalarında 50 gebe melazmalı, 49 gebe melazması olmayan, 48 gebe olmayan melazmalı ve 51 gebe olmayan melazmasız kadında Zn, Cu, Fe ve Mg düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda Zn, Cu, Fe düzeylerinin melazmalı hastalarda daha yüksek olduğunu tespit etmişler[195].

Najad ve arkadaşları, melazma tanılı 70 kadın hastada demir eksikliği anemisi, folat ve B12 vitamini eksikliğinin prevalansını araştırdıkları bir kesitsel tanımlayıcı çalışmalarında hastaların ortalama hemoglobin düzeylerini $11,2 \pm 1,63$ g

/ dl ile düşük bulmuşlar, hastaların % 14.3'ünde serum demir düzeylerini, hastaların% 8.6'sında da ferritin düzeylerini düşük olarak değerlendirmişler ve hastaların sadece 3 tanesinde folat, 1 tanesinde B12 eksikliği tespit etmişlerdir[196].

Behrangi ve arkadaşlarının gebe olmayan 33 melazmalı hasta 33 melazması olmayan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında hasta grubunda ortalama serum demir düzeyi kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiş fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine bu çalışmalarında düşük demir serumu prevalansını olgu grubunda % 27 kontrol grubunda % 15 olarak tespit ettiklerini ve total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Tüm bu bulgular ile melazmanın etkin bir tedavisinin olmadığını da göz önünde bulundurarak demir eksikliği anemisi genç hasta popülasyonunda sık görüldüğünden, melazma tedavisine demir replasmanının da eklenmesini önermişlerdir[197].

Qazi ve arkadaşları 2017 yılında 70 melazmalı hasta 70 kontrol grubu üzerinde hemoglobin düzeyi, serum demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesini değerlendirdikleri çalışmalarında hemoglobin, demir ve ferritin düzeyini melazma hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; total demir bağlama kapasitesini ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptamışlardır. Ayrıca demir profili ile MAŞİ arasındaki ilişkiyi incelediklerinde de serum demir, ferritin ve hemoglobin düzeyleri ile MAŞİ arasında negatif korelasyon; total demir bağlama kapasitesi ile MAŞİ arasında pozitif korelasyon gözlemlemişlerdir. Çalışmalarının sonucuna dayanarak serum demir profilinin melazmanın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu ve melazma tedavisine demir replasmanının da eklenmesinin klinik iyileşmeyi arttıracığını öne sürmüşlerdir[171].

Bizim çalışmamızda vaka ve kontrollerin hemogram parametreleri değerlendirildiğinde Qazi ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi vaka ve kontrollerin hemoglobin, trombosit sayısı, hematokrit, RBC, MCH ve MCHC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunurken MCV değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamadı.

Vaka ve kontrollerin RBC değerleri karşılaştırıldığında; vakaların RBC değerleri (4929 ± 424) ile kontrollerin RBC değerleri (5193 ± 615) arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Ayrıca hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında vakaların değerlerinin $13,4 \pm 1,4$ ile kontrollerin değerlerinden $14,5 \pm 1,7$ anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Fakat hemoglobin değerlerini kadınlarda 12, erkeklerde 14'ün altını düşük diğerlerini normal olarak sınıflandırdığımızda; vakaların %14'ü düşük %86'sı normal, kontrollerin %10'unun düşük, %90'ının normal olduğu görüldü. İki grup arasında ise anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca vakalar hemoglobin değerlerine göre düşük ve normal olarak ikiye ayrılıp MAŞİ değerlerine göre karşılaştırıldığında, düşük olanların değerleri 9,1 (6-15,2) ile normal olanların değerleri 10,6 (0,2-37,2) arasında anlamlı fark bulunamadı.

Hematokrit değerlerine bakıldığında ise vakaların hematokrit değerlerinin ortalama $\pm$ standart sapması $41,4 \pm 3,9$, kontrollerden $43,2 \pm 4,4$ ile anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

Vaka ve kontrollerin vakaların MCV değerlerinin ortancası 85 iken değer 64-97 arasında dağılmaktaydı. Kontrollerin ise ortancası 85 değerler ise 27-100 arasındaydı. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. MCH değerlerine bakıldığında vakaların 27(18-32) ile kontrollerden 29 (17-34) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. MCHC değerlerine bakıldığında da vakaların 32(28-35) ile kontrollerden 33 (29-85) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Vaka ve kontrollerin platelet değerleri karşılaştırıldığında vakaların 295 500 (259 000- 471 000) ile kontrollerden 270 500 (151 000- 418 000) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Bu trombosit yüksekliğinin vaka grubunda daha fazla olan anemiye bağlı olabileceği düşünöldü.

Vaka ve kontrollerin ferritin değerleri karşılaştırıldığında vakaların (13,9 (2,2-143)), kontrollerden (35,5 (2,5-262)) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Ferritin değerleri referans değer olan 30'a göre 30 ve altı ile 30 üstü olarak ikiye ayrıldığında; vakaların %76'sının 30 ve altında, %24'ünün 30 üstünde olduğu, kontrollerin ise %46'sının 30 ve altında, %54'ünün 30 üstünde olduğu görüldü ve

aralarında anlamlı fark vardı. Vakalar ferritin değerlerine göre 30 ve altı ve 30 üstü olarak ikiye ayrılıp MAŞİ değerlerine göre karşılaştırıldığında, 30 ve altı olanların değerlerinin (9,5 (0,2-21,0)), 30 üstü olanların değerlerinden (12,8 (5,7-37,2)) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Vakaların TDBK değerleri $318 \pm 76,2$ ile, kontrollerin TDBK değerlerinden $270,1 \pm 66,3$ anlamlı olarak yüksek bulundu. TDBK değerleri referans değer olan 250'ye göre, 250 ve altı ile 250 üstü olarak iki gruba bölündüğünde, vakaların %16'sı 250 ve altı grupta, %84'ü 250 üstündeydi. Kontrollerin %44'ü 250 ve altında, %56'sı 250 üstündeydi. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Fakat vakaların MAŞİ değerleri TDBK'nın referans değeri olan 250'e göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında; 250 ve altı olan grubun ortanca değeri 12,8 olup değerler 5,7-37,2 arasında değişmekte iken, 250 üstü grubun ortancası 10,2 olup değerler 0,2 ile 31,5 arasında değişmekteydi ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Demir değerlerine bakıldığında vakaların ortalama±standart sapması $59,5 \pm 35,2$ iken kontrollerin $71,5 \pm 38,9$ idi ve aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Demir değerleri referans değer olan 50'ye göre ikiye ayrıldığında; vakaların %47'si 50 ve altı grupta, %53'ü 50 üstü gruptaydı. Kontrollerin ise %32'si 50 ve altında, %68'i 50 üstü gruptaydı. Vaka ve kontroller arasında ise anlamlı fark bulunamadı. Demir değerleri referans değeri olan 50'ye göre ikiye ayrılıp MAŞİ değerlerine göre karşılaştırıldığında; 50 ve altı grubundakilerin değerleri (10,2 (1,4-37,2)) ile 50 üstü olan grubun değerleri arasında (10,4 (0,2-31,5)) anlamlı fark bulunamadı.

Vaka grubunda kontrol grubun göre ferritin ve demir değerlerinin düşük olması, TDBK değerinin yüksek olması ve MAŞİ ile ferritin değeri arasında negatif korelasyon olması melazma ile anemi arasında güçlü bir ilişki olduğu hipotezini doğrulamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ortalama demir düzeylerinin vaka grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuş olması melazma ve demir eksikliği arasındaki ilişkinin daha geniş çaplı çalışmalar ile araştırılması gerektiğini göstermektedir.

İngilizce ve Türkçe literatürlerde ulaşabildiğimiz kadarıyla D vitamini düzeyleri ile melazma arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır. Chaitanya ve arkadaşları vaka ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayırdıkları 192 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada melazmalı olan ve olmayan hastalarda D vitamini anormallikleri, periodontit ve anemi sıklığını, bu birlikteliğin rastlantısal mı yoksa bir sendrom mu olduğunu araştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda melazma ile D vitamini düzeyleri ve periodontit arasında anlamlı bir ilişki saptanırken bu ilişki hemoglobin değerleri arasında gözlenmemiş ve bu birlikteliğin sendromik olabileceğini ileri sürmüşlerdir[4].

Farklı bir çalışmada güneş ışınlarına maruz kalmanın melazma lezyonlarını arttırabileceğinden güneşten kaçınma ve güneş koruyucu krem kullanımı ile ortaya çıkabilecek D vitamini eksikliğinin oral D vitamini takviyesi ile giderilmesi önerilmiştir[198].

Hindistan'da melazmalı 45 hasta üzerinde Singh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada güneş koruyucu krem kullanımının D vitamini düzeyinde değişikliğe yol açıp açmadığı araştırılmıştır. Düzenli ve istenilen miktarda güneş koruyucu kullanarak çalışmayı tamamlayan 43 melazmalı hastanın başlangıç ve 3 ay sonraki D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve yüzde yüksek faktörlü güneş koruyucu krem kullanmanın D vitamini düzeylerini değiştirmedini iddia etmişlerdir[199].

Bizim çalışmamız literatürde melazma ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 2. çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda vakaların vitamin D değerlerinin ortancası 10,9 olup değerler 0,8 ile 82 arasında, kontrollerin ise ortancası 13,8 olup değerler 1,2-45,7 arasında dağılmaktaydı. Kontrollerin vitamin D değerlerinin vakalardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Vitamin D değerleri referans değer olan 30'a göre altı ve üstü olarak ayrıldığında; vakalarda 30 ve altı grupta 95 kişi, 30 üstünde ise 5 kişi, kontrollerde 30 ve altı grupta 48 kişi, 30 üstünde 2 kişi bulunmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Vitamin D değeri referans değer olan 30'a göre iki gruba ayrılıp, grupların MAŞİ değerleri karşılaştırıldığında, 30 ve altı grubun değerleri 10,4 (0,2-37,2) ile 30 üstü

grubun değerleri 10,7 (0,8-17) arasında anlamlı fark bulunamadı. D vitamin düzeylerinin her iki grupta düşük olmasına rağmen ortalama değerin vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük olması, Chaitanya ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde melazma hastalarında vitamin D düzeylerinin normalden düşük olduğunu ve oral replasman tedavisi verilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Melazma sık görülen henüz etyolojisinin net olarak aydınlatılamadığı aynı zamanda etkinliği yüksek tedavi seçeneklerinin bulunamadığı bir dermatolojik hastalıktır. Literatürle eşlik edebilecek bazı hastalıklar ve tetikleyici faktörler tanımlanmasına rağmen melazmada laboratuvar tetkiklerinin gerekliliği ve tedaviye ışık tutması konusundaki çalışmalar az sayıdadır. Biz çalışmamızda melazmanın nütrisyonel parametreler ile ilişkisini incelemek istedik.

100 melazmalı hasta 50 gönüllü kontrol grubu ile yapılan bu çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 32,5 (19-54) olup MAŞİ skoru ortalama $\pm$ standart Sapma $11,1 \pm 5,8$ idi. Vaka ve kontrol grubu arasında yaş yönü ile fark yokken, meslek, eğitim durumu, medeni durum ve cinsiyet açısından anlamlı fark vardı. Vaka ve kontrollerin sigara-alkol kullanımı, eşlik eden tiroid hastalığı ve kozmetik kullanma öyküsü açısından aralarında bir fark yokken, eşlik eden kronik hastalık, OKS ve güneş koruyucu krem kullanımı yönü ile istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Vaka ve kontrollerin laboratuvar parametreleri incelendiğinde iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, RBC, MCH, MCHC, PLT, vitamin D, ferritin, TDBK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen vitamin B12, çinko, demir değerleri yönü ile anlamlı bir fark görülmedi.

MAŞİ ile vakaların özellikleri arasında ilişkiye bakıldığında yaş, süre, gebelik sayısı ve ferritin ile pozitif korelasyon bulundu. Bu parametreler dışında diğer sosyodemografik özellikler, etyolojide yer alabilecek faktörler ve laboratuvar parametreleri ile MAŞİ arasında bir korelasyon bulunamadı.

Çalışmamızın sonucunda etyoloji tespitinde ve tedavisinde hala zorluklar yaşanan melazmada bazı laboratuvar parametrelerinin rutin pratikte tetkik edilmesinin hastaların tedavisine yardımcı olabileceğini gözlemledik. Fakat hasta sayımızın kısıtlılığı ve tedaviye nütrisyonel desteğin eklenmesi ile elde edilecek faydanın çalışmamızda değerlendirilmemiş olması nedeniyle bu konunun daha fazla

dikkate alınarak melazma hastalarının bu açıdan tetkik edilmesi gerektiği ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Sarkar, R., et al., *Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India*. Int J Dermatol, 2019. **58**(11): p. 1305-1310.
2. Pandya, A.G. and I.L. Guevara, *Disorders of hyperpigmentation*. Dermatol Clin, 2000. **18**(1): p. 91-8, ix.
3. Ogawa, Y., et al., *Zinc and Skin Disorders*. Nutrients, 2018. **10**(2).
4. Chaitanya, N.C., et al., *Melasma Associated with Periodontitis, Anemia, and Vitamin D Abnormalities: A Chance Occurrence or a Syndrome*. J Contemp Dent Pract, 2018. **19**(10): p. 1254-1259.
5. Vera-Kellet, C., R. Andino-Navarrete, and L. Navajas-Galimany, *Vitamin B12 Deficiency and its Numerous Skin Manifestations*. Actas Dermosifiliogr, 2015. **106**(9): p. 762-4.
6. Rostami Mogaddam, M., et al., *Evaluation of the serum zinc level in adult patients with melasma: Is there a relationship with serum zinc deficiency and melasma?* J Cosmet Dermatol, 2018. **17**(3): p. 417-422.
7. Sarkar, R., et al., *Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India*. Int J Dermatol, 2019.
8. Ortonne, J.P., et al., *A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(11): p. 1254-62.
9. Ishiy, P.S., et al., *Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubiao Jr, Botucatu-SP (Brazil)*. An Bras Dermatol, 2014. **89**(3): p. 529-31.
10. Shenoi, S.D., et al., *Dermatoses among paddy field workers--a descriptive, cross-sectional pilot study*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2005. **71**(4): p. 254-8.
11. Rathore, S.P., S. Gupta, and V. Gupta, *Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2011. **77**(3): p. 402.
12. Moin, A., Z. Jabery, and N. Fallah, *Prevalence and awareness of melasma during pregnancy*. Int J Dermatol, 2006. **45**(3): p. 285-8.

13. Jang, Y.H., et al., *Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(11): p. 1312-6.
14. Sarkar, R., et al., *Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(7): p. 768-72.
15. Vazquez, M., et al., *Melasma in men. A clinical and histologic study*. Int J Dermatol, 1988. **27**(1): p. 25-7.
16. Sarkar, R., R.K. Jain, and P. Puri, *Melasma in Indian males*. Dermatol Surg, 2003. **29**(2): p. 204.
17. Grimes, P., et al., *Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma*. Cutis, 2006. **77**(3): p. 177-84.
18. Garg, S. and A. Sangwan, *Dietary Protein Deficit and Deregulated Autophagy: A New Clinico-diagnostic Perspective in Pathogenesis of Early Aging, Skin, and Hair Disorders*. Indian Dermatol Online J, 2019. **10**(2): p. 115-124.
19. Dominguez, A.R., et al., *Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(1): p. 59-66.
20. Kheradmand, M., et al., *Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis*. Int J Dermatol, 2019.
21. Perez-Bernal, A., M.A. Munoz-Perez, and F. Camacho, *Management of facial hyperpigmentation*. Am J Clin Dermatol, 2000. **1**(5): p. 261-8.
22. Dabas, G., et al., *Psychological disturbances in patients with pigmentary disorders: A cross-sectional study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019.
23. Tamega Ade, A., et al., *Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(2): p. 151-6.
24. Khanna, N. and S. Rasool, *Facial melanoses: Indian perspective*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2011. **77**(5): p. 552-63; quiz 564.
25. Hexsel, D., et al., *Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study*. Int J Dermatol, 2014. **53**(4): p. 440-4.
26. Garcia-Rodriguez, L. and J.H. Spiegel, *Melasma in a transgender woman*. Am J Otolaryngol, 2018. **39**(6): p. 788-790.

27. Scott, M.C., I. Suzuki, and Z.A. Abdel-Malek, *Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation*. Pigment Cell Res, 2002. **15**(6): p. 433-9.
28. Lee, D.J., et al., *Defective barrier function in melasma skin*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(12): p. 1533-7.
29. Kang, H.Y., et al., *The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma*. Br J Dermatol, 2006. **154**(6): p. 1094-9.
30. Filoni, A., M. Mariano, and N. Cameli, *Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation*. J Cosmet Dermatol, 2019. **18**(2): p. 458-463.
31. Bandyopadhyay, D., *Topical treatment of melasma*. Indian J Dermatol, 2009. **54**(4): p. 303-9.
32. Schmidt, A.N., et al., *Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions*. Exp Dermatol, 2006. **15**(12): p. 971-80.
33. Jang, Y.H., et al., *The histopathological characteristics of male melasma: comparison with female melasma and lentigo*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(4): p. 642-9.
34. Kippenberger, S., et al., *Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR--regulation by steroid hormones*. J Invest Dermatol, 1998. **110**(4): p. 364-7.
35. Miot, L.D., et al., *[Physiopathology of melasma]*. An Bras Dermatol, 2009. **84**(6): p. 623-35.
36. Im, S., et al., *Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma*. Br J Dermatol, 2002. **146**(1): p. 165-7.
37. Wiedemann, C., et al., *Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro*. Contraception, 2009. **80**(3): p. 292-8.
38. Errickson, C.V. and N.R. Matus, *Skin disorders of pregnancy*. Am Fam Physician, 1994. **49**(3): p. 605-10.
39. Kroumpouzou, G. and L.M. Cohen, *Dermatoses of pregnancy*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(1): p. 1-19; quiz 19-22.

40. Griffiths, C.E., et al., *Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial.* Br J Dermatol, 1993. **129**(4): p. 415-21.
41. Lutfi, R.J., et al., *Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma.* J Clin Endocrinol Metab, 1985. **61**(1): p. 28-31.
42. Achar, A. and S.K. Rathi, *Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases.* Indian J Dermatol, 2011. **56**(4): p. 380-2.
43. Young Kang, H. and J.P. Ortonne, *Melasma update.* Actas Dermosifiliogr, 2009. **100 Suppl 2**: p. 110-3.
44. Sabancılar, E., *Melazma tedavisinde %10 glikolik asit, güneş koruyucu, süt proteinleri, rumex occidentalis, skualen, salisilik asit, vitamin E içeren kremin etkinliğinin kolorimetre ile değerlendirilmesi.* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı.Uzmanlık tezi, Samsun. 2010.
45. Gülerüz, T., *Melazmalı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Demografik Özelliklerinin Tanımlanması.* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı.Uzmanlık Tezi,İzmir. 2014.
46. Freitag, F.M., et al., *Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(6): p. 655-62.
47. Piamphongsant, T., *Treatment of melasma: a review with personal experience.* Int J Dermatol, 1998. **37**(12): p. 897-903.
48. Nakazawa, K., et al., *Regulatory effects of heat on normal human melanocyte growth and melanogenesis: comparative study with UVB.* J Invest Dermatol, 1998. **110**(6): p. 972-7.
49. Suryaningsih, B.E., et al., *Association between heterozygote Val92Met MC1R gene polymorphisms with incidence of melasma: a study of Javanese women population in Yogyakarta.* Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019. **12**: p. 489-495.
50. Holmo, N.F., et al., *Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation.* Arch Dermatol Res, 2018. **310**(10): p. 827-831.

51. Türsen, Ü., *Melazmada Etyopatogenez ve Klinik Özellikler*. Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatoloji Özel Dergisi 2011. **4(2)**: p. 16-22.
52. Perez, M., J.L. Sanchez, and F. Aguilo, *Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma*. J Invest Dermatol, 1983. **81(6)**: p. 543-5.
53. Rendon, M.I., *Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes*. J Drugs Dermatol, 2004. **3(5 Suppl)**: p. S27-34.
54. Nicolaidou, E., C. Antoniou, and A.D. Katsambas, *Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses*. Dermatol Clin, 2007. **25(3)**: p. 321-6, viii.
55. Silpa-Archa, N., et al., *Automated Melasma Area and Severity Index scoring*. Br J Dermatol, 2015. **172(6)**: p. 1476.
56. Abou-Taleb, D.A., et al., *Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score*. Dermatol Surg, 2017. **43(2)**: p. 210-217.
57. Asawanonda, P. and C.R. Taylor, *Wood's light in dermatology*. Int J Dermatol, 1999. **38(11)**: p. 801-7.
58. Sonthalia, S., A.K. Jha, and S. Langar, *Dermoscopy of Melasma*. Indian Dermatol Online J, 2017. **8(6)**: p. 525-526.
59. Lu, Q., et al., *Confocal laser scanning microscopy, a diagnostic alternative for five pigmented lesions on the face: An observational study*. Skin Res Technol, 2019.
60. Sheth, V.M. and A.G. Pandya, *Melasma: a comprehensive update: part I*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65(4)**: p. 689-697.
61. Güven, M. and K.E. Bozdağ, *Pigmente Lezyonlara Tanısal Yaklaşım*. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2018. **11(2)**: p. 1-9.
62. Akçali, C. and D.D. Balci, *Melazma Tedavisi*. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2011. **4(2)**: p. 27-33.
63. Ertam, İ. and T. Özkapu, *Melazma Tedavisi*. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2018. **11(2)**: p. 10-18.
64. Sheth, V.M. and A.G. Pandya, *Melasma: a comprehensive update: part II*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65(4)**: p. 699-714.

65. Pekmezci, E., *A novel triple combination in treatment of melasma: Significant outcome with far less actives*. J Cosmet Dermatol, 2019.
66. Şahin, M.T., *Renk Açıcı Ajanlar*. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2018. **11**(2): p. 56-61.
67. Gheisari, M., et al., *The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial*. J Cosmet Dermatol, 2019.
68. Ahmad Nasrollahi, S., et al., *Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019. **12**: p. 437-444.
69. Spierings, N.M.K., *Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years*. J Cosmet Dermatol, 2019.
70. Janney, M.S., et al., *A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma*. J Cutan Aesthet Surg, 2019. **12**(1): p. 63-67.
71. Rivas, S. and A.G. Pandya, *Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review*. Am J Clin Dermatol, 2013. **14**(5): p. 359-76.
72. Halder, R.M. and G.M. Richards, *Topical agents used in the management of hyperpigmentation*. Skin Therapy Lett, 2004. **9**(6): p. 1-3.
73. Grimes, P.E., *Melasma. Etiologic and therapeutic considerations*. Arch Dermatol, 1995. **131**(12): p. 1453-7.
74. Kwon, H.H., et al., *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, 2017. **28**(2): p. 155-159.
75. Jeong, S.Y., et al., *Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream*. Dermatol Surg, 2010. **36**(6): p. 909-18.
76. Ennes, S., R. Paschoalick, and M.M.D.A. Alchorne, *A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4%*

- hydroquinone as a depigmenting agent in melasma*. Journal of dermatological treatment, 2000. **11**(3): p. 173-179.
77. Amer, M. and M. Metwalli, *Topical hydroquinone in the treatment of some hyperpigmentary disorders*. Int J Dermatol, 1998. **37**(6): p. 449-50.
 78. Haddad, A.L., et al., *A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma*. Int J Dermatol, 2003. **42**(2): p. 153-6.
 79. Ribas, J., A.P. Schettini, and S. Cavalcante Mde, *Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases*. An Bras Dermatol, 2010. **85**(5): p. 699-703.
 80. Westerhof, W. and T.J. Kooyers, *Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk*. J Cosmet Dermatol, 2005. **4**(2): p. 55-9.
 81. Nordlund, J.J., P.E. Grimes, and J.P. Ortonne, *The safety of hydroquinone*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(7): p. 781-7.
 82. Jarratt, M., *Mequinol 2%/tretinoin 0.01% solution: an effective and safe alternative to hydroquinone 3% in the treatment of solar lentigines*. Cutis, 2004. **74**(5): p. 319-22.
 83. Draelos, Z.D., *Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy*. Dermatol Ther, 2007. **20**(5): p. 308-13.
 84. Fleischer, A.B., Jr., et al., *The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(3): p. 459-67.
 85. Sarkar, R., et al., *Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group*. Indian J Dermatol, 2017. **62**(6): p. 558-577.
 86. Gupta, A.K., et al., *The treatment of melasma: a review of clinical trials*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(6): p. 1048-65.
 87. Cestari, T., et al., *Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(7): p. 760-72.
 88. Balina, L.M. and K. Graupe, *The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream*. Int J Dermatol, 1991. **30**(12): p. 893-5.

89. Picardo, M. and M. Carrera, *New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses*. Dermatol Clin, 2007. **25**(3): p. 353-62, ix.
90. Bang, S.H., S.J. Han, and D.H. Kim, *Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity*. J Cosmet Dermatol, 2008. **7**(3): p. 189-93.
91. Chawla, S., et al., *Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyArbutin and its second-generation derivatives*. Br J Dermatol, 2008. **159**(6): p. 1267-74.
92. Hamed, S.H., et al., *Comparative efficacy and safety of deoxyarbutin, a new tyrosinase-inhibiting agent*. J Cosmet Sci, 2006. **57**(4): p. 291-308.
93. Boissy, R.E., M. Visscher, and M.A. DeLong, *DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency*. Exp Dermatol, 2005. **14**(8): p. 601-8.
94. Huh, S.Y., et al., *The Efficacy and Safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% Cream for the Treatment of Melasma: A Randomized Controlled Split-face Trial*. Ann Dermatol, 2010. **22**(1): p. 21-5.
95. Khemis, A., et al., *Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial*. Br J Dermatol, 2007. **156**(5): p. 997-1004.
96. Mohan, N.M., et al., *Assessment of efficacy, safety, and tolerability of 4-n-butylresorcinol 0.3% cream: an Indian multicentric study on melasma*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2016. **9**: p. 21.
97. Akasaka, T., et al., *Topically applied 0.3% 4-n-butylresorcinol decreases pigmentation after laser therapy*. Environmental dermatology: the official journal of the Japanese Society for Contact Dermatitis, 2002. **9**(1): p. 11-15.
98. Rauf, A., et al., *A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol*. Food Funct, 2017. **8**(12): p. 4284-4305.
99. Newton, R.A., et al., *Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes*. J Invest Dermatol, 2007. **127**(9): p. 2216-27.
100. Wang, X. and Y. Zhang, *Resveratrol alleviates LPS-induced injury in human keratinocyte cell line HaCaT by up-regulation of miR-17*. Biochem Biophys Res Commun, 2018. **501**(1): p. 106-112.

101. Na, J.I., et al., *Resveratrol as a Multifunctional Topical Hypopigmenting Agent*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(4).
102. Kutlubay, Z., et al., *Hiperpigmentasyon Hastasına Uygun Dermatokozmetik Uygulamalar*. Turkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2016. **9**(1): p. 18-23.
103. Grimes, P. and V. Callender, *Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study*. Cutis, 2006. **77**(1): p. 45-50.
104. Dogra, S., A.J. Kanwar, and D. Parsad, *Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report*. The Journal of dermatology, 2002. **29**(8): p. 539-540.
105. Lim, J.T., *Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid*. Dermatol Surg, 1999. **25**(4): p. 282-4.
106. Rendon, M., et al., *Treatment of melasma*. J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(5 Suppl 2): p. S272-81.
107. Aboul-Einien, M.H., et al., *Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment*. J Liposome Res, 2019: p. 1-14.
108. Iraj, F., et al., *Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: A split face comparative trial*. J Cosmet Dermatol, 2019.
109. Ustuner, P., A. Balevi, and M. Ozdemir, *A split-face, investigator-blinded comparative study on the efficacy and safety of Q-switched Nd:YAG laser plus microneedling with vitamin C versus Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of recalcitrant melasma*. J Cosmet Laser Ther, 2017. **19**(7): p. 383-390.
110. Navarrete-Solis, J., et al., *A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma*. Dermatol Res Pract, 2011. **2011**: p. 379173.
111. Tirado-Sanchez, A., A. Santamaria-Roman, and R.M. Ponce-Olivera, *Efficacy of dioic acid compared with hydroquinone in the treatment of melasma*. Int J Dermatol, 2009. **48**(8): p. 893-5.

112. Kim, H.J., et al., *Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review*. Acta Derm Venereol, 2017. **97**(7): p. 776-781.
113. Pazyar, N., et al., *Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019. **12**: p. 115-122.
114. Steiner, D., et al., *Study evaluating the efficacy of topical and injected tranexamic acid in treatment of melasma*. Surgical and Cosmetic Dermatology, 2009. **1**(4): p. 174-177.
115. Budamakuntla, L., et al., *A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma*. J Cutan Aesthet Surg, 2013. **6**(3): p. 139-43.
116. Sharma, R., et al., *Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study*. Clin Exp Dermatol, 2017. **42**(7): p. 728-734.
117. Adil, M., S.S. Amin, and M. Mohtashim, *N-acetylcysteine in dermatology*. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 2018. **84**(6): p. 652.
118. Njoo, M., et al., *N- Acetylcysteine as a bleaching agent in the treatment of melasma*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 1997. **9**(1): p. 86-87.
119. Handog, E.B., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women*. Int J Dermatol, 2009. **48**(8): p. 896-901.
120. Yokota, T., et al., *The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation*. Pigment Cell Res, 1998. **11**(6): p. 355-61.
121. Amer, M. and M. Metwalli, *Topical liquiritin improves melasma*. Int J Dermatol, 2000. **39**(4): p. 299-301.
122. Hamadi, S.A., et al., *The role of topical and oral melatonin in management of melasma patients*.
123. Grimes, P.E., et al., *New oral and topical approaches for the treatment of melasma*. Int J Womens Dermatol, 2019. **5**(1): p. 30-36.

124. Handog, E.B., M.S.L. Datuin, and I.A. Singzon, *An open- label, single- arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin- lightening agent in F ilipino women*. International journal of dermatology, 2016. **55**(2): p. 153-157.
125. Iraj, F., N. Tagmirriahi, and K. Gavidnia, *Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma*. Adv Biomed Res, 2012. **1**: p. 39.
126. Banavase Channakeshavaiah, R. and N.K. Andanooru Chandrappa, *Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial*. J Cosmet Dermatol, 2019.
127. Karıncaoğlu, Y. and C. Akçali, *Glikolik Asit Peeling*. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2009. **2**(3): p. 22-29.
128. Clark, E. and L. Scerri, *Superficial and medium-depth chemical peels*. Clinics in dermatology, 2008. **26**(2): p. 209-218.
129. Erbil, H., et al., *Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma*. The Journal of dermatology, 2007. **34**(1): p. 25-30.
130. Ertam, İ., A.Ö. Sezgin, and İ. Ünal, *Melazmada glikolik asit ve glikolik asit/topikal leke açıcı tedavi sonuçları: Retrospektif bir değerlendirme*. Ege Tıp Dergisi, 2013. **52**(2): p. 100-103.
131. Sharquie, K.E., M.M. Al-Tikreety, and S.A. Al-Mashhadani, *Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels*. Dermatol Surg, 2006. **32**(12): p. 1429-36.
132. Sharquie, K.E., M.M. Al-Tikreety, and S.A. Al-Mashhadani, *Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma*. Dermatol Surg, 2005. **31**(2): p. 149-54; discussion 154.
133. Berardesca, E., et al., *Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel*. Dermatol Surg, 2006. **32**(4): p. 526-31.
134. ÜNAL, İ. and İ. ERTAM, *Trikloroasetik Asit Peeling*. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2009. **2**(3): p. 12-16.

135. Soliman, M.M., et al., *Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study*. J Cosmet Dermatol, 2007. **6**(2): p. 89-94.
136. Lee, K.C., et al., *Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels*. J Am Acad Dermatol, 2019. **81**(2): p. 313-324.
137. Trivedi, M.K., F.C. Yang, and B.K. Cho, *A review of laser and light therapy in melasma*. Int J Womens Dermatol, 2017. **3**(1): p. 11-20.
138. LI, Y.H., et al., *Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients*. Dermatologic surgery, 2008. **34**(5): p. 693-701.
139. Goldman, M.P., et al., *Sequential treatment with triple combination cream and intense pulsed light is more efficacious than sequential treatment with an inactive (control) cream and intense pulsed light in patients with moderate to severe melasma*. Dermatologic Surgery, 2011. **37**(2): p. 224-233.
140. Taylor, C.R. and R.R. Anderson, *Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q- switched ruby laser*. The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1994. **20**(9): p. 592-597.
141. Angsuwarangsee, S. and N. Polnikorn, *Combined ultrapulse CO2 laser and Q- switched alexandrite laser compared with Q- switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split- face design*. Dermatologic surgery, 2003. **29**(1): p. 59-64.
142. Wattanakrai, P., R. Mornchan, and S. Eimpunth, *Low- fluence Q- switched neodymium- doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians*. Dermatologic surgery, 2010. **36**(1): p. 76-87.
143. Trelles, M.A., M. Velez, and M.H. Gold, *The treatment of melasma with topical creams alone, CO2 fractional ablative resurfacing alone, or a combination of the two: a comparative study*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2010. **9**(4): p. 315-322.
144. Wanitphakdeedecha, R., et al., *Treatment of melasma using variable square pulse Er: YAG laser resurfacing*. Dermatologic Surgery, 2009. **35**(3): p. 475-482.

145. Passeron, T., et al., *Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study*. Archives of dermatology, 2011. **147**(9): p. 1106-1108.
146. Eimpunth, S., et al., *Therapeutic outcome of melasma treatment by dual- wavelength (511 and 578 nm) laser in patients with skin phototypes III–V*. Clinical and experimental dermatology, 2014. **39**(3): p. 292-297.
147. Hofny, E.R.M., et al., *Increased expression of TGF-beta protein in the lesional skins of melasma patients following treatment with platelet-rich plasma*. J Cosmet Laser Ther, 2019: p. 1-8.
148. Cayirli, M., et al., *Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment*. Ann Dermatol, 2014. **26**(3): p. 401-2.
149. Sirithanabadeekul, P., A. Dannarongchai, and A. Suwanchinda, *Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study*. J Cosmet Dermatol, 2019.
150. Kauvar, A.N., *Successful treatment of melasma using a combination of microdermabrasion and Q-switched Nd:YAG lasers*. Lasers Surg Med, 2012. **44**(2): p. 117-24.
151. Khurana, V.K., et al., *A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2019. **85**(1): p. 39-43.
152. Saki, N., M. Darayesh, and A. Heiran, *Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: a split-face controlled trial*. J Dermatolog Treat, 2018. **29**(4): p. 405-410.
153. Sarkar, R., et al., *Melasma update*. Indian Dermatol Online J, 2014. **5**(4): p. 426-35.
154. Brescoll, J. and S. Daveluy, *A review of vitamin B12 in dermatology*. Am J Clin Dermatol, 2015. **16**(1): p. 27-33.
155. Tayem, L., et al., *Reversible Facial Hyperpigmentation Associated With Vitamin B12 Deficiency*. Nutrition in Clinical Practice, 2017. **32**(2): p. 275-276.
156. Camaschella, C., *Iron-deficiency anemia*. New England journal of medicine, 2015. **372**(19): p. 1832-1843.

157. Cook, J.D., *Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. **18**(2): p. 319-32.
158. Wu, Y.H., et al., *Hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia in Behcet's disease patients with atrophic glossitis*. J Formos Med Assoc, 2018. **117**(7): p. 559-565.
159. Wolff, H., T.W. Fischer, and U. Blume-Peytavi, *The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(21): p. 377-86.
160. Ogawa, Y., T. Kawamura, and S. Shimada, *Zinc and skin biology*. Arch Biochem Biophys, 2016. **611**: p. 113-119.
161. Glutsch, V., H. Hamm, and M. Goebeler, *Zinc and skin: an update*. J Dtsch Dermatol Ges, 2019. **17**(6): p. 589-596.
162. Fidan, F., B.M. Alkan, and A. Tosun, *Çağın Pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği*. Türk Osteoporoz Dergisi, 2014. **20**: p. 71-4.
163. Kulda, V., *[Vitamin D metabolism]*. Vnitr Lek, 2012. **58**(5): p. 400-4.
164. *Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(1): p. 147-52.
165. Giustina, A., et al., *Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference*. J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(2): p. 234-240.
166. Kechichian, E. and K. Ezzedine, *Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists*. Am J Clin Dermatol, 2018. **19**(2): p. 223-235.
167. Soleymani, T., T. Hung, and J. Soung, *The role of vitamin D in psoriasis: a review*. Int J Dermatol, 2015. **54**(4): p. 383-92.
168. Ritterhouse, L.L., et al., *Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(9): p. 1569-74.
169. Devalia, V., M.S. Hamilton, and A.M. Molloy, *Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders*. Br J Haematol, 2014. **166**(4): p. 496-513.
170. van den Broek, N.R., et al., *Iron status in pregnant women: which measurements are valid?* Br J Haematol, 1998. **103**(3): p. 817-24.

171. Qazi, I., D. Dogra, and N.K. Dogra, *Serum Iron profile in Female patients of Melasma: A case control study*. Asian Pacific Journal of Health Sciences, 2017. **4**(2): p. 141-146.
172. Beutler, E. and J. Waalen, *The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?* Blood, 2006. **107**(5): p. 1747-50.
173. Handel, A.C., L.D. Miot, and H.A. Miot, *Melasma: a clinical and epidemiological review*. An Bras Dermatol, 2014. **89**(5): p. 771-82.
174. Sarkar, R., et al., *Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma*. J Cosmet Dermatol, 2019. **18**(4): p. 1066-1073.
175. Guinot, C., et al., *Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(9): p. 1060-9.
176. Goh, C.L. and C.N. Dlova, *A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore*. Singapore Med J, 1999. **40**(7): p. 455-8.
177. Sarkar, R., et al., *Development and validation of a Hindi language health-related quality of life questionnaire for melasma in Indian patients*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2016. **82**(1): p. 16-22.
178. Dogramaci, A.C., et al., *Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: the MelasQoL-TR study*. Journal of dermatological treatment, 2009. **20**(2): p. 95-99.
179. Küçüker, Z.B., *Melazma Hastalarında Epidemiyolojik, Klinik Özellikler Ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara*. 2017.
180. Rostami Mogaddam, M., et al., *Evaluation of autoimmune thyroid disease in melasma*. J Cosmet Dermatol, 2015. **14**(2): p. 167-71.
181. Yazdanfar, A. and B. Hashemi, *Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study*. 2010.

182. Talaee, R., I. Ghafarpasand, and H. Masror, *The relationship between melasma and disturbances in the serum level of thyroid hormones and indices*. Medicine Journal, 2015. **2**(2): p. 19.
183. Cakmak, S.K., et al., *Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients*. Postepy Dermatol Alergol, 2015. **32**(5): p. 327-30.
184. Ikino, J.K., et al., *Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women*. An Bras Dermatol, 2015. **90**(2): p. 196-200.
185. Gilliam, J.N. and A.J. Cox, *Epidermal changes in vitamin B 12 deficiency*. Arch Dermatol, 1973. **107**(2): p. 231-6.
186. Tayem, L., et al., *Reversible Facial Hyperpigmentation Associated With Vitamin B12 Deficiency*. Nutr Clin Pract, 2017. **32**(2): p. 275-276.
187. Gunaseelan, P., S. Narasingarajan, and S. Mahadevan, *Melanoderma: uncommon presentation of a common condition*. BMJ Case Rep, 2016. **2016**.
188. Kannan, R. and M.J. Ng, *Cutaneous lesions and vitamin B12 deficiency: an often-forgotten link*. Can Fam Physician, 2008. **54**(4): p. 529-32.
189. Agrawala, R.K., et al., *Pigmentation in vitamin B12 deficiency masquerading Addison's pigmentation: A rare presentation*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(Suppl 1): p. S254-6.
190. Gupta, M., et al., *Zinc therapy in dermatology: a review*. Dermatol Res Pract, 2014. **2014**: p. 709152.
191. Rostami Mogaddam, M., et al., *Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 474108.
192. Sharquie, K.E., S.A. Al-Mashhadani, and H.A. Salman, *Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma*. Dermatol Surg, 2008. **34**(10): p. 1346-9.
193. Kirsch, B., et al., *Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Tazarotene, Azelaic Acid, Tacrolimus, and Zinc Oxide for the Treatment of Melasma: A Pilot Study*. J Clin Aesthet Dermatol, 2019. **12**(5): p. 40-45.

194. Yousefi, A., et al., *Is topical zinc effective in the treatment of melasma? A double-blind randomized comparative study*. Dermatol Surg, 2014. **40**(1): p. 33-7.
195. Ping, W., et al., *Determination of trace elements in pregnant and non-pregnant patients with Melasma*. Trace Elem Sci, 1997. **8**.
196. Babaie, N.S., et al., *Frequency Of Iron Deficiency Anemia, Folate And Vitamin B12 Deficiency In Patients With Melasma*. 2012.
197. Behrangi, E., et al., *Serum iron level, ferritin and total iron binding capacity level among nonpregnant women with and without melasma*. J Res Med Sci, 2015. **20**(3): p. 281-3.
198. Becker, S., et al., *[Melasma : An update on the clinical picture, treatment, and prevention]*. Hautarzt, 2017. **68**(2): p. 120-126.
199. Singh, S., et al., *Does using a high sun protection factor sunscreen on face, along with physical photoprotection advice, in patients with melasma, change serum vitamin D concentration in Indian conditions? A pragmatic pretest-posttest study*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2019. **85**(3): p. 282-286.

EKLER

EK-1. Hasta Formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİ

HASTA KAYIT FORMU

ADI-SOYADI:

CİNSİYET:

YAŞ:

TC KİMLİK NUMARASI:

KAYIT TARİHİ:

DOSYA NO:

ADRES:

TELEFON NO:

MEDENİ DURUM: EVLİ() BEKAR() DUL() BOŞANMIŞ() AYRI YAŞIYOR()

MESLEĞİ:

HOBİLER:

EĞİTİM DURUMU:

SİGARA:

ALKOL:

KRONİK HASTALIK:

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI:

ANTİEPİLEPTİK KULLANIMI:

BİLİNEREN TİROİD HASTALIĞI:

İLAÇ KULLANIM ÖYKÜSÜ:

KOZMETİK KULLANIM ÖYKÜSÜ:

GÜNEŞ KORUYUCU KULLANIM ÖYKÜSÜ:

MELAZMA İÇİN DAHA ÖNCEDEN KULLANILAN TEDAVİLER:

GEBELİK SAYISI - DOĞUM SAYISI/ZAMANI/ŞEKLİ:

CİLT TİPİ:

MELAZMA BAŞLAMA TARİHİ VE SÜRESİ:

DERMATOLOJİK MUAYENE:

ALIN (0,3x(D+H)A)

: **Etkilenen alan(A):** 0=tutulum yok, 1=%10, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89,6=%90-100

: **Koyuluk (D):** 0=normal deri rengi, 1=ancak görülebilen hiperpigmentasyon,2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli

: **Homojenite(H):** 0=hiperpigmentasyon belirtisi olmayan normal deri, 1=benekler, 2=çapı 1,5 cm'den küçük yamalı bölgeler, 3=çapı 2 cm'den büyük olan yamalı bölgeler, 4=tamamen açık bölge olmayacak şekilde kaplı bölgeler)

ÇENE (0,1x(D+H)A)

: **Etkilenen alan(A):** 0=tutulum yok, 1=%10, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89,6=%90-100

: **Koyuluk (D):** 0=normal deri rengi, 1=ancak görülebilen hiperpigmentasyon,2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli

: **Homojenite(H):** 0=hiperpigmentasyon belirtisi olmayan normal deri, 1=benekler, 2=çapı 1,5 cm'den küçük yamalı bölgeler, 3=çapı 2 cm'den büyük olan yamalı bölgeler, 4=tamamen açık bölge olmayacak şekilde kaplı bölgeler)

SAĞ MALAR BÖLGE (0,3x(D+H)A)

: **Etkilenen alan(A):** 0=tutulum yok, 1=%10, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89,6=%90-100

: **Koyuluk (D):** 0=normal deri rengi, 1=ancak görülebilen hiperpigmentasyon,2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli

: **Homojenite(H):** 0=hiperpigmentasyon belirtisi olmayan normal deri, 1=benekler, 2=çapı 1,5 cm'den küçük yamalı bölgeler, 3=çapı 2 cm'den büyük olan yamalı bölgeler, 4=tamamen açık bölge olmayacak şekilde kaplı bölgeler)

SOL MALAR BÖLGE (0,3x(D+H)A)

: **Etkilenen alan(A):** 0=tutulum yok, 1=%10, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89,6=%90-100

: **Koyuluk (D):** 0=normal deri rengi, 1=ancak görülebilen hiperpigmentasyon,2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli

: **Homojenite(H):** 0=hiperpigmentasyon belirtisi olmayan normal deri, 1=benekler, 2=çapı 1,5 cm'den küçük yamalı bölgeler, 3=çapı 2 cm'den büyük olan yamalı bölgeler, 4=tamamen açık bölge olmayacak şekilde kaplı bölgeler)

TOPLAM SKOR (0-48)

ÖNERİLEN TEDAVİ PROTOKÜ:

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

LABORATUVAR BULGULARI

WBC	
RBC	
HGB	
HCT	
MCV	
MCH	
MCHC	
RDW	
PLT	
ÇİNKÖ	
VİT B12	
FOLİK ASİT	
VİT D	
KALSİYUM	
FERRİTİN	
DEMİR	
TDBK	

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘‘Melazma Hastalarında Hemoglobin Demir Demir Bağlama Kapasitesi Çinko folik asit B12 Vitamini D Vitamini ve Kalsiyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi’’dir.Bu araştırmanın amacı, etyolojisi net olarak bilinmeyen melazma hastalarında bu lobaratuvar parametrelerinde anormallik olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu çalışmada sizden 2 ml kan alınarak yapılacaktır. Çalışmaya 100 hasta ve 50 gönüllü sağlıklı birey alınması planlanmıştır. Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk veya rahatsızlıklar söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen yarar hastalığın etyolojik araştırmasına katkıda bulunmaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için yada çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki yada diğer rahatsızlıklarınız için Dr.Ebru Karakaş’a başvurabilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki tetkik ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında,çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı

Adı-Soyadı:

Adresi-Tel:

Adresi-Tel:

İmza:

İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

İmza:

EK-2. Etik Kurul Kararı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/139
Konu : Etik Kurul Kararı

29.03.2018

Sayın: Arş.Gör.Ebru KARAKAŞ
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz “**Melazma Hastalarında Nütrisyonel Parametrelerin Değerlendirilmesi**” isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Arş.Gör.Ebru KARAKAŞ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Melazma Hastalarında Nütrisyonel Parametrelerin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 3 Karar No: 43	Tarih: 29.03.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.	
	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.İlker İNCE
Üye

Doç.Dr.Aysenur AKSOY
Üye

Dr.Öğr.Üy.Zahide KOŞAN
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU		

2014	Araştırma No:
------	---------------

Araştırmanın adı:	<i>Asilim Hastalığında Nüfuzal Formun Etkinliği</i>		
Araştırmanın adı çalışma içeriği ile uyumlu mu?	Evet ☒	Hayır ☐	

Araştırmanın destekleyicisi var mı?	Evet ☐	Hayır ☒
Bütçe formu doldurulmuş mu?	Evet ☒	Hayır ☐
Bütçe ile ilgili varsa eleştirileriniz	<i>Genel ve bütçe grubu arasında fark var.</i>	

ARAŞTIRMADAKİ GÖNÜLLÜ POPÜLASYONU		
Sayı olarak	Yeterli ☐	Yetersiz ☐
Çalışmanın içeriğine	Uygun ☐	Uygun değil ☐
Gönüllü bilgilendirme formu	Uygun ☐	Uygun değil ☐
Yetersizse Önerileriniz		

BAŞVURUDA YER ALAN KLİNİK ARAŞTIRMA MERKEZLERİ/ARAŞTIRMACILAR		
Katılımcılar çalışmanın kapsamına uygundur	Evet ☒	Hayır ☐
Çalışma kapsamına katılmasının uygun olduğunu düşündüğünüz birimler konusunda önerileriniz...		

Araştırmada uygulanacak yaklaşım ve yöntemleri		
GİRİŞ VE AMAÇ	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
MATERYAL VE METOD	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
KAYNAKLAR	Yeterli ☒	Yetersiz ☐
Yetersizse Önerileriniz		

ARAŞTIRMANIN TASARIMI İLE İLGİLİ GÖRÜŞLER
--