

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANA BİLİM DALI

MELAZMANIN ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLER SERUM
BİLİRUBİN VE GGT DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Gülnihal YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2023

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANA BİLİM DALI

MELAZMANIN ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLER SERUM
BİLİRUBİN VE GGT DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Gülnihal YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Havva Yıldız SEÇKİN

TOKAT

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, anlayış ve özveriyle yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Havva Yıldız Seçkin'e;

Oluşturduğu huzurlu ve verimli çalışma ortamında; bilgisinden, deneyimlerinden ve farklı bakış açısından faydalandığım ana bilim dalı başkanımız değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ömer Kutlu'ya;

Bilgi ve tecrübelerini şevkle paylaşan, ilgisi ve desteğiyle her zaman güç veren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Atiye Akbayrak'a;

Bu çalışmanın istatistiğinde yardımcı olan Öğr. Gör. Yunus Emre Kuyucu'ya;

Her konuda daima bana destek olan, varlığı bana huzur ve şevk veren sevgili Uzm. Dr. Cemre Yazar'a;

Mutlulukla hatırlayacağım asistanlık döneminde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan doktor, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma;

Sevgi, ilgi ve sabırla beni yetiştiren ve hep yanımda olduklarını hissettiren, daima öncelikle mutlu olmamı isteyen canım aileme;

Teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr.Gülnihal Yavuz

ÖZET

Melazma, epidermis ve dermiste aşırı miktarda melanin biriktiren hiperfonksiyonel melanositlerden kaynaklanan yaygın, kronik ve tekrarlayan bir hiperpigmentasyon bozukluğudur. Melazmanın oluşum mekanizması net olmamakla birlikte genetik predispozisyon, UV maruziyeti, gebelik, OKS kullanımı, HRT kullanımı, tiroid hastalıkları, kozmetikler ve ilaçlar gibi faktörler etiyolojide suçlanmaktadır. Bunlara ek olarak, oksidatif stresin de melazma patogenezinde önemli bir etken olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen veya kısmen azaltan antioksidan sistem mekanizmaları bulunmaktadır. Bilirubin; fizyolojik yollarla oluşan güçlü bir enzimatik olmayan endojen antioksidan moleküldür. GGT ise glutatyonun (GSH) hücre dışı katabolizmasına katkı sağlayan bir hücre yüzeyi proteini olup; son çalışmalarda antioksidan özelliklerle ilişkili olan GSH'nin, GGT ile katalize edilen hücre dışı metabolizmasının demir varlığında serbest radikallerin üretimine yol açtığı gösterilmiştir.

Etiyolojisinde oksidatif stresin suçlandığı birçok hastalıkta serum bilirubin ve GGT düzeyleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmış ve serum bilirubin düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken, serum GGT düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada melazma hastalarında serum bilirubin ve GGT düzeyleri ölçülerek bu moleküllerin hastalık patogenezindeki rolleri ile hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma 41 melazma hastası ve 41 kişilik kontrol grubu olmak üzere 82 gönüllü ile yürütüldü. Melazma grubunda hastalık şiddeti ve aktivitesi MASİ yöntemi ile değerlendirildi ve yaşam kalite ölçeği olarak MYKÖ kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve hasta grubunun hastalığına yönelik veriler sorgulanarak kaydedildi. Her iki grubun serum bilirubin ve GGT düzeyleri Elisa yöntemiyle ölçüldü. Her iki grupta da eşlik eden otoimmün, alerjik ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalığı olanlar bilirubin ve GGT düzeylerini etkileyebileceğinden çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan her iki grup da 41 bireyden oluşmakta olup, hasta grubunun yaş ortalaması ($36,95 \pm 5,37$) ve cinsiyet dağılımı (K/E=40/1) ile kontrol grubunun yaş ortalaması ($36,95 \pm 9,48$) ve cinsiyet dağılımı (K/E=40/1) benzerdi. Melazma klinik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında; 29 hastada (%70,7) epidermal, 1 hastada (%2,4) dermal ve 11 hastada (%26,8) mikst melazma mevcuttu. Melazma yüz yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında; 27 hastada (%65,9) sentrofasiyal, 12 hastada (%29,3) malar ve 2 hastada (%4,8) mandibuler melazma mevcuttu. Ortalama hastalık süresi $4,37 \pm 3,25$ yıl ve hastalık başlangıç yaşı $32,59 \pm 5,77$ yıl olarak saptandı. MASİ ortalama skoru $5,59 \pm 2,63$ iken; MYKÖ ortalama skoru $26,39 \pm 6,81$ olarak saptandı. 41 hastanın 10'unda (%24,4) ailede melazma öyküsü mevcut olup; ailede melazma varlığı, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,034$). Melazma hastalarında ortalama serum direkt bilirubin düzeyi ($0,15 \pm 0,07$ ng/ml), indirekt bilirubin düzeyi ($0,22 \pm 0,13$ ng/ml) ve total bilirubin düzeyi ($0,37 \pm 0,19$ ng/ml) kontrol grubuna kıyasla (sırasıyla DBİL= $0,18 \pm 0,08$ ng/ml, İBİL= $0,31 \pm 0,19$ ng/ml ve TBİL= $0,49 \pm 0,27$ ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla $p=0,05$, $p=0,021$ ve $0,025$). Hasta grubunda serum bilirubin düzeyi ile MASİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı. Melazma hastalarında ortalama serum GGT düzeyi $12,71 \pm 6,05$ U/L, kontrol grubunda $15,37 \pm 6,83$ U/L olup; hasta grubu ile kontrol grubunun serum GGT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,066$).

Bilirubin ve GGT melazma etiopatogenezinde rol oynayabilen moleküller olmakla birlikte, GGT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması ile her iki molekülün hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişki ve korelasyonunun gösterilememesi, hastalık etiopatogenezinde daha baskın rol oynayan olası moleküllerin varlığını düşündürmektedir. Melazma etiopatogenezine yönelik yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla bu konunun aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, bilirubin, GGT, melazma, oksidatif stres

ABSTRACT

Melasma is a common, chronic and recurrent hyperpigmentation disorder caused by hyperfunctional melanocytes that accumulate excessive amounts of melanin in the epidermis and dermis. Although the formation mechanism of melasma is not clear, factors such as genetic predisposition, UV exposure, pregnancy, OCS use, HRT use, thyroid diseases, cosmetics and drugs are blamed in the etiology. In addition to these, there are many studies showing that oxidative stress is an important factor in the pathogenesis of melasma. There are antioxidant system mechanisms that prevent or partially reduce oxidative damage in cells. bilirubin; It is a potent non-enzymatic endogenous antioxidant molecule formed by physiological means. GGT is a cell surface protein that contributes to the extracellular catabolism of glutathione (GSH); In recent studies, it has been shown that the extracellular metabolism of GSH, which is associated with antioxidant properties, catalyzed by GGT, leads to the production of free radicals in the presence of iron.

In many diseases in which oxidative stress is blamed in the etiology, serum bilirubin and GGT levels were compared in the patient and control groups, and serum bilirubin levels were found to be statistically significantly lower in the patient group, while serum GGT levels were found to be statistically significantly higher in the patient group. In this study, it was aimed to measure serum bilirubin and GGT levels in melasma patients and to evaluate the roles of these molecules in the pathogenesis of the disease and their relationship with disease activity and severity.

The study was conducted with 82 volunteers, 41 melasma patients and 41 control group. Disease severity and activity in the melasma group were evaluated with the MASI method. The demographic characteristics of the patient and control groups and the data on the disease of the patient group were questioned and recorded. In addition, serum bilirubin and GGT levels of both groups were measured by Elisa method. In both groups, those with concomitant autoimmune, allergic and/or chronic inflammatory systemic and/or skin diseases were excluded from the study as they may affect bilirubin and GGT levels.

Both groups included in the study consisted of 41 individuals. The mean age of the patient group (36.95 ± 5.37) and gender distribution (F/M=40/1) and the mean age of the control group (36.95 ± 9.48) and gender distribution (F/M=40/1) were similar. When melasma is classified according to clinical subtypes; There were epidermal in 29 patients (70.7%), dermal in 1 patient (2.4%), and mixed melasma in 11 patients (26.8%). When melasma is classified according to facial location; centrofacial melasma was present in 27 patients (65.9%), malar in 12 patients (29.3%), and mandibular melasma in 2 patients (4.8%). The mean disease duration was 4.37 ± 3.25 years and the age of onset was 32.59 ± 5.77 years. The mean MASI score was 5.59 ± 2.63 ; The mean score of MYCS was found to be 26.39 ± 6.81 . There was a family history of melasma in 10 of 41 patients (24.4%), and the presence of melasma in the family was statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p=0.034$). Mean serum direct bilirubin level (0.15 ± 0.07 ng/ml), indirect bilirubin level (0.22 ± 0.13 ng/ml), and total bilirubin level (0.37 ± 0.19 ng/ml) in melasma patients) was statistically significantly lower than the control group (DBI= 0.18 ± 0.08 ng/ml, IBIL= 0.31 ± 0.19 ng/ml and TBI= 0.49 ± 0.27 ng/ml, respectively) ($p=0.05$, $p=0.021$ and 0.025 , respectively). There was no statistically significant correlation between serum bilirubin level and MASI scores in the patient group. The mean serum GGT level was 12.71 ± 6.05 U/L in melasma patients and 15.37 ± 6.83 U/L in the control group; There was no statistically significant difference between the serum GGT levels of the patient group and the control group ($p=0.066$).

Although bilirubin and GGT are molecules that can play a role in the etiopathogenesis of melasma, the insignificance of GGT levels and the inability to show the relationship and correlation of both molecules with disease activity and severity suggest the existence of possible molecules that play a more dominant role in the etiopathogenesis of the disease. We think that this issue can be clarified with more comprehensive prospective studies on the etiopathogenesis of melasma.

Keywords: Antioxidant, bilirubin, GGT, melasma, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Melazma	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.5. Klinik Özellikler	13
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.7. Korunma	17
2.1.8. Tedavi.....	18
2.2. Oksidan ve Antioksidan Denge	40
2.2.1. Oksidatif Stres	40
2.2.2. Antioksidan Sistemler.....	41
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR	48
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	48
4.2. Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri	50
4.3. Hasta ve Kontrol Grubu Serum Bilirubin ve GGT Düzeyleri	51

4.4. Serum Bilirubin Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	52
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR	62
EK 1. Etik Kurul İzin.....	80



KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AHA	Alfa hidroksi asit
Anti-TPO	Anti-tiroid peroksidaz antikor
BHA	Beta hidroksi asit
CAMP	Siklik adenzin mono fosfat
DBİL	Direkt bilirubin
DOPA	Dihidroksifenilalanin
ER	Östrojen reseptörü
Er:YAG	Erbium: yttrium aluminium garnet lazer
FSH	Folikül stimulan hormon
GA	Glikolik asit
GGT	Gamma glutamil transferaz
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GST	Glutasyon-S-Transferaz
HRT	Hormon replasman tedavisi
IL	Interlökin
İBİL	İndirekt bilirubin
KP	Kimyasal peeling
LA	Laktik asit
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Luteinizan hormon
LT	Lökotrien
MASİ	Melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi

MC1-R	Melanokortin 1 reseptörü
MDA	Malondialdehit
MED	Minimal eritem dozu
MSH	Melanosit stimüle edici hormon
MYKÖ	Melazma yaşam kalite ölçeği
NADP	Nikotinamid dinükleotid fosfat
Nd:YAG	Neodymium-doped yttrium aluminum garnet
NO	Nitrik oksit
OKS	Oral kontraseptif
PAR-2	Proteaz aktivatör reseptör-2
PG	Prostaglandin
PİH	Postinflamatuar hiperpigmentasyon
POMC	Proopiomelanokortin
PRP	Trombositten zengin plazma
ROT	Reaktif oksijen türevleri
SA	Salisilik asit
SOD	Süperoksit dismutaz
TA	Traneksamik asit
TBİL	Total bilirubin
TCA	Trikloroasetik asit
TNF	Tümör nekroz faktörü
TRP	Tirozinaz ilişkili protein
TSH	Tiroid stimulan hormon
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. MASİ Formülü	14
Tablo 2. Melazma tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki mekanizmaları	20
Tablo 3. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması	46
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri	49
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun Fitzpatrick cilt tipleri dağılımı	50
Tablo 6. Melazma hastalarının tanımlayıcı özellikleri	51
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu serum bilirubin ve GGT düzeyleri	52
Tablo 8. Melazma alt tiplerinde bilirubin değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 9. Melazma yerleşim yerine göre bilirubin değerlerinin karşılaştırılması	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melazma; vücudun özellikle güneşe maruz kalan bölgelerinde simetrik olarak ortaya çıkan, düzensiz sınırlı, açık-koyu kahverengi veya gri maküllerle karakterize edinsel hipermelanozise sebep olan bir melanogenez disfonksiyonudur(1). Her iki cinsten de görülebilmesi ve her deri tipini etkileyebilmesinin yanında, genellikle Fitzpatrick deri tipi IV-VI arasında olan ve şiddetli ultraviyole (UV) ışınına maruz kalınan yerlerde yaşayan kadınlarda daha sık görülmektedir(2).

Melazmanın etyopatogenezi net olarak bilinmemekte olup, buna yönelik genetik ve ırksal faktörler, oksidatif stres, kronik UV maruziyeti, hormonal faktörler ve ilaçlar etiyolojide suçlanan başlıca faktörlerdir(3). Melanositler tarafından melanin sentezi, oksidasyon reaksiyonlarını ve melanositleri oksidatif stres durumunda tutan süperoksit anyonlarının ve hidrojen peroksidin oluşumunu içerir. Oksidatif türlerden kaynaklanan hücre hasarları önlemek için karmaşık bir antioksidan sistem; parakrin faktörler ve gen düzenleyici ağlar ile işlev görmektedir. Hiperpigmentasyon için risk faktörleri olan UVA ve görünür ışığın; pigmentasyonu, oksidatif stres ve proinflamatuar sitokinleri uyardığı iyi bilinmektedir. Bunlar melazma patogenezinde oksidatif stres ve antioksidan sistemlerin rolünü destekleyen verilerdir.

Sistemik dolaşımda hem molekülünün katabolik yolağının ana ürünü olan bilirubin, en güçlü endojen antioksidanlardan biridir(4). Oksidatif stres varlığında bilirubinin muhtemelen harcanarak azalması veya bilirubin arttıkça total antioksidan kapasitenin artması şeklindeki veriler oksidatif strese yol açan durumlarda bilirubinin bir antioksidan gibi davranmış olabileceğini, yani vücut için koruyucu bir madde olabileceğini düşündürmüştür. Etiyopatogenezinde oksidatif reaksiyonların rol oynadığı düşünülen pek çok hastalıkta; serum bilirubin düzeylerinin hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(5-8).

Gamma glutamil transferaz (GGT), glutatyonun (GSH) hücre dışı katabolizmasına katkı sağlayan bir hücre yüzeyi proteindir(9). Antioksidan

özelliklerle ilişkili olan GSH'nin son yıllarda, GGT ile katalize edilen hücre dışı metabolizmasının demir varlığında serbest radikallerin üretimine yol açtığı gösterilmiştir(10). Yapılan deneysel çalışmalar yüksek serum GGT değerlerinin, oksidatif stresin erken ve duyarlı bir belirteci olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir(11, 12).

Bu çalışmada, melazma hastalarında serum bilirubin ve GGT düzeyleri ölçülerek, bu moleküllerin melazma etiopatogenezindeki rolleri ile hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melazma

2.1.1. Tanım

Melazma; deride lokalize, kronik, edinsel hipermelanozise sebep olan bir melanogenez disfonksiyonudur. Vücudun özellikle güneşe maruz kalan bölgelerinde (en sık yüz, daha az sıklıkta boyun ve ön kol) simetrik olarak ortaya çıkan, düzensiz sınırlı, açık-koyu kahverengi veya gri maküllerle karakterizedir(1). En sık görülen klinik tipi; alın, yanaklar, üst dudak veya çenede lezyonların gözlendiği sentrofasiyal tiptir(13).

Melazma adı Yunanca siyah anlamına gelen “melas” kelimesinden türetilmiştir. “Gebelikte ortaya çıkan melazma” anlamında kullanılan kloazma kelimesi ise melazma ile aynı anlamda kullanıldığı halde etimolojik olarak kökeni farklıdır(14). Yunanca yeşilimsi anlamına gelen “cloazein” kelimesinden köken almıştır. Bu sebeple bu hipermelanozis durumunu melazma terimi kloazmaya kıyasla daha doğru ifade etmektedir(3, 15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Melazma sık görülen bir hastalık olduğu halde demografik ve klinik özellikleri ile ilişkisini inceleyen yeterli epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır(16). Her iki cinsten de görülebilmesine ve her deri tipini etkileyebilmesine rağmen genellikle deri rengi koyu, Fitzpatrick deri tipi IV-VI arasında olan, şiddetli UV ışınına maruz kalınan yerlerde yaşayan Latin Amerika, Doğu Asya, Güneydoğu Asya ve Afrika kökenli kadınlarda daha sık görülmektedir(2)

Melazma yıllar içinde yavaş ve simetrik bir biçimde artar ve yazın ilerleme, kış aylarında ise gerileme eğilimindedir(2, 17). Irksal farklılıklara göre ten rengi ve güneşe maruziyet süresi değiştiği için gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte %5 ile %46 arasında oldukça değişkendir(18). Melazma prevalansını bildiren çalışmaların çoğu klinik çalışmalardır, toplum bazlı değildir. Genel olarak toplumlardaki melazma insidansı, güneşe maruziyet süresinin son yıllarda uzamasıyla birlikte artmıştır(14). Meksika ve Peru'da yapılan birkaç çalışmada melazma insidansı %4-10 arasında bulunmuştur(19). Amerika'da 5-6 milyon kadının melazmadan etkilendiği tahmin edilmektedir. Güney Latin Amerikalı kadınlardaki prevelans %8,8 iken Güneydoğu Asya popülasyonundaki prevalans ise %40 olarak bildirilmiştir(20). Melazmanın erkeklerdeki sıklığı iyi belgelenmemiş olmakla birlikte kadın/erkek oranı yapılan çalışmalara göre 9/1 dir(21). Kadınlarda olduğu gibi melazma daha çok İspanyol, Asya ve Hint kökenli erkeklerde rapor edilmiştir. Prevalans beyaz ırk erkeklerinde %10, Hint erkeklerinde %20'nin üzerindedir(22, 23). Erkeklerde görülen melazmanın klinikohistopatolojik özellikleri kadınlarda görülen melazmayla benzerdir(24). Melazma ile yakından ilişkili olan bir başka durum, gebeliktir. Gebelikte melazma prevalansı yapılan çalışmalara göre %50-70 arasında değişkendir ve bunların 1/3 kadarı daha sonraki yaşamlarında da bu sorunla mücadele etmektedir(18). Yapılan bir çalışmada oral kontraseptif (OKS) kullananların yaklaşık %10-20'sinde melazma geliştiği bildirilmiştir(25). Sıklıkla doğurgan yaştaki erişkin kadınlarda görülen hastalık nadiren puberte öncesi ve menapoz sonrası da gelişebilmektedir(21). Aile öyküsü yaklaşık %50 hastada mevcuttur ve bu ilişki koyu deri tipine sahip hastalarda daha belirgindir(18). Melazma ile ilişkili tanımlayıcı özelliklerden biri de yaştır. Çalışmalar, hastaların %60'ında hastalığın 30 yaşından önce başladığını göstermektedir(26). Menapozal dönemdeki kadınlarda ise gençlere göre ekstrasfasial melazmanın daha yaygın gözlemlendiği saptanmıştır(27). Çalışmalarda, Fitzpatrick deri tipi ile melazma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Brezilya'da yapılan iki çalışmadan birinde, melazma hastalarının %34,4'ünün tip III, %38,4'ünün tip IV ve %15,6'sının tip V deri tipine sahip olduğu, diğerinde ise %13'ünün tip II, %36'sının tip III, %40'ının tip IV ve %10'unun tip V deri tipine sahip olduğu bildirilmiştir(16, 27). Tunus'ta sadece kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, %14'ünün tip III, %45'inin tip IV ve %40'ının tip V deri tipine sahip

olduğu bildirilmiştir(26). İspanya’da yapılan bir çalışmada, Latin Amerika göçmenlerinde beyazlara göre melazma prevelansının 5,1 kat daha fazla olduğu saptanmıştır(28).

2.1.3. Patogenez

Melanin pigmenti, melanositlerde üretilerek melanozomlar şeklinde depolanmaktadır. Melanozom sayısı ve melanin içeriği deri renginin koyuluğunu belirleyen başlıca unsurlardır. Melanin, tirozinaz enzimi varlığında, tirozin aminoasitinden üretilmektedir.

Melanin sentezi; UV ışınlarına karşı organizmanın verdiği koruyucu bir yanıttır. Melanin hücre sitoplazmasında sentezlendikten sonra, hücresel uzantılar yoluyla çevredeki keratinositlerin sitoplazmasına aktarılır ve keratinositler, melanin pigmenti için depo görevi görür. Melazmanın etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, melanogenezi disfonksiyon olduğu düşünülmektedir.

Melazma varlığında melanositler östrojen ve progesteron değişikliklerine ve UV ışınlarına karşı aşırı duyarlıdır. Gebelikte östrojen ve progesteron artışları melanogenezi uyarabilmektedir. Melazma patogenezinde melanozom üretimi ve bazal/suprabazal keratinositlere melanozom transferinde artışın rol oynadığı gösterilmiştir. Melanosit dendritlerinde dallanma artışı ve melanosit proliferasyonu gözlenmiştir. Melazmada sitokinlerin de melanogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle LTB₄, PGD₂, PGE₂, endotelin, IL-1, IL-6 ve TNF- α ’nın da patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir(29).

2.1.4. Etiyoloji

Melazmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir(30). Melazma etiyolojisinde rol oynayan çok sayıda faktör bulunmakla birlikte, bunlardan birinin tek başına hastalığa yol açmadığı ve birden fazla faktörün aynı anda hastalığa yol açabileceği görüşü kabul görmektedir. Bu etiyolojik faktörler arasında; deri rengi, genetik faktörler, UV maruziyeti, yüksek östrojen seviyesi ile seyreden durumlar (hormonlar, OKS kullanımı, östrojen-progesteron tedavileri, gebelik) tiroid disfonksiyonu,

psikosomatik bozukluklar, kozmetikler, inflamasyonu tetikleyen durumlar, fotosensitize edici ilaçlar ve özellikle antikonvülzanlardan hidantoin suçlanmaktadır(3, 24). Beslenme bozuklukları, hepatik disfonksiyon, parazitozlar gibi hastalıklar da suçlanmakta ancak bunu destekleyen net bir veri bulunmamaktadır(24). Bu faktörlerle ilgili olmayan melazma hastaları da vardır ve bu grup idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Kadınların en az üçte biri, erkeklerin ise çoğu idiyopatik grupta yer almaktadır(19, 31). Erkeklerde görülen melazmada hormonal faktörlerin rol oynamadığı görüşü ön plandadır(32). Hindistan'da yapılan 41 melazmalı erkek hastanın dahil edildiği bir çalışmada güneş maruziyeti ve aile öyküsünün etiyolojide rol oynayan başlıca faktörler olduğu belirtilirken, hardal yağı uygulamasının da erkeklerde melazmaya sebep olabileceğine işaret edilmektedir(24).

Melazma etiyolojisinde yer alan en önemli faktör ise hastalığın genetik predispozisyonu olan bireylerde kronik güneş maruziyetidir. Bunu gösteren bulgular, melazma lezyonlarının güneş maruziyeti boyunca veya hemen sonra alevlenmesi ve güneşten kaçınma ile renginin açılmasıdır(3, 19).

Gebelerin dahil edildiği toplum bazlı çalışmalarda melazma prevalansı %10-70 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar gebelik dışında etnik yapı ve güneş maruziyeti gibi faktörlerin de hastalığın gelişiminde birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir(33-35). Ahcar ve arkadaşları tarafından 312 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada güneş maruziyeti, gebelik ve OKS kullanımının melazmada tetikleyici ve alevlendirici faktörler olduğu sonucuna varılmıştır(19).

Son olarak 324 melazmalı kadın hastanın yer aldığı bir çalışmada; gebelik, OKS kullanımı, aile öyküsü ve melazma başlangıcından önce güneş ışığına maruziyet varlığı tetikleyici faktörler olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma melazmanın sadece gebelik veya OKS kullanımıyla ilişkili olmadığını göstermiştir. Melazma başlangıç zamanının %40 olguda gebelik sonrası, %30 kadarında gebelik öncesi ve %25 kadarında ise gebelik sırasında olduğu tespit edilmiştir. Çoğu hastada UV maruziyeti, aile öyküsü ve yaşın melazma gelişmesinde birlikte etkili olduğu bulunmuştur(18).

-Genetik ve Irksal Faktörler

Melazmada genetik ve irksal faktörlerin rolü net olarak bilinmemektedir. Hastaların %30'undan fazlasında aile öyküsü varlığı ve tek yumurta ikizlerinde görülmesi melazma etiyolojisinde genetik faktörlerin de rol aldığını akla getirmektedir(21, 24). Melazmanın Latin ırk, Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde sık görülmesi ise etnik faktörleri akla getirmektedir. Yüksek UV maruziyeti hastalıkta önemli bir rol almakta olup, olgular tropikal ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Bu farklılığın gerçekten etnik farklılıktan mı yoksa güneşe maruziyetin kümülatif etkisinden mi olduğu net olarak bilinmemektedir.

Popülasyonlara göre değişmekle birlikte hastalarda %10-70 arasında değişen oranlarda aile öyküsü saptanabilmektedir(26). Singapur'da yapılan bir çalışmada pozitif aile öyküsü %10,2 olarak bulunmuştur(36). Vàsquez ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif aile öyküsü Latin erkeklerde %70 saptanmış, 324 kadın hastanın dahil edildiği Ortonne ve arkadaşlarının çalışmasında ise %48 olarak bulunmuştur(18, 37). Son olarak Brezilya'da yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada ise hastaların %64'ünde aile öyküsü pozitif saptanmış ve aile öyküsü olanlarda hastalığın daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir(27). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar olması, yazarlar tarafından melazmanın multigenik bir hastalık olduğu ve üzerinde epigenetik faktörlerin etkili olduğu hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur(38).

-Ultraviyole (UV) Maruziyeti

UV maruziyeti; melazmayı provoke eden en önemli faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda ise en sık bildirilen tetikleyici faktördür. Melazmanın güneş ışığının yoğun olduğu coğrafik bölgelerde ve koyu ten rengine sahip kişilerde daha sık saptanması, yaz dönemlerinde artış olması, vücudun güneş gören bölgelerinde gözlenmesi ve lezyonlar oluşmadan önce sıklıkla güneş ışığı teması olması UV maruziyetinin etiyopatogenezdaki en önemli rolü üstlendiğini göstermektedir. Bu faktörün özellikle genetik ve hormonal yatkınlığı bulunan kişilerde melazmanın

gelişimini tetiklediği düşünülmekte ve güneş ışınlarının, pigment oluşumunda kümülatif etkisi olduğu ileri sürülmektedir.

Melazma hastalarında minimal eritem dozu (MED) düşük saptanmış olup, UV maruziyeti daha kolay pigmentasyon oluşumuna neden olmaktadır. UVA, UVB ve görünür ışık; yeni melazma bölgelerinin oluşmasına ve mevcut melazmaların koyulaşmasına sebep olmaktadır. UV maruziyeti keratinositlerden proopiomelanokortin (POMC)'den köken alan melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezini artırmaktadır. Bu peptitler melanositlerin proliferasyonunu uyarmakta ve tirozinaz aktivasyonu ile melanin sentezine yol açmaktadır(18). Kronik UV maruziyeti kutanöz yağ asidi metabolizmasını ve bariyer fonksiyonunu etkileyerek, epidermal bariyer dengesinde önemli rol oynayan epidermal yağ asidi ve trigliserid sentezinde azalmaya neden olmaktadır(39). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, melazmalı deride stratum korneum bütünlüğünde bozulma ve bariyer iyileşmesinde gecikme gözlenmiş olup, burada başlıca kronik UV maruziyetinin rol oynadığı ileri sürülmüştür(40).

-Hormonal Faktörler

Hormonlar melazmanın etiyolojisinde üzerinde durulan bir diğer faktördür. Hormonal değişikliklerin melazma lezyonlarını ortaya çıkardığı bilinmekle birlikte patogenezdaki rolü çelişkilidir. Over kaynaklı hormonlar (östrojen ve progesteron gibi) ile hipofiz kaynaklı hormonların (MSH ve ACTH gibi) melanogenezi uyurabileceği, bu sebeple melazmadan sorumlu faktörler olabileceği kabul görmektedir(41). Tiroid bezi hastalıklarının da melazma hastalarında tespit edilmesi, çelişkili çalışma raporları olmakla birlikte, tiroid hormonlarının etiyopatogeneзде rol alabileceğini düşündürmektedir(42). Pek çok hasta gebelik veya OKS kullanımı ile şikayetlerinin başladığını veya alevlendiğini bildirmektedir(13). Melazma, kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmekte ve gebelik dönemi gibi östrojen ve progesteronun arttığı dönemlerde melazma lezyonları daha belirginleşmektedir. Yine hormon salgılayan over tümörlerinin kadınlarda melazmaya neden olabileceği bildirilmiştir(17).

Melazma gelişiminin kan hormon seviyelerindeki değişiklikler ile ilişkisini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada, gebelik öyküsü olmayan melazmalı kadınlarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek serum luteinizan hormon (LH) ve daha düşük östradiol seviyeleri bulunmuş ancak MSH, ACTH, folikül stimulan hormon (FSH), progesteron, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) ve kortizol düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır(13,43).

Gebelik

Gebelikteki melazma prevalansı çeşitli popülasyon ve coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Epidemiyolojik veriler farklı ülkelerde gebelerde %14,5–56 arasında değişen oranlarda melazma görüldüğünü göstermiştir(31). Pek çok hasta melazma lezyonlarının gebelikte başladığını ya da kötüleştiğini belirttiği için ‘gebelik maskesi’ ya da ‘kloazma gravidarum’ olarak da adlandırılmaktadır(44). Melazma sıklıkla gebeliğin 2. veya 3. trimestrinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle 3. trimesterde artan östrojen, progesteron ve MSH; tirozinaz aktivasyonu ile melanogenezi uyarmaktadır ve bu da melazma ile ilişkilidir(33). Gebelik süresince ilerleyen bu durum diğer gebeliklerde ve OKS kullanımıyla tekrarlayabilir veya artabilir.

Moin ve arkadaşları tarafından İran’da 400 gebe ile yapılan bir çalışmada, melazma ve gebelik sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve koyu deri tipinin melazma riskinde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir(33). Brezilya’da yapılan başka bir çalışmada, gebelikte tetiklenen melazma erken hastalık başlangıcı ve gebelik sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı araştırmacılar geç hastalık başlangıcını çok sayıda gebelikte pozitif olarak korele bulmuşlardır(16). Türkiye’de 196 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %46,9’unda gebeliğe bağlı melazma gözlenmiştir. Annede melazma varlığı ve deri tipinin III olması ile gebelerde melazma gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanırken; yaş, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) ile gebelik sürecinde oluşan VKİ, gebelik sayısı, çocuk cinsiyeti ve kilosu ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yüzde en sık (%72,8) sentrofasiyal tip gelişimi gözlenmiş ve yüz dışı tutulum sadece 1 gebede (%1) saptanmıştır(45).

Oral kontraseptifler (OKS)

Melazmanın hormonal faktörlerle ilişkisi, henüz tam olarak açığa kavuşmamış olsa da, OKS kullanımı sırasında melazma gelişen hastaların OKS tedavilerini sonlandırmaları önerilmektedir(46). Yapılan bir çalışmada OKS kullananların yaklaşık %10-20'sinde melazma geliştiği bildirilmiştir(25).

Geniş çapta yapılan başka bir çalışmada ise; OKS kullanımının melazma gelişiminde zayıf bir etkisinin olduğu, özellikle aile öyküsü pozitif olan hastalarda bu etkinin daha da zayıf olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada OKS kullanan hastaların %25'i şikayetlerinin OKS kullanımı sonrasında başladığını belirtmiştir(18).

Genellikle lezyonlar OKS alımından 1-3 yıl sonra açığa çıkmakta ve tedaviyi kestikten sonra da devam edebilmektedir. Özellikle güneşe tekrar maruziyet ile sıklıkla nüks görülebilmektedir(26).

Over Kaynaklı Hormonlar

Gebelik, OKS ve hormon replasman tedavisi (HRT) ile oluşan melazmanın bu faktörler ortadan kaldırıldığında gerilemesi, melazma etiopatogenezinde over kaynaklı hormonların önemli faktörlerden birisi olduğunu akla getirmektedir(32).

Östrojenin melanositlerde bulunan östrojen reseptörleri (ER) aracılığı ile melanogenezi uyardığı düşünülmektedir. ER α ve ER β olmak üzere 2 tip intrasellüler östrojen reseptörü bulunmaktadır. ER β melanositik lezyonlarda baskın olarak yer almakta olup östrojen benzeri ligandların bu reseptör ile etkileşerek melanosit patofizyolojisinde önemli rol aldığı düşünülmektedir(47, 48). Östradiolün melanositlerde tirozinaz ilişkili protein (TRP-1 ve TRP-2) transkripsiyonunda up-regülasyona neden olduğu, bu nedenle gebelik ve OKS kullanımıyla gelişen hiperpigmentasyonda seks steroidlerinin rol oynayabileceğine işaret edilmiştir(25, 49).

Progesteronun pigmentasyon üzerindeki rolü henüz netliğe kavuşmamıştır. Yapılan bir çalışmada progesteronun melanositlerde sayıca artışa ve tirozinaz aktivitesinde artışa neden olduğu bildirilmekle birlikte, başka bir çalışmada progesteronun melanosit proliferasyonu üzerinde inhibitör etkisi olabileceği ileri sürülmüştür(25, 30). OKS içeriğindeki progesteronun östrojenin stimüle edici

etkisine zıt olarak melazma gelişimini önleyebileceği de ileri sürülmektedir(25, 50). Bunun yanında postmenapozal kadınlarda progesteron verildiğinde melazma gelişirken östrojen verildiğinde ise gelişmemiştir(21). Melazmada progesteronun etkisi üzerindeki çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermekte olup melazmanın etiolojisinde progesteronun rolünü ortaya koymak zordur.

Tiroid Hormonları

Yapılan çalışmalarda melazmalı hastalarda tiroid hastalıklarının arttığı ve melazma ile tiroid otoimmunitesi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir(51). Hipertiroidi hastalarında hiperpigmente lezyonlar görülebilmektedir. Oluşan bu hiperpigmentasyondan, ACTH ve MSH ile benzer yapı ve etkinlik sergileyebilen TSH'nın aşırı üretimi sorumlu tutulmakla birlikte aradaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir(52). Son yıllarda yapılan bir meta-analizde ise melazma hastalarında serum TSH, anti-TPO, antitiroglobulin antikor düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, serum T4 düzeyinin ise daha düşük bulunduğu bildirilmiştir(53). Endokrin hastalıklar ve melazma arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada melazma hastalarının %6,4'ünde hipotiroidi bildirilmiştir(19).

Melazmalı hastalarda yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında veya OKS kullanımıyla oluşan melazmalı hastalarda %70 tiroid anormallikleri saptanırken, idiopatik melazmalı hastalarda bu değer %39,4 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada tiroid hastalıkları melazmalı olgularda kontrol grubuna oranla 4 kat daha fazla bulunmuştur(42). İdiopatik melazmalı hastalarda yapılan bir çalışmada ise tirotropin, prolaktin ve gonadotropin seviyeleri ile birlikte over ve tiroid fonksiyonlarının da melazmalı hastalarda normal olduğu gösterilmiştir(14).

Hipofiz Hormonları

Kan dolaşımında MSH düzeyi normalde çok düşük olduğundan ırklardaki deri renginin farklılığı ve artmış pigmentasyon bozuklukları kan MSH düzeyiyle ölçülemez. Gebelikte görülen melazmanın etiolojisinde ise MSH düzeyinde artış yer almaktadır. Hipofiz bezinden salınan MSH ve daha az olarak ACTH, melanositlerdeki melanin sentezini indükler. Genel kabul gören bir mekanizmaya göre MSH'nin hücre membran reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz uyarılır,

hücre içi cAMP düzeyinin artmasıyla tirozinaz uyarılır ve melanin sentezi gerçekleşir. MC1-R; beş farklı hücre içi melanokortin reseptöründen biri olup pigmentasyonda anahtar rolü almaktadır(33).

-İlaçlar

Akkiz hiperpigmentasyon vakalarının %10-20'sini ilaçlara bağlı gelişen hiperpigmentasyonlar oluşturmaktadır. Patogenez sebep olan ilaca bağlı olarak değişmektedir. Melazmanın etiyopatogenezinde en sık OKS'ler olmak üzere, antikonvülzanlar (fenitoin), fenotiazinler (klorpromazin), trisiklik antidepresanlar, antiaritmikler (amiodaron), antimalaryaller (klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin ve meflokin) ve antibiyotikler (tetrasiklin ve minosiklin), ağır metaller (altın ve gümüş tuzları, demir, bizmut) gibi fotoduyarandırıcı ve fototoksik pek çok ilaç grubu suçlanmaktadır. Klofazimin, bleomisin, busulfan, rifampin, dapson, zidovudin de melazma benzeri pigment artışına nadiren sebep olan diğer ilaçlardır. Son olarak isotretinoin ve spironolakton tedavileri ile gelişen ve tedavi bırakıldığında gerileyen melazma olguları da bildirilmiştir(3). İran'da yapılan bir çalışmada hastaların %11,3'ü şikayetlerinin OKS kullanımı sonrası başladığını belirtmiş, Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise bu oran %7,1 olarak bulunmuştur(33, 54).

İlaçlara bağlı gelişen melazma, ilacın kesilmesi ile genellikle aylar içerisinde düzelmekle birlikte, ilaç kullanımı kesildikten sonra dahi devam edebilir ve güneş maruziyeti ile nüks gözlenebilir.

-Kozmetikler

Kozmetikler, fototoksik mekanizma ile melazmaya neden olabilen diğer etiyolojik faktörlerdir. Bergamot yağı veya furokumarin içeren parfümlü ve renkli kozmetik ürünler, kokulu sabun ve cilt temizleyiciler, bazı yağ asitleri (okside linoleik asit gibi), mineral yağların fotoaktif artıkları, parafenilenediamin ve parfüm içerikleri bu mekanizmayla melazmaya sebep olabilmektedir.

-Sıcaklık

Melazma etiyolojisinde sıcak uygulamalarının da yeri olduğu düşünülmektedir. Hastalar sıcak ağda uygulaması sonrasında üst dudak üzeri bıyık bölgesinde melazma geliştiğini sıkça belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda sıcaklık uygulamasının UVB'ye benzer şekilde melanosit dendritlerinde uzama, hücre boyutunda büyüme ve tirozinaz aktivitesinde artışa sebep olduğu deneysel olarak gösterilmiştir(55).

2.1.5. Klinik Özellikler

Melazma lezyonları klinikte genellikle simetrik yerleşimli; yanaklar, alın, üst dudak ve burun gibi güneş gören alanlara lokalize düzensiz kenarlı kahverengi, gri, mavi, siyah maküller ve yamalar şeklinde izlenir. Melazmanın yüz dışında en sık görüldüğü yer kollardır. Lezyonların yerleşim yerlerine göre melazmanın çeşitli klinik paternleri tanımlanmış olup olguların çoğunda bu paternlerin kombinasyonu mevcuttur. Lezyonlar sentrofasiyal, malar ve mandibuler olarak gruplandırılabilirdiği gibi bazı yazarlar da melazmanın fasiyal (santral, periferik ve mikst tip) ve ektrafasiyal olarak gruplandırılmasını önermektedir(16, 56).

Melazmada lezyonların dağılımına göre fasiyal tutulum için 3 klinik patern tanımlanmıştır(19):

1. Sentrofasiyal tip: En sık gözlenen form olup %65 oranında oluşmaktadır. Yanak, alın, burun, çene ve üst dudakta lezyonlar oluşabilir. Nazolabial oluk ve filtrum ise korunmaktadır.

2. Malar tip: Malar tip %20 oranında 2. sıklıkta gözlenen tiptir. Yanak ve burunda (kelebek tarzı) lezyonlar oluşmaktadır.

3. Mandibuler tip: %15 oranında gözlenir ve mandibula ramusunda 2 taraflı lezyonlar oluşmaktadır.

Beyaz ırkta sentrofasiyal tip melazma sık gözlenirken, siyah ırkta malar tip melazmaya daha sık rastlanmaktadır(14). Melazma, daha az sıklıkla, kol ve önkolun

ekstransör yüzü, üst göğüsün orta kısmı, boyun gibi ektrafasiyal alanları da tutmaktadır. Ektrafasiyal tutulum olguların sadece %1’inde bildirilmiştir.

Melazmada klinik skorlamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede, en fazla melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (MASİ) kullanılmaktadır. Kimbrough-Green ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu skorlamada yüz; alın, sağ malar, sol malar ve çene olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılmaktadır. Her bir alan, normal deri ile kıyaslanarak, tutulum alanı 1-6 arasında; pigmentasyonun koyuluğu ve homojenitesi 1-4 arasında puanlanır ve alın ile malar alanların %30’u, çenenin ise %10’u alınarak hesaplama yapılır. Böylece 0-48 arasında puanlama yapılmış olur (Tablo 1)(57).

Tablo 1: MASİ formülü

A = 0-6 puan (0: alanda hiç yok; 1: <%10; 2: %10-%29; 3: %30-%49; 4: %50-%69; 5: %70-%89; 6: %90-%100)
P = 0-4 puan (0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin; 4: çok koyu)
H = 0-4 puan (0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin; 4: çok koyu)
$MASİ = 0.3Aa (Pa+Ha) + 0.3Asam (Psam+Hsam) + 0.3 Asom (Psom+Hsom) + 0.1Aç (Pç+Hç)$

MASİ: Melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi

A: Tutulan alan P: Pigmentasyon yoğunluğu H: Homojenite

a: alın sam: sağ malar som: sol malar ç: çene

MASİ dışında homojenite parametresinin puanlamadan çıkarılarak hesaplanan modifiye melazma yüzey alanı ve şiddet indeksi (mMASİ) de klinik skorlama ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanıma aday olarak gösterilmektedir(57, 58). Ayrıca meksametre yardımıyla yapılan ölçüm ile melanin miktarı ile ilgili daha objektif veriler elde edilebilir, hastanın sağlıklı derisiyle pigmentasyon olan alanlar arasındaki melanin miktarı kıyaslanabilir, tedavi öncesinde ve sonrasında tedavinin başarısı hakkında fikir verebilir(59, 60).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

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

Melaninin derideki seviyesi wood ışığı incelemesi ile gösterilir. Wood lambası %9 nikel oksit ile baryum silikat içeren, UV filtresi ve lambasından oluşan bir tanı ajanı olup içerdiği filtre 320-400 nm’lik bant dışındaki tüm ışınları tutar. Bu lambadan yayılan süzölmüş ışığın dalga boyunun görünür ışık dalga boyundan daha kısa olmasından dolayı, epidermal pigmentasyon değişikliklerini kolaylıkla yansıtır. Dermin derin tabakalarına iyi penetre olamadığı için dermal değişikliklerde ise yansıma azdır(61).

Bu farklı yansıtma özelliği sonucunda, melazma melaninin deride yerleşme seviyesine göre 4 gruba ayrılmaktadır:

1. Epidermal tip: Melazma hastalarının çoğu bu tiptedir. Bazal ve suprabazal pigment depolanması gözlenirken, papiller dermiste az sayıda melanofaj bulunmaktadır. Genellikle açık kahverengi renkte olup, wood incelemesinde pigmentasyon daha belirgin hale gelir ve renk kontrastı oluşur. Epidermal tip depigmente edici ajanlarla tedaviye iyi yanıt verir.

2. Dermal tip: Pigment yoğunluğunun derin olduğu dermal melazmada wood lambasında normal cilt ile renk farkı oluşmaz. Kızıl ötesi ışınlar ile sınırları net bir şekilde gözlenebilir. Histopatolojisinde yüzeysel ve derin dermiste, damar çevresinde çok sayıda dermal melanofajlar gözlenir. Epidermal pigmentasyon hafif olup tedaviye dirençlidir. Dermal pigmentin epidermisten köken alıp almadığı konusu tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

3. Mikst (karışık) tip: Epidermiste melanin artmıştır, çok sayıda dermal melanofaj izlenir. Yani hem dermiste hem de epidermiste pigment depolanması

görülmektedir. Açık kahverenginde olup, wood lambası ile bazı alanlarda renk farkı oluşmazken bazı yerlerde renk farkı gözlenir.

4. İndetermine (belirsiz) tip: Wood ışığı ile klinik olarak kategorize edilemez. Normal ışıktaki kül rengi gri renkli, Fitzpatrick deri tipi V ve VI olan kişilerde izlenen, wood ışığında lezyonların belirsiz gözlemlendiği ya da hiç gözlenmediği formdur(19).

Tedavi öncesinde wood lambası ile bakı sonrası sınıflama önemlidir çünkü melanin pigmentinin seviyesi tedavi seçimi hakkında bilgi verir. Son yapılan çalışmalarda wood ışığı muayenesi ile pigment depolanması düzeyinin tam olarak belirlenemeyeceğine dair görüşler ortaya atılmıştır(62-64). Wood lambası ile epidermal melazma tanısı konan hastalarda histolojik olarak sıkça dermal melanin de gözlenmektedir(65). Bu nedenle melazma sınıflandırmasında histolojik sonuçlarla uyumlu yeni metodlara gereksinim vardır.

Reflektans konfokal mikroskopu, gerçek zamanlı dinamik görüntüleme sağlayan, noninvaziv bir teknik olup hem histolojik değişiklikleri hem de tüm lezyonu in vivo değerlendirebilmesi nedeniyle hiperpigmentasyon hastalıklarının tanısında gelecekte daha fazla yer tutacağı düşünülmektedir(66, 67).

Dermoskopi melazmanın teşhisi için kullanılabilir. Melazma lezyonları folliküler açıklıkların korunduğu, kahverengiden griye değişen renklerde diffüz retiküler pigmentasyon gösterir. Dermal melazmada, koyu kahverengiden grimsi tona değişen psödoretiküler pigmentasyon gözlenir. Ek olarak kahverengi renkli halkasal, petekli ve kavisli yapılar gözlenebilir(68).

Tanıda sık kullanılmamasına rağmen, yapılan histopatolojik incelemelerde melazmada iki tip histolojik patern ortaya konulmuştur. Epidermal paternde bazal ve suprabazal tabakada yüksek oranda dendrit ve melanozom içeren melanosit birikimi gözlenmektedir. Dermal paternde ise epidermal pigmentasyonun belirgin olmadığı, yüzeysel ve derin dermiste perivasküler yerleşimli melanofajlar olduğu tespit edilmiştir(13). Ayrıca melazmalı hastaların lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde solar hasar bulgularında ve elastik liflerin fragmentasyonunda artış tespit edilmiştir(13).

Melazmanın ayırıcı tanısında; addison hastalığı, postinflamatuvar hiperpigmentasyon (PIH), solar lentigo, efelid, ilaç ilişkili hiperpigmentasyon, eksojen okronozis, aktinik liken planus, liken planus pigmentozus, eritema diskromikum perstans (ashy dermatozu), fasiyal akantozis nigrikans, friksiyonel melanozis, riehl melanozu (pigmente kontakt dermatit), civattenin poikiloderması, terra-firma-forme dermatozu, ailesel periorbital hiperpigmentasyon, cafe au lait makülü, hori nevüsü ve ota nevüs düşünülmelidir(13). Bazen melazma ile birlikte de bulunabilen bu hastalıklar tanıda ve tedavide zorluklara neden olabilirler. Fasiyal pigmentasyon ile seyreden hastalıkların birbirinden ayrımında; klinik bulgular, öykü, wood bakısı ve cilt biyopsisi faydalı olacaktır(13).

2.1.7. Korunma

Güneş maruziyeti, melazma oluşturan ve mevcut lezyonları şiddetlendiren temel faktörlerden biridir. Bu nedenle hastanın güneşten korunması ve korunma hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir. Başarılı bir tedavi ancak iyi korunma ile mümkündür. Hastalar sadece güneşe çıkarken değil, günlük düzenli şekilde ve tüm yıl boyunca korunmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

En azından SPF 30+, özellikle titanyum dioksit veya çinko oksit içeren, geniş spektrumlu (UVA+UVB) fiziksel koruyucuların sıkça tekrarlayarak kullanılması çok önemlidir. Kapalı ortamda da güneş koruyucu kullanmak, cam aracılığı ile geçen UVA ışınlarından da koruma sağlayacağı için daha etkin olacaktır. Güneş koruyucu eklenmeyen melazma tedavisi sıklıkla başarısız olduğundan, hastaların medikal tedavinin yanında güneş koruyucu kullanımı açısından da bilgilendirilmesi çok önemlidir. Ayrıca hastalar güneşten kaçınma ve koruyucu giysiler, şapkalar ve pencere koruyucuları gibi diğer fiziksel korunma yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir(69).

Yineleyen travma, fotoduyarlastırıcı ilaç kullanımı, fotofitodermatite yol açabilecek bitkisel ürünlerin sürülerek dışarı çıkılması gibi hiperpigmentasyonu provoke eden tetikleyicilerden de kaçınılmalıdır. Melazma OKS kullanımı ile indükleniyorsa kullanımının sonlandırılması önerilmelidir. Bir çalışmada 200 gebe

kadın günlük 2 saat arayla SPF 50 güneş koruyucu kullanımı ile takip edilmiş ve sadece 5 kadında (%2,7) melazma gelişimi gözlenmiştir; bunun yanında aynı çalışmada melazması olan 12 hastanın 8'inde de iyileşme olduğu belirtilmiştir(70).

2.1.8. Tedavi

Melazma, kozmetik bakımdan hastaların çoğu için sıkıntı verici bir durumdur. Çok sayıda tedavi seçeneği olduğu halde, patogenezinin tam olarak anlaşılamaması ile tekrarlayıcı ve dirençli niteliğinden dolayı tedavisi güçtür. Tedavide amaç; rekürrensi önlemek ya da şiddetini azaltmak, hastalıktan etkilenen alanı azaltmak, kozmetik görünümü düzeltmek, iyileşme zamanını kısaltmak ve yan etkisi mümkün olduğunca az, güvenli bir tedavinin seçilmesidir. Hastalar tedavi başlanmadan önce, genellikle uzun süreli bir tedavi periyodu gerektirdiği hakkında bilgilendirilmelidir.

Var olan tedaviler hiperpigmentasyon üzerine değişik derecede etkiler gösterip genellikle nüksü önleyememektedir. Tedavide melanosit proliferasyonunda yavaşlama, melanozom formasyonunda inhibisyon ve parçalanmada artış hedeflenir(2, 17, 71, 72). Daha çok koyu deri tipi olan kişilerde görüldüğü için; tedavi ile ilişkili pigmentasyon bozuklukları (hipo-hiperpigmentasyon) da sıkça gelişmektedir.

Melazma tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda standardizasyon eksikliği, çalışma popülasyonundaki heterojenite, güneş koruyucu kullanımı ve hastalık şiddetindeki çeşitlilikler nedeniyle sonuçları değerlendirmek zor olmaktadır(73). Genel olarak epidermal ve mikst tip melazma, tedaviye dermal melazmadan daha iyi yanıt verir. Özellikle koyu tenli hastalarda tedavi sonrası nüks de önemli bir sorundur. Gebelikte ve laktasyon döneminde ise tedavi verilmesi önerilmemektedir.

Melazmada tedavi seçenekleri, birinci, ikinci ve üçüncü basamak olarak 3 grupta sınıflandırılabilir. Güneş koruyucuların düzenli kullanımı ve tetikleyicilerden uzak durmak tüm tedavilerde ortak noktadır. Birinci basamak tedavi; pigment üretim yollarını bloke eden topikal tedaviler ve kamuflajı içerirken, ikinci basamak tedavide; kimyasal peeling, üçüncü basamakta ise lazer uygulamaları bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda melazma tedavisinde kombine veya ardışık tedavilerin uygulanması tekli ajan kullanımına kıyasla daha etkin bulunduğundan tedavide kombinasyon veya ardışık tedavileri seçmek daha ön plandadır(73).

-Farmakolojik Tedaviler

Topikal Tedaviler

Melanin pigment artışı melazma patogeneğinde yer alan önemli nedenlerden biridir. Melazma tedavisinde kullanılan topikal tedaviler melanositlerdeki melanin üretimini bloke etmeyi hedefler. Tirozinaz enzimi melanin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olup, L-tirozinden, L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) oluşmasını sağlar. L-DOPA; enzimin aktif kısmına bağlanmak için kofaktör olarak bakıra ihtiyaç duymaktadır. Tedavide kullanılan birçok topikal ajan bu molekülleri hedefleyerek melanin sentezini inhibe etmeyi hedeflemektedir(74, 75). Melazmada kullanılan topikal tedaviler ve etki mekanizmaları Tablo 2’de yer almaktadır(73).

Melanin biyosentezi tirozinaz enzimi aktivitesi ile tirozinin L-DOPA’ya hidroksilasyonu ile başlar. Sonrasında DOPA iki farklı melanin olan ömelanin ve feomelaninin sentezlendiği DOPA-kinon’a okside olur. Melanin sentezinde rol alan diğer bir enzim TRP-1’dir. Ayrıca α MSH, β MSH ve ACTH gibi bazı parakrin stimülatörler de tirozinazın aktivitesini regüle ederek melanin biyosentezinde rol alır.

Tirozinaz inhibisyonu yapan ajanlar: Hidrokinon, azelaik asit, arbutin/deoksiarbutin (böğürtlen ve yaban mersini hidrokinon derivesi), meyan kökü (licorice) ekstraktı (içeriğindeki glabridin etken maddesi tirozinaz inhibitörüdür), mequinol (hidrokinon derivesi). Bu ajanlar tirozinaz enzimini inhibe ederek melanin oluşumunu engellerler.

Melanozom transferi inhibisyonu yapan ajanlar: Niasinamid (melanozomun melanositlerden keratinositlere transferini önler), retinoidler (keratinosit döngüsünü uyarırlar, melanozom transferini inhibe ederler), Kligman-Willis formülü (%5 hidrokinon, %0,1 tretionin ve %0,1 deksametazon ya da %4 hidrokinon, %0,05 tretionin ve %0,01fluosinolon asetonid), soya (proteaz aktive

reseptör-2 inhibisyonu). Bu ajanlar oluşmuş melanozomların melanositlerden keratinositlere geçişini engelleyerek, melanozomların yayılmasını engellerler.

Bakır ile etkileşime giren ajanlar: Askorbik asit (bakır iyonlarını bağlar), kojik asit, glikolik asit (kimyasal peeling), laktik asit (kimyasal peeling), salisilik asit (kimyasal peeling), triklorasetik asit (kimyasal peeling), tretinoin peeling. Bu ajanlar kimyasal peeling yaparak, melanozom içeren, yani lekeli olan epidermis tabakasının soyularak ciltten uzaklaştırılmasını sağlar.

Tablo 2: Melazma tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki mekanizmaları

Tirozinaz İnhibisyonu	Hidrokinon Mequinol Azelaik asit Arbutin ve deoksiarbutin Meyanköku 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 deoksiarbutin
Proteaz aktive reseptör 2 (PAR-2)'nin baskılanması	Soya tripsin inhibitörü
Plazmin inhibisyonu	Traneksamik asit
Alfa- MSH üretiminin baskılanması	Beta-karoten

Hidrokinon

Hidroksifenolik yapıdaki hidrokinon, melanositlerde tirozinaz inhibisyonu yaparak tirozinden DOPA oluşumunu önler ve melanin sentezini inhibe eder. Ayrıca melanositlerde deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe ederek melanosit yapımını önler ve melanosit degradasyonuna sebep olur(71, 76). Melazma tedavisinde monoterapi olarak veya kombine şekilde kullanılabilir. Monoterapide %2-10 konsantrasyonunda, günde 2 kez kullanılabilir ve monoterapi uzun tedavi süresi gerektirir(32). Tedavi en az 3 ay sürmelidir ve kış aylarında kullanılması tercih edilmelidir. Tedavi süresi, uzun süre kullanımına bağlı görülen yan etkiler de göz önünde bulundurularak 1 yıla kadar uzatılabilir. Ülkemizde %2 ve %4'lük konsantrasyonları bulunmakta olup, %4'lük konsantrasyonları daha efektif olmasına rağmen yan etkileri daha fazladır. Bu nedenle %2'lik konsantrasyonları daha güvenlidir. Beraberinde tedaviye mutlaka güneş koruyucu krem eklenmelidir. Hidrokinonun etkisi tedavinin 4. haftasından sonra başlayıp optimal etki ise 6 ila 10. haftada ortaya çıkar. Epidermal tip melazma tedavisinde oldukça etkilidir. Bir çalışmada %4'lük konsantrasyon kullanımı ile plasebo kıyaslanmış, hidrokinon grubundaki hastaların %38'i, plasebo grubundakilerin ise %8'inde tam klinik yanıt bildirilmiştir(63). Başka bir çalışmada ise, %4'lük konsantrasyon geniş spektrumlu güneş koruyucu ile birlikte kullanıldığında etkinliğin %89,5'e çıktığı bildirilmiştir(77). Hidrokinonun, hiperpigmentasyon tedavisinde uzun dönemli etkinliği, güvenlik profili ve kombine kullanımı ile ilgili çok sayıda literatür bulunmaktadır. Kligmann ve Willis tarafından tanımlanan, hidrofilik merhem içinde %5 hidrokinon, %0,1 tretinoin ve %0,1 deksametazon içeren 'Kligmann formülü' melazmada halen en etkili ve en popüler kombinasyondur(78). Bir çalışmada; günde 2 kez 8 hafta boyunca %4 lük hidrokinon monoterapisi ve günde 1 kez uygulanan kombine tedavi kıyaslanmış ve istatistiksel olarak kombine tedavinin daha etkin olduğu gösterilmiştir(79). Ayrıca hidrokinonun diğer topikal, sistemik ajanlar ve lazer tedavileri ile kombinasyonunda da etkisi artmaktadır(80-83).

En sık gözlenen yan etkiler %4 konsantrasyonda %2'ye göre daha sık izlenen; lokal deri irritasyonu, kaşıntı, yanma, batma ve iritan/alerjik kontakt

dermatittir. Yüksek konsantrasyonda uzun süreli kullanım (%5 ve üstü) sonucu eksojen okronozis, konfeti benzeri depigmentasyon ve kolloid milyum gelişebilir. Okronozis deride mavimsi-gri renk değişikliği şeklinde bulgu vermekte olup; hidrokinonun konsantrasyonu ve kullanım süresi arttıkça okronozis görülme oranı artar(73). Hidrokinonun eksojen okronozis oluşturmamasının nedeni fenolik içeriğidir. Kronik hidrokinon kullanımı ile ilişkilendirilen daha nadir yan etkiler; sklera ve tırnaklarda pigmentasyon artışı, okronozis alanlarında skuamöz hücreli karsinom gelişimi, katarakt ve deri iyileşme kapasitesinde azalmadır(84).

Hidrokinon kullanımına ilişkin başka bir endişe, hidrokinonun hepatik metabolizması sonucu oluşup kemik iliği toksisitesi ve antiapoptotik etki yaratabilen benzen türevleridir. Bunun yanında topikal yolla uygulanan hidrokinon karaciğerde metabolize olmayıp hidrofilik bir molekül olarak renal yolla atılmaktadır. Hidrokinon ve metaboliti olan benzen türevleri renal adenom etiyolojisinde de yer almakta olup günümüze kadar topikal hidrokinon uygulamaya bağlı deri veya internal organ malignitesi gelişen olgu bildirilmemiştir(73).

Retinoidler

Retinoidler keratinosit döngüsünü uyararak, melanozoma transferi azaltarak ve diğer aktif içeriklerin penetrasyonunu artırarak etki göstermekte ve melazma tedavisinde tek başına veya kombine şekilde kullanılmaktadır(85). Retinoidler önce hidrokinonun penetrasyonunu arttırmak için kullanılmış olup sonrasında tek başına da etkili oldukları gözlenmiştir(73). Retinoik asit, tretinoin, adapalen ve tazaroten melazma için kullanılan retinoidlerdir. Tretinoin melazma tedavisinde en çok tercih edilen retinoiddir. Tirozinaz transkripsiyonu ve TRP-1 ile TRP-2 sentezini inhibe ederek melanin sentezini azaltır(86). %0,01-0,1 konsantrasyonlarında jel, krem ve likid formları bulunan tretinoinin melazma tedavisinde monoterapi olarak onayı olmayıp üçlü kombinasyon tedavisi (hidrokinon %4 + tretinoin %0,05 + flusinolon asetonid %0,01) şeklinde onayı bulunmaktadır(71). Yapılan çalışmalarda topikal tretinoinin melazmada monoterapi ve üçlü kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımını destekleyen orta dereceli kanıtlar bulunmaktadır(87). Günde 1 kez ve geceleri kullanımı önerilir(88). Yaz aylarında ise kullanımı önerilmez. Daha çok

%0,05 – 0,1 konsantrasyonlarında kullanılır. Tretinoin jelin 12 yaş altı, kremin ise 18 yaş altı çocuklarda güvenilirliği bilinmemektedir(71, 87).

Topikal retinoidlerin en sık görülen yan etkisi retinoid dermatitidir ve diğer yan etkileri yanma, batma, eritem, pullanma, irritasyon ve soyulmadır. Koyu cilt tipinde fazla irritasyon ve inflamasyon PİH'e neden olabilir. Tedaviye devam edildikçe tolerans gelişip görülen yan etkiler azalır. Beraberinde mutlaka güneş koruyucu kullanımı önerilmelidir.

Randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, melazmalı hastaların bir yarısına %0,1' lik tretinoin krem, ikinci yarısına plasebo krem günde 1 kez 40 hafta boyunca uygulanmış, 40 hafta sonunda tretinoin kullanan grupta %68, plaseboda ise %5 oranında klinik iyileşme gözlenmiştir. Aynı çalışmada, olguların %88'inde görülen eritem ve deskuamasyon en fazla gözlenen yan etki olarak bildirilmiştir ve anlamlı düzelmenin 24. haftadan sonra başladığı belirtilmiştir(89). Randomize kontrollü diğer bir çalışmada 40 haftalık süre sonunda %0,1 tretinoin krem grubunun MASİ skoru %32, plasebo krem grubunun MASİ skoru %10 oranında azalmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve tretinoin grubunda %67 oranında hafif retinoid dermatiti izlenmiştir(90).

Adapalen, daha az irritasyon yapması açısından tedavide diğer retinoidlere üstünlük gösteren bir sentetik retinoiddir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada %0,1'lik adapalen ve %0,05'lik tretinoin tedavisi karşılaştırılmış ve 14. haftada, adapalen uygulanan grubun MASİ skorunda %41, tretinoin uygulanan grubun skorunda ise %37 gerileme gözlenmiştir. Ayrıca adapalen grubunda daha az yan etki görülmüş, tretinoine göre daha etkili ve daha tolere edilebilir olduğu ifade edilmiştir(73, 91).

Azelaik Asit

Azelaik asit doğal dikarboksilik asit içermekte olup malessezia furfur mayaları tarafından sentezlenir. Akne vulgaris tedavisinde antibakteriyel ve komedolitik etkisi nedeniyle sık tercih edilmektedir. Tirozinazı, hücre membran ilişkili enzim tioredoksin redüktazı, spesifik mitokondriyal dehidrogenazı ve DNA sentezini inhibe ederek anormal ve hiperaktif melanositler üzerinde antiproliferatif ve

sitotoksik etki gösterir(92). Diğer bir etkisi de hiperpigmentasyonu artırdığı düşünülen serbest radikal üretimini inhibe etmesidir(73). Normal melanositlere ise etkisi bulunmamaktadır(93). Dolayısıyla hiperpigmente olmayan cilt üzerinde hipopigmentasyon etkisi yoktur.

Azelaik asitin %10, %15, %20 ve %35 konsantrasyonları olup en sık kullanılanı %20'lik konsantrasyonudur. Melazma tedavisinde günde 2 kez ve 3 ayın üzerinde kullanılmalıdır. Gereğinde tedavi 8 aya kadar uzatılabilir. Tedaviye yanıt tedavinin 1. ya da 2. ayında başlar, yeni ve epidermal tip olgular uzun süreli ve mikst tip olgulardan daha hızlı yanıt verir. En fazla bildirilen yan etkiler; kaşıntı, yanma, hafif eritem, soyulma, telenjiektazi, akneiform erüpsiyon, hipertrikoz, vitiligo ve herpes labialis alevlenmesidir(71, 72). Buna rağmen, genel olarak iyi tolere edilmekte ve retinoidlerle kombinasyonunda bile güvenli olarak kullanılabildiği bildirilmektedir.

Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada, cilt tipi Fitzpatrick IV-VI arasında değişen epidermal melazmalı hastalarda, plasebo ile %20 azelaik asit uygulamasının etkinliği karşılaştırılmıştır. Azelaik asit uygulanan hastalarda kromometre ile ölçülen pigment yoğunluğundaki azalma, kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Melazma tedavisinde kullanılan %20 azelaik asitin %2 hidrokinona göre üstün olduğu, %4 hidrokinonla ise etkinlik açısından anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır(94). Lenk ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada; günde 2 kez, maksimum 24 hafta boyunca %4'lük hidrokinon kullanan 16 hastanın %60'ında, %20'lik azelaik asit kullanan 15 hastanın ise %42'sinde iyileşme gözlemlenmiş ve hidrokinonun azelaik asitten etkili olduğunu bildirmişlerdir(95).

Azelaik asitin retinoik asit ve topikal steroidler ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir. Bu ilaç daha çok hidrokinon tedavisini tolere edemeyen hastalarda iyi bir tercihtir(93).

Kojik Asit

Aspergillus ve Penicillium türlerinden elde edilen hidrofilik bir antibiyotik olan kojik asit, bakır ile etkileşime girip tirozinaz kinazı inhibe ederek deri renginin

açılmasını sağlar. %2-4 konsantrasyonunda ve günde 2 kez iyileşme sağlanana kadar kullanılır(96). Tedavi boyunca güneşten kaçınılmalı ve geniş spektrumlu güneş koruyucular kullanılmalıdır. Topikal steroidler ve tretinoin kombinasyon tedavileriyle de çok iyi yanıt alınır.

Kojik asitin melazmada etkinliğini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada 80 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Bir gruba sadece %1 kojik asit içeren krem, diğer gruba %1 kojik asit içeren krem + %2 hidrokinon krem, diğerine %1 kojik asit içeren krem + %0,1 betametazon valerat krem, son gruba ise %1 kojik asit içeren krem + %2 hidrokinon krem + %0,1 betametazon valerat krem kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Tedavi sonunda, %1 kojik asit içeren krem + %2 hidrokinon kombinasyonunun diğer tedavilere oranla MASİ skorunda %71,87 oranında gerileme ile üstün olduğu belirtilmiştir(96). Epidermal melazması olan 40 hastada yapılan başka bir çalışmada ise, yüzün bir tarafına %2 kojik asit + %10 glikolik asit + %4 hidrokinon ile yüzün diğer tarafına %10 glikolik asit + %4 hidrokinon kombinasyonları uygulanmış, kojik asit içeren formülasyon, glikolik asit ve hidrokinon içeren karışıma göre daha etkili bulunmuştur(97).

Kojik asitin en önemli yan etkisi iritan kontakt dermatittir(78). Ek olarak uzun süreli çalışmalar kojik asitin farelerde hepatik tümörlere ve overlerde mutajenik etkilere neden olduğunu göstermiştir(98).

Topikal Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin melanogenezde etkili olan prostaglandin ve sitokin salınımını engelleyerek ya da melanositleri hasara uğratmaksızın melanositlerden salgılanan metabolik ürünleri baskılayarak melanosit fonksiyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Monoterapi olarak kullanılmayıp genellikle sinerjistik etki oluşturmak için ve iritan etkiyi önlemek üzere diğer topikal ajanlarla kombine kullanılırlar(46). Genellikle Kligman formülünde yer alırlar, tretinoin ve hidrokinonla kombinasyonları daha iyi etkinlik gösterir. Hafif potensli olanlar düşük tedavi yanıtı, yüksek potensli olanlar ise iyi tedavi yanıtları göstermekte olup; tedavi başarısı kısa sürmekte, genellikle tedavi bitiminden kısa süre sonrasında nüks

gözlenmektedir. Uzun süre kullanımları telenjektazi, rozase benzeri döküntü, perioral dermatit, lokal deri atrofisi, akneiform erüpsiyon gibi yan etkilere yol açabilir(99).

Rusinol (4-n-butilrezorsinol)

Rusinol, tirozin ve TRP-1'e karşı doz bağımlı inhibe edici etkiye sahip, rezorsinolden elde edilen bir hipopigmentasyon aracıdır(100). Melazma tedavisinde etkinliğine yönelik yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, cilt tipi Fitzpatrick III-V arasında değişen 32 kadın hastada, yüzün bir yarısına %0,3' lük rusinol losyon, diğer yarısına da sadece güneş koruyucu uygulanmıştır. Epidermal ve mikst tipte melazma lezyonları olan hastalarda orta derecede bir etki elde edilmiştir(73, 101). Yapılan birçok çalışmada nadir görülen kaşıntı, yanma ve eritem yan etkileri dışında melazma tedavisinde güvenli ve etkin bulunmuştur(101).

Askorbik Asit(Vitamin C)

Askorbik asit, cilt üzerinde antioksidan, yaşlanma karşıtı ve beyazlatıcı etki sunar. Bakır iyonlarını bağlayarak tirozinazı inhibe eder. Bu şekilde dopakinonu azaltarak melanin sentezini inhibe edip pigmentasyon oluşumunu önler. Ayrıca, melanogenezi tetikleyen serbest radikal üretimini de önler, UVA ve UVB emilimini önleyerek foto-koruma etkisi oluşturur. Fotoprotektif ve kollajen sentezini artırıcı etkisi de bulunmaktadır.

Moleküler yapısı hızla bozulmaya elverişli olduğundan monoterapi olarak etkisi azdır; meyan kökü ekstraktı ve soya ile kombine edilmesi tedavi başarısını artırır(102). Yapılan birçok çalışmada diğer topikal ajanlarla ve lazer tedavileri ile kombine edilerek kullanıldığında etkili ve güvenli bulunmuştur(103, 104). Yapılan bir çalışmada %5 askorbik asit krem ile %4 hidrokinon karşılaştırılmış ve hidrokinon sonrası %93, askorbik asit sonrası %62,5 iyileşme oranları bildirilmiş, bunun yanında kalorimetrik olarak arada anlamlı fark bulunmamıştır. Askorbik asit ile belirgin düzeyde daha az irritasyon gelişmiş, bu nedenle hidrokinonu tolere edemeyen hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir(73).

Arbutin ve Deoksiarbutin

Arbutin, ayı üzümü, kızılıçık, böğürtlen ve yaban mersini yapraklarından elde edilen, hidrokinon türevi olan bir beta-D-glukopiranoziddir. Deride hidrokinona hidrolize olur ve hidrokinona göre yan etkileri daha az olup daha az toksiktir. Tirozinazı, 5,6-dihidroksindol-2-karboksiklik asit polimerazı ve melanozom matürasyonunu inhibe ederek etkisini gösterir(73). %5'lik konsantrasyonu cilt rengini açar ancak daha yüksek konsantrasyonlar hiperpigmentasyona neden olabilir(73). Yapılan bir çalışmada; 6 ay %1 arbutin tedavisi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde melaninde azalma saptanmıştır(105).

Deoksiarbutin ise, arbutinin daha güçlü tirozinaz inhibisyonu yapan sentetik bir türevidir. Japonlarda %3'lük konsantrasyonda etkili olup daha yüksek konsantrasyonlarda ise paradoksik hiperpigmentasyona neden olduğu bildirilmiştir(106). İyi kontrollü klinik çalışmaların yeterli olmamasına rağmen, in vitro ve in vivo deneysel çalışmalar, arbutin ve deoksiarbutinin hipermelanotik hastalıklarda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir(107, 108).

Niasinamid (Nikotinamid)

Niasinamid, B3 vitamininin biyolojik olarak aktif, amid formudur(46). PAR-2 inhibisyonu yaparak melanositlerden keratinositlere melanozom transferini geri dönüşümlü bloke eder ve pigmentasyonu azaltır(46). Tirozinaz inhibe edici etkisi bulunmamaktadır(21). Yapılan çalışmalarda pigmentasyon azaltıcı etkisinin yanında minimal yan etki potansiyeli ve solar hasarı da azaltmadaki etkilerinden dolayı melazma tedavisinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir(109).

Dioik Asit

Dioik asit, oleik asitten biyofermantasyon yolu ile elde edilen monoansatüre dikarbosilik asit türevi olup, tirozinaz transkripsiyonunu regüle eden nükleer peroksizom proliferatör-aktive edici reseptöre agonist gibi bağlanarak hücrel melanosentezi ve melanozom transferini inhibe ederek etki gösterir. 96 melazmalı

hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %2 hidrokinon ve %1 dioik asit krem etkinliği karşılaştırılmış ve dioik asit hidrokinon kadar etkili bulunmuştur. MASİ skoru tedavi öncesi 14,52 iken, 12 haftanın sonunda 6,05'e gerilemiş, yan etki olarak ise en sık pruritus ve akneiform erüpsiyon gözlenmiştir(110).

Resveratrol

Resveratrol, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir polifenoldür. Kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan terapötik ve kemopreventif bir ajan olup yaşlanma karşıtı özelliklerinden dolayı da kozmetik dermatolojide giderek daha fazla yer almaya başlamıştır.

Resveratrol, çok çeşitli mekanizmalarla melanin sentezi inhibisyonu yapmasıyla diğer hipopigmente edici ajanlardan ayrılır. Direk tirozinaz inhibisyonunun yanında, tirozinazın transkripsiyonu ve posttranskripsiyonel işlenmesinde de rol aldığından indirekt bir inhibitör olarak da etki etmektedir(111). Ek olarak, keratinositlerin UV hasarını azaltarak ve onları oksidatif hasardan koruyarak, keratinosit aracılı melanositlerin dolaylı stimülasyonunu önler. Ayrıca resveratrolün antioksidan aktivitesi, melanin oluşumunu inhibe edebilir(112). Tüm bu mekanizmalar ile resveratrol melazmanın etkili tedavisi için umut verici olabilir.

Mequinol (4-hydroxyanisole)

Fenolik yapıda bir hidrokinon derivesi olup, tirozinaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder. Solar lentigo tedavisinde %2 mequinol ve %0,01 tretionin tedavisi iyi tolere edilmiştir; başka bir çalışmada koldaki solar lentigolara uygulanmasında %3 hidrokinondan üstün, yüz lezyonları için ise eşdeğer olduğu görülmüştür. Çalışmalar melazmadan çok lentijinlere yönelik yapıldığından şu anda melazma için kullanımı konusunda net öneriler bulunmamaktadır(73, 78).

Meyan kökü (licorice) ekstraktı

İçeriğinde bulunan glabridin sayesinde tirozinaz inhibisyonu yapar. Antiinflamatuvar özellikleri vardır. Cilt aydınlatıcı ürünlerin içeriğinde bulunmakta olup, melazmadaki etkinliğine dair veriler yetersizdir.

Soya

Geri dönüşümlü olarak proteaz PAR-2 inhibisyonu yapar. Çok ajanlı karşılaştırmalı bir çalışmada soyanın solar lentigolar üzerinde etkili olduğu saptanmıştır(73).

N-asetil glikozamin

N-asetil glikozamin tirozinaz enziminin glikozilasyonunu inhibe ederek etki göstermekte, melazma tedavisinde tek başına %2 konsantrasyonda veya niasinamid ile kombine kullanılabilmektedir.

Sistemik Tedaviler

Traneksamik Asit (TA)

Traneksamik asit (TA), lizin aminoasidinin sentetik bir türevi olup, plazminojen molekülleri üzerindeki lizin bağlanma yerlerinin geri dönüşümlü blokajı ile plazmin oluşumunu önleyerek antifibrinolitik etki gösterir. Bu etki; plazmin melanojenik ve anjiyojenik özelliklere sahip olduğundan, melazma patogenezinde vasküler komponenti hedef alan tedavinin önemine işaret etmektedir. Son çalışmalarda, melazma lezyonlarında vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) artışı ile eritem, vaskülarite ve dermiste mast hücre sayısında artış gösterilmiştir. Plazmin; VEGF miktarını arttırır, TA'nın oluşturduğu plazmin inhibisyonu ile melazma patogenezinde önemli rol oynayan VEGF de azalır(113). Ayrıca TA, araşidonik asit ve α -MSH oluşumunu azaltarak melanositlerde pigment üretiminin azalmasını sağlar(113).

TA melazma tedavisinde oral, topikal (%3) ve intradermal mikroyenjeksiyon (4 mg/ml) formlarında kullanılabilmektedir. Hemostatik ajan olarak 1970'lerden bu yana kullanılmaktadır ve derin ven trombozu, myokart infarktüsü, anafilaksi, pulmoner emboli gibi yan etkileri vardır. Hemostatik etki için kullanılan dozu 1500 mg/gün'dür ve yan etkiler 4,5 gr/gün doz ve üzerinde ortaya çıkmıştır. Melazma tedavisinde ise önerilen dozu; 750 mg/gün'dür. TA'nın etkinliği ilk olarak 1979'da Nijo Sadako tarafından kronik ürtiker için tedavi edilen bir melazma hastasında

gösterilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde tromboemboli öyküsünün olup olmadığı sorgulanmalıdır.

TA'nın melazmadaki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca 25 kadına hem oral, hem de topikal TA uygulanmış ve tedavi öncesi/sonrası deri biyopsileri (lezyonlu ve lezyonsuz deriden) alınmıştır. Klinik olarak melanin indeksinde azalma görüldüğü, histopatolojik değerlendirmede; epidermal pigmentasyon, vaskülarite ve mast hücre sayılarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir(114). Başka bir çalışmada 50 melazmalı hastaya oral 2x250 mg /gün TA; 50 melazmalı hastaya da 4 haftada bir 4 mg/ml TA mikroenjeksiyonla (3 kez) uygulanmış, 12 hafta sonunda tedavi sonuçları MASİ ile karşılaştırıldığında oral TA alan grupta %77,96 pigmentasyon azalması gözlenirken; topikal TA alan grupta ise bu oran %79 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ilk 4 haftada yanıtın yavaş olduğu gözlenmiş, tedavinin devamı ile iyi sonuç alındığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda yazarlar uygulama yolundan (oral-topikal) bağımsız olarak TA'nın melazma tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir(115).

Melazma tedavisinde oral TA'nın etkili olduğunu gösteren de birçok çalışma bulunmaktadır. Kore'de 51 kadın melazma hastasında yapılan bir çalışmada 500 mg/gün TA, IPL ve 3 ila 4 seans düşük akım QS Nd: YAG veya tek başına IPL ve QS Nd: YAG uygulanmıştır. TA ile tedavi edilmeyen grupta mMASİ skorlarında %24 azalma görülürken, tedavi edilen grupta %44 azalma ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir(116). Daha yakın tarihli bir çalışmada, mMASİ skorlarını kullanarak 8 hafta 750 mg/gün TA tedavisi alımının, 4 haftalık aralıklarla 2 seansta uygulanan düşük akım QS Nd: YAG etkinliğini (lazer ayarları belirtilmemiştir) arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, gastroözefageal reflü ve bulantı şikayeti olan iki hasta dışında TA iyi tolere edilmiştir(117). TA tedavisinin en büyük retrospektif çalışması Singapur'da 561 hastanın verileri ile yapılmıştır. TA ile tedavi edilen melazmalı hastaların %90'ında iyileşme kaydedilmiştir. 40 (%7,1) hastada yan etki bildirilmiş ve çoğu yan etkinin hafif olduğu görülmüştür. Bir hastada derin ven trombozu gelişmiş, daha sonra buna ailesel Protein S eksikliğinin neden olduğu anlaşılmıştır(118).

Sistemik TA tedavisinde en sık bildirilen yan etkiler; alerjik deri döküntüleri, alopesi, baş ağrısı, menstrüel düzensizlik, bulantı, alanin transaminaz (ALT) seviyesinde hafif yükselme ve sırt ağrısıdır. Kadın sağlığı literatüründe yer alan çalışmalar 3,9–4 gr/güne (döngü başına 4-5 gün boyunca) kadar olan dozlarda bile yan etkilerin çok nadir ve hafif şekilde görüldüğünü göstermiştir. Bu dozlarda kullanıldığında trombotik olayların riskinde artış olduğunu destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır(119). Bununla birlikte TA, pıhtılaşma bozuklukları veya tromboemboli öyküsü olan hastalarda kontrendikedir(120).

Antioksidanlar

Flavonoidler doğada birçok bitkide bulunan, antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral ve antikarsinojenik etkileri olan polifenolik bileşiklerdir. Arasında gallik asit (yeşil çay yapraklarından), ellagik asit (yeşil çay, çilek, okaliptüs vb.) ve aloesin (aloe ağacından) gibi ajanların bulunduğu flavonoid bileşiklerinin, hipopigmentasyon yapıcı etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemekte ve rolleri hala araştırılmaktadır(121). Üzüm çekirdeğinden elde edilen oral prosiyanidin ve vitamin A, C, E antioksidan özelliklerinden dolayı melazmada tercih edilmeye başlanılan diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Handog ve arkadaşları tarafından 60 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada; A, C, E vitamini ile prosiyanidin içeren preparatın etkinliği, plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavi grubunda melanin yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu çalışmada; bu antioksidanların etkilerini, UV etkisiyle oluşan serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasıyla melanin sentezini azaltarak gösterdiği görüşü desteklenerek prosiyanidinin melazmada etkili ve güvenilir bir tedavi alternatifi olabileceği belirtilmiştir(122).

Alfa-lipoik asit; serbest radikalleri doğrudan temizleyebilen ve dolaylı olarak antioksidan savunma ağını geliştirebilen güçlü bir antioksidandır(123). Bir fare modelinde UV kaynaklı pigmentasyonun ve epidermal kalınlaşmanın iyileştirilmesinde büyük etkinlik gösterdiği belirtilmiştir(124).

Koenzim Q; lipid peroksidasyonunu önlemede ve dokuları oksidatif hasara karşı korumada önemli bir rol oynar. Tirozinaz aktivitesini ve melanin üretimini

inhibe ettiği bildirilen bir ubikinon bileşiğidir. Hiperpigmentasyon bozukluklarında kullanımı halen araştırılmaktadır.

Silimarin; antioksidan etkiyle melazmada etkinlik gösterir ve doza bađlı olarak klinik semptomları iyileřtirir. Serbest radikalleri temizleyebilir, antioksidan enzimleri artırabilir ve UV'nin neden olduđu cilt hasarının önlenmesinde etkili olduđu kanıtlanmıřtır(125, 126). Bir in vitro çalıřmada, silimarinin pigment giderici bir ajan olduđu ve etkilerinin tirozinaz ekspresyonunun inhibisyonu ile iliřkili olabileceđi dűřünűlműřtür(127).

Sisteamin; melazma hastalarında, randomize, çift-kör, plasebo kontrollű bir çalıřmada, melanin içeriđini azaltmada anlamlı etkinlik göstermiřtir(128). Melanojenik enzimleri inhibe ederek ve antioksidan aktivite ile sonuçlanan glutatyon (GSH) seviyesini artırarak melanin üretimini azaltmada önemli bir etkiye sahiptir(129).

Melatonin hormonu; epifiz bezi tarafından salgılanarak çeřitli antioksidan enzimleri (sűperoksit dismutaz, glutatyon redűktaz ve glutatyon peroksidaz) uyaran güçlü bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici olup beraberinde α -MSH reseptör inhibisyonu yapmaktadır. Yapılan bir çalıřmada oral ve topikal melatoninin melazma tedavisinde etkili olabileceđi bildirilmiřtir(130).

Glutatyon (GSH); glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluřan tripeptid yapıda olup, insan vücudundaki hücrelerin ürettiđi en güçlü endojen antioksidanlardan biridir. Tirozinaz inhibisyonu yaparak ve ömelanin-feomelanin oranında deđiřikliđe neden olarak melazma tedavisinde oral veya topikal uygulama ile etkili sonuçlar ortaya koyabileceđi öne sürűlmektedir(130, 131)

-Uygulamalar

Kimyasal Peeling

Bir ya da daha fazla kimyasal soyucu ajanın cilde uygulanması ile kontrollű bir yara oluşturulup, epidermis ve/veya dermiste önce yıkım, sonrasında yenilenme olmasına olanak sağlayan işleme kimyasal peeling (KP) denir. Etki mekanizması melaninin uzaklaştırılması esasına dayanmaktadır. En çok fayda gören epidermal tip

melazma olup, dermal tip ise KP'ye neredeyse tamamen dirençlidir. KP genellikle açık tenlilerde iyi tolere edilirken, PIH ya da melazma alevlenmesi gibi yan etkileri nedeniyle koyu tenlilerde dikkatli uygulanmalıdır. Peeling tedavisi için uygun hasta seçimi ve işlem sonrası uygulanacak yara bakımı, istenilen kozmetik sonucun elde edilmesinde çok önemlidir. Melazma tedavisinde alfa hidroksi asitler (AHA), beta hidroksi asitler (BHA), trikloroasetik asit (TCA), tretinoin, rezorsinol, Jessner solüsyonu, salisilik asit (SA) içeren çeşitli peeling ajanları monoterapi olarak veya kombine şekilde kullanılabilirler.

KP'lerin ortak yan etkileri; pigmentasyon bozukluğu, enfeksiyon, kaşıntı, atrofik skar, alerjik reaksiyon, milia, akneiform erüpsiyon, telenjektazi ve 3 haftadan uzun süren kalıcı eritem olarak sıralanabilir(73). Derinlik arttıkça görülen yan etkiler ve komplikasyonlar da doğru orantılı olarak artar, bu nedenle derin kimyasal soyma işlemi tercih edilmemektedir.

a)Alfa hidroksi asit peelingleri

Alfa hidroksi asitler (AHA) meyvelerden türetilmiş toksik olmayan organik asitlerdir. AHA'lar; glikolik asit (GA) (doğal kaynağı şeker kamışı), SA (meyvelerde), laktik asit (LA) (ekşimiş sütte), malik asit (elmada), tartarik asit (üzümde) ve piruvik asit olup; bu maddelerin, pH'dan bağımsız olarak tirozinaz aktivitesini baskılayarak melanin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. AHA'lar epidermisi kolay penetre ederek derin kimyasal soyma yaparlar. Dermise penetrasyon yapmadıkları için ise dermal melazmaya etkileri bulunmamaktadır(75).

Glikolik asit (GA)

AHA'lar arasında en sık kullanılan peeling ajanıdır. En küçük moleküle ve epidermise en iyi penetre olma özelliğine sahip olduğundan en güvenli peeling ajanı olarak düşünülmektedir. Az sayıda komplikasyonla hastalar tarafından çok iyi tolere edilir. Konsantrasyon ve derideki kalış süresine göre; çok yüzeysel, yüzeysel ve orta derinlikte peeling oluşturur. Çok yüzeysel peeling; %30-50 GA'nın kısa zamanlı (1-2 dk), yüzeysel peeling; %50-70 GA'nın değişken zamanlarda (2-20 dakika), orta derinlikte peeling ise %70 GA'nın değişken zamanlarda uygulanması ile (3 ile 30 dakika) veya %35 TCA ile %70 GA kombinasyonları ile sağlanmaktadır(132).

%50-70 gibi yüksek konsantrasyonları epidermolitik etki gösterip melanin pigment kaybını hızlandırarak peeling sonrası pigmentasyon riskini arttırmaktadır. 3-4 hafta aralarla toplamda 4-8 seans kimyasal soyma işlemi uygulanması önerilmektedir.

Erbil ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada konvansiyonel tedaviye dirençli epidermal melazmalı 16 hastaya %20-70 GA peeling 2 hafta aralarla toplam 8 seans, topikal azelaik asit ve adapalen ile kombine edilmiş ve sadece topikal azelaik asit + adapalen kullanılan grup ile MASİ karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda GA'lı tedavi kombinasyonu kullanılan grupta MASİ'nin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı ve bu etkinin 12. haftadan ve %50 konsantrasyonundan sonra başladığı belirtilmiştir(133).

Laktik asit (LA)

LA; keratinosit kohezyonunu azaltarak, epidermal incelme sağlamak ve iktiyozis, folliküler hiperkeratoz gibi durumlarda deri nemlendiricisi olarak kullanılmaktadır. Hiperpigmentasyon tedavisinde ise 2005 yılından bu yana mevcut olduğu halde, yaygın olarak kullanılmamaktadır. %92 konsantrasyonda 3-4 haftalık aralar ile en az 6 seans uygulanması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada epidermal melazmada etkili olduğu, MASİ skorunda %57 azalma sağladığı ve 6 aya kadar nüks olmadığı gösterilmiş ve daha az yan etki profiline sahip olduğundan melazma tedavisinde GA'ya iyi bir alternatif olduğu belirtilmiştir(73, 134).

Pirüvik asit (PA)

Alfa-ketoasit yapısında olan ve keratolitik, antimikrobiyal, sebostatik etkilerinden dolayı peelingde kullanılan bir karboksilik asittir. Kollajen ve elastik lif oluşumunu uyarmaktadır. Potent asidik yapısı nedeniyle orta derinlikte peeling oluşturur. Daha çok akne izleri, yüzeysel skar ve fotoyaşlanma tedavisinde tercih edilen bir ajan olmakla birlikte; melazma tedavisinde de %40-70 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılabilir(73, 135).

b)Salisilik asit peeling (SA)

SA; bir BHA olup melazma ve akne sonrasında gelişen PİH'in tedavisinde sıkça tercih edilmektedir(73). Keratolitik etkisi bulunmaktadır. Bir çalışmada Fitzpatrick cilt tipi V ve VI olan hastalara ilk peeling uygulamasından önce 2 hafta boyunca ve sonrasında her peeling seansından 2 gün sonra %4 hidrokinon krem tedaviye eklenmiş, hastalarda 2 hafta aralıklarla ilk ikisi %20, sonraki uygulamalar %30 konsantrasyonunda olacak şekilde toplam 5 seans SA peeling yapılmış ve fasiyal hiperpigmentasyonda %66 oranında başarı saptanmıştır(136). Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise akne sonrası PİH gelişen hastalarda 3 ay boyunca 2 hafta aralıklarla %30 SA peeling uygulanmış ve spektrofotometrik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir(137). Kanıta dayalı verilere göre SA monoterapide melazma hastalarında minimal bir etki oluşturmakta olup kombine kullanımlardaki etkinliğiyle ilgili ise yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

En sık görülen yan etkiler krutlanma, hipo-hiperpigmentasyon ve kuruluştur(73). Antiinflamatuvar ve diffüz beyazlatıcı etkisi, koyu renkli cilt rengi olanlarda peelinglerin yaygın bir sekeli olan PİH'in daha az görülmesine olanak sağlar.

c)Trikloroasetik asit peeling (TCA)

Protein denaturasyonu yapan bir asetik asit derivativesidir. TCA'nın sitotoksik etkisi ile keratinosit ve fibroblast proliferasyonu ile fibroblastlardan protein sentezi baskılanmaktadır. TCA uygulamasından hemen sonra ise, trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) arttığı saptanmıştır. %15, %25, %50 ve %75'lik formları yaygın olarak kullanılmakta olup, nekrozun derinliği konsantrasyon ile doğru orantılıdır. %10-20 konsantrasyonlarda yüzeysel soyma, %35 konsantrasyonda ciltte bekletme süresine bağlı olarak orta-derin, %50 ve üzeri konsantrasyonlarda ise derin soyma etkisi gösterir. Daha yüksek konsantrasyonların kullanılması, özellikle koyu cilt tiplerinde PİH ve yüksek skar riski nedeniyle önerilmemektedir. Yüzeysel soyma işlemi epidermal hasarla birlikte papiller dermise uzanan hasarı, orta derinlikte soyma papiller dermisten retiküler dermise uzanan hasarı, derin soyma işlemi ise orta retiküler dermise kadar olan hasarı kapsamaktadır(132).

TCA'nın başlıca endikasyonları; fotoyaşlanma, kırışıklıklar, aktinik keratoz, melazma, lentigo simpleks ve akne skarlarıdır. TCA melazma tedavisinde monoterapi olarak veya diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir. Azzam ve arkadaşlarının çalışmasında, %20 TCA peeling, Jessner peeling ve %2'lik hidrokinon+kojik asitten oluşan karışımın topikal uygulamasının etkinliği karşılaştırılmış; TCA peeling ile Jessner peeling grubu arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptanmamıştır(138). Başka bir çalışmada ise TCA askorbik asit ile kombine edilmiş, kombine tedavinin daha etkili olduğu bildirilmiş ve TCA uygulaması sonrası oluşabilecek hiperpigmentasyonun da askorbik asit ile engellenebileceği belirtilmiştir(139).

d) Jessner peeling

Jessner solüsyonu %95 etanol içerisinde %14 SA, %14 rezorsinol ve %14 LA içermekte olup, keratolitik etkisi nedeniyle yüzeysel bir peeling ajanıdır ve papiller dermise kadar hasar oluşturur(140). Derin soyulma oluşturma riski olmadığından ince ve hassas derili kişilerde güvenle kullanılabilmesi belirtilmektedir. Bununla birlikte, Jessner peeling'in Fitzpatrick deri tipi V ve VI'da kullanımı hakkında yayınlanmış bilgiler kısıtlıdır.

Hidrokinona benzer şekilde etki gösteren rezorsinol, kontakt dermatite ve tekrarlanan maruz kalma durumunda hidrokinon ile çapraz duyarlılığa neden olabilmektedir. Rezorsinol ile oluşturulabilen alerjik reaksiyon ve hiperpigmentasyondan kaçınmak için, klasik Jessner çözeltisi yerine, içinde rezorsinol olmaksızın %95 etanol içinde %17 LA, %17 SA ve %8 sitrik asit içeren modifiye Jessner solüsyonunun da kullanımı giderek artmaktadır. Klasik kombinasyona TCA eklenerek de modifiye Jessner solüsyonları hazırlanabilir ve daha derin peeling yapılabilir. İçerikteki TCA'nın konsantrasyonu arttırıldıkça, fotoyaşlanma, aktinik keratoz ve akne skarlarındaki etkinliğin de arttığı bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada Jessner solüsyonu ile %30 SA ve %20 TCA peeling karşılaştırılmış, Jessner solüsyonu ile MASİ'de anlamlı azalma belirtilmiş olup TCA'dan ise düşük etki sağladığı bildirilmiştir(141). Jessner solüsyonun GA, 5-fluorourasil (5-FU) ve lazerle kombine edilmesi ile de etkin sonuçlar bildirilmektedir(142). İrritan kontakt dermatit ve PIH, istenmeyen yan etkilerdir.

Bu kimyasal peeling ajanları dışında yüzeyel peeling etkisi oluşturan tretinoin peeling; orta-derin peeling etkisi oluşturan Brody peeling (Solid CO₂ + %35 TCA), Monheit peeling (Jessner solüsyon + %35 TCA), Coleman peeling (%70 GA + %35 TCA) ve %88 Fenol peeling melazma tedavisinde kullanıma aday diğer ajanlardır(143).

Lazer ve Işık Tedavileri

Son yıllarda yapılan çalışmaların giderek artması ile melazma tedavisinde yerini alan lazer ve ışık tedavileri, alternatif bir üçüncü seçenek tedavi basamağı olup topikal tedaviye veya kimyasal soyma tedavilerine karşı dirençli olan hastalar için özellikle kombinasyon tedavileriyle faydalı olabilirler(144).

Lazerler selektif fototermoliz teorisine dayanılarak pigment bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Fototermoliz, spesifik bir dalga boyundaki enerjinin hedeflenen kromoforun termal relaksasyon süresinden daha kısa bir sürede iletilmesidir. Burada ısınma ve hasarlanma hedefe yönelik olarak gerçekleşmektedir. Melazma lezyonlarında hedef kromofor melanindir ve termal relaksasyon süresi yaklaşık 1 mikrosaniyedir. Ayrıca çok kısa atım süresine sahip olan lazerlerde ısınma etkisiyle oluşan fotoakustik şok dalgalar melanozomlarda rüptür oluşturarak melanositlerin hasarına sebep olmaktadır(145).

Melanin geniş spektrumda ışığı absorbe edebildiği için melazma tedavisinde farklı lazer ve ışık tedavileri kullanılabilir. Pigmente deri lezyonları için kullanılan lazerler; pigment spesifitesi düşük olan uzun atımlı lazerler, pigment spesifik Q-anahtarlı lazerler ve pigment spesifik olmayan ablatif lazerler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilir. Pigment spesifik Q-anahtarlı lazerler; Q-anahtarlı Neodymium-doped yttrium aluminium garnet lazer (Nd:YAG) (1064 nm), Q-anahtarlı Alexandrite lazer (755 nm), Q-anahtarlı Ruby lazer (694 nm) ve Q-anahtarlı frekansı katlanmış Nd:YAG (FK Nd:YAG) (532 nm) lazerdir. Düşük pigment spesifik lazer sistemleri ise uzun atımlı Nd:YAG lazer (1064 nm), uzun atımlı Ruby lazer (694 nm) ve değişken atımlı Diode lazerdir (800 nm).

Son dönemlerde pigment spesifik olmayan CO₂ lazer (10600 nm) ve Erbium: yttrium aluminium garnet lazer (Er:YAG) (2940 nm) lazer ablatif özelliklerinden

dolayı yüzeysel pigment lezyonların tedavisinde kullanılmaya başlanmış olup derin lezyonlarda ise yüksek pigmentasyon ve skar riski nedeni ile kullanım alanları sınırlıdır(144, 146). Pulsed-CO2 lazer ve Q-anahtarlı alexandrite lazer kombinasyonu ile iyi sonuçlar saptanmıştır(147). Refrakter melazma olgularında ise Er:YAG lazerin seçilebileceği, sonrasında geçici PİH oluşsa da topikal tedavilerle iyi sonuç alınacağı bildirilmiştir(148). Bir lazer ışını olmayan intense pulse light (IPL) tedavisi de son dönemde melazmada ümit vadeden yöntemlerdendir(149).

Lazer tedavisinde; ağrı, kaşıntı, yanma hissi, eritem, ödem, vezikülasyon, kabuklanma, purpura, atrofi, enfeksiyon ve hipertrofik skar gelişimi bildirilen yan etkilerdir. Ek olarak Fitzpatrick cilt tipi IV-VI olan kişilerde PİH gelişme riski nedeniyle, melazma tedavisinde lazer ve ışık kaynakları kullanımının ancak diğer tedavi modalitelerine yanıt alınamayan ve cilt tipi Fitzpatrick IV'ten az olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir(73).

Lazer tedavisine yanıt, epidermal melazmalarda dermal melazmalara kıyasla daha iyi olmaktadır. PİH varlığı durumlarında ise yanıt oranı düşük, nüks oranı yüksektir. Lezyonlar tedavi başlangıcında iyi değerlendirilmeli, tetikleyici faktörlerden ve güneşten korunma konusunda hasta bilgilendirilmeli, tedaviye uyum ve tedaviye yanıt konularında hasta iyi aydınlatılmalıdır. Dermal yerleşimli lezyonlarda hastaya kesinlikle yüksek tedavi etkinliği sözü verilmemelidir.

Dermabrazyon

Dermabrazyon, cilt tonu düzensizliği, fotoyaşlanma, stria ve akne izleri gibi birçok durumda tedavide kullanılan minimal invaziv bir epidermal yüzey yenileme işlemi olup melazma tedavisinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(150). Özel bir motora bağlı olarak çalışan zımpara uçlar ile derinin mekanik olarak soyulması gerçekleşir. Bu soyma işlemi derin bir soyma olup epiderminin tamamı, derminin ise bir kısmı mekanik olarak soyulmaktadır. Derminin bazalinde kalan hücreler sayesinde de deride yenilenme gerçekleşmekte, böylece yeni oluşan deri daha pürüzsüz ve homojen bir renge sahip olmaktadır.

Dermabrazyon özellikle dermal ve dirençli melazmalarda tedavide tercih edilmektedir. Hasar derinliğinin kontrol edilebilmesi, yara derinliğinin

ayarlanabilmesi ve etrafındaki deriye zarar vermemesi kullanım avantajları iken invazif bir teknik olması ve tecrübe gerektirmesi ise dezavantajlarıdır. Geniş ölçekli bir çalışmada hastaların %97'sinde uzun dönemde nüks gözlenmemiş olup PİH ve depigmentasyon riskinin az olduğu bildirilmiştir(151). Yan etkileri arasında eritem, pruritus, atrofi, hipertrofik skar ve keloid oluşumu yer alır.

Mezoterapi

Son yıllarda TA, vitamin A, C, E, glutatyon ve piruvik asit ile yapılan mezoterapiler melazma tedavisinde tercih edilmeye başlanmıştır. Henüz yeterli çalışma bulunmamakla birlikte melazmada monoterapi olarak veya kombine tedavilerle kullanılabileceği düşünülmektedir(103).

Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Trombositten zengin plazma (platelet rich plasma-PRP) uygulaması biyo-aktif moleküllerin yoğunlaştırılmasını sağlayan bir prosedir. Hiperpigmentasyon tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte volümetrik dolun, cilt gençleştirme, akne izleri ve alopesi gibi durumlarda kozmetik dermatolojide yaklaşık 30 yıldır kullanılan bir uygulamadır. Otolog kanın santrifüjü ile elde edilen PRP'nin etkisi trombositlerin α -granüllerinde bulunan başta trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) olmak üzere, transforming growth faktör (TGF)- β 1, epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktör (FGF) ve VEGF gibi mediatörler ile sağlanır. PRP'nin melazmada etkin olduğunu gösteren çalışmalar bu hipotezi TGF- β 1'in melanogenez inhibisyonu yapmasına dayandırmaktadır(152). Hofny ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada melazmalı hastalara PRP 2 farklı yöntemle uygulanmış, sonrasında MASİ skorları tedavi öncesine göre kıyaslanmış ve PRP'nin anlamlı düzeyde tedavi edici etkisi olduğu kanaati verilmiştir(153).

PRP; işlem sonrasında oluşan geçici eritem, ödem, ağrı gibi düşük yan etki profili nedeni ile melazma tedavisinde monoterapi veya diğer tedaviler ile kombine olarak kullanımda tercih edilebilir.

2.2. Oksidan ve Antioksidan Denge

2.2.1. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarda bir ya da daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren maddelerdir. Başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girebilen bu maddelere oksidan moleküller veya reaktif oksijen radikalleri (ROT) de denilmektedir(154). Serbest radikaller; mitokondriyal solunum, fagositlerin aktivasyonu ve bazı enzimlerin [nikotinamid dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH) oksidaz ve ksantin oksidaz gibi] ve/veya demir ve bakır gibi metallerin katalizlediği oksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşurlar. Tüm organizmalarda serbest radikallerin üretimi ile bunları ortadan kaldıran antioksidan savunma sistemi hassas bir denge içinde olup bu durum ‘oksidatif denge’ olarak adlandırılır.

Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Serbest radikal ve aktif ara maddelerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında azalma bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, hücrelerdeki lipidleri, proteinleri ve DNA’yı oksitleyerek DNA modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar ve böylece doku hasarı oluşturur. Artmış lipid peroksidasyonu; immün ve inflamatuvar yanıtı uyarırken, gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonunu da aktive etmekte veya apoptozisi başlatmaktadır.

Oksidatif stres deride; doğal bağışıklığın inaktivasyonuna, lipid dengesinin bozulmasına, keratinosiler ile fibroblastlardan sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımına, ek olarak endotelial hücre hasarı ile de katelisin salınımına neden olur(155, 156). Atopik dermatit, ürtiker, psoriasis gibi alerjik ve inflamatuvar deri hastalıklarında oksidatif stresin aracılık ettiği gösterilmiştir(157).

Melanositler tarafından melanin sentezi; oksidasyon reaksiyonlarını ve melanositleri oksidatif stres durumunda tutan süperoksit anyonlarının ve hidrojen peroksidin oluşumunu içerir. Oksidatif türlerden kaynaklanan hücresel hasarları

önlemek için karmaşık bir antioksidan sistem, parakrin faktörler ve gen düzenleyici ağlar ile işlev görmektedir. Hiperpigmentasyon için risk faktörleri olan UVA ve görünür ışığın; pigmentasyonu, oksidatif stresi ve proinflatuar sitokinleri uyardığı iyi bilinmektedir. Seçkin ve arkadaşlarının çalışmasında melazma hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında artan malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) seviyeleri ve süperoksitin yüksek enzimatik aktivitesi ile süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) artan enzimatik aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(158). Choubey ve arkadaşları da çalışmasında melazma hastalarında serum MDA, NO, SOD ve GSH-Px düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir(159). Başka bir çalışmada ise melazma lezyonlarının deri biyopsi örneklerinde keratinositlerde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve Akt fosforilasyonunun daha yüksek ekspresyonu saptanmıştır(160). Bunun yanında çalışmalarda NO gibi ROT'ların PİH patogenezinde yer aldığı da gösterilmiştir(161). Bu çalışmalar, oksidatif stresin ve antioksidan sistemlerin hiperpigmentasyon bozukluklarının patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

2.2.2. Antioksidan Sistemler

Serbest radikallerin oluşumunu, bunların canlı hücrelerdeki protein, lipid gibi okside olabilecek maddelere hasar vermesini önlemek ve oluşan hasarı onarmak için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler(162). Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Başlıca enzimatik antioksidanlar; GSH-Px, SOD, Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz, Katalaz, Glutatyon-S-Transferazlar (GST) ve Glutatyon Redüktaz'dır(163). Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; bilirubin, C vitamini (Askorbik Asit), karoten (A vitamini ön maddesi), E vitamini (α -Tokoferol), melatonin, seruloplazmin, albumin, ürik asit, haptoglobulin, transferrin ve selenyumdur(163).

-Bilirubin

Bilirubin eritrositlerin parçalanmasıyla oluşan hemoproteinlerin hem parçasının yıkımındaki son üründür. İnsanlarda hemoproteinlerin yıkımıyla günde 4 mg bilirubin ortaya çıkmakta olup bunların %80'i hemoglobin kaynaklıdır. Hem oksijenaz mikrozomal bir enzim olup hem'i biliverdin, karbonmonoksit ve serbest demire katalize eder. Bilirubin üretiminde hız sınırlayıcı olan bu enzim hem santral hem de periferik dokularda yer almaktadır. Biliverdin daha sonra sitozolik bir enzim olan biliverdin redüktaz ile bilirubine indirgenir. Konjuge olmamış bilirubin (indirekt bilirubin) yüksek oranda hidrofobik bir molekül olup plazmada albümine geri dönüşümlü bir şekilde bağlanmış halde bulunur. Hepatosit içinde bilirubin üridin difosfat-glukuroniltransferaz (UDPGT) enzimi aracılığıyla monoglukuronidler ve diglukuronidlere konjuge (direkt bilirubin) olur. Bilirubinin konjugasyonu, onu hidrofobik bir molekülden safrada çözünebilen hidrofilik bir moleküle dönüştürür. Sağlıklı bir erişkinde ve adölesanlarda, serum total bilirubin (TBİL) seviyesi 0,3-1,3 ng/ml, serum indirekt bilirubin (İBİL) seviyesi 0,0-1,0 ng/ml ve serum direkt bilirubin (DBİL) seviyesi 0,0-0,3 ng/ml aralığındadır(164).

Bilirubinün insan vücudundaki rolünü araştırmaya yönelik çalışmalar hala kesin bir sonuca ulaşmamış olsa da, oksidatif stres üzerinde yoğunlaşmış bulunmaktadır. Bilirubinin uzun yıllardır katabolizma sırasında oluşan toksik bir artık madde olduğu düşünülmüştür ancak çalışmalar bilirubinin inflamasyona karşı koruyucu potent bir antioksidan olduğunu belirtmektedir(4). Yapılan çalışmalarda bilirubinin dolaşımdaki değişik formlarının peroksil radikallerinin temizleyicisi olup insan düşük dansiteli lipoproteininin (LDL) peroksidasyonunda zincirleme reaksiyonu önleyici antioksidanlar olarak etki gösterdikleri saptanmıştır. Ek olarak biliverdinden bilirubin oluşumu esnasında ortaya çıkan NADP aracılığı ile de serbest radikal düzeylerinde azalma sağlanmaktadır(165).

Oksidatif stres varlığında bilirubinin muhtemelen harcanarak azalması veya bilirubin arttıkça total antioksidan kapasitenin artması şeklindeki bu veriler oksidatif strese yol açan durumlarda bilirubinin bir antioksidan gibi davranmış olabileceğini, yani vücut için koruyucu bir madde olabileceğini düşündürmüştür.

Etiyopatogenezinde oksidatif reaksiyonların rol oynadığı düşünölen pek çok hastalıkta, serum bilirubin düzeylerinin hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; bilirubinin düşük serum konsantrasyonu; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimiyozit, hipertansiyon, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir(5-8). Bir çalışmada psoriaziste hasta ve kontrol gruplarında bilirubin seviyeleri karşılaştırılmış; kontrol grubuna göre hasta grubunda serum bilirubin düzeyleri düşük saptanmış ve aynı şekilde hastalık şiddetiyle ters orantılı olduğu bildirilmiştir(166). Bu durumun, bahsi geçen hastalıklardaki bozulmuş oksidan-antioksidan dengesi ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Etiyopatogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı düşünölen melazmada da organizmadaki bozulmuş oksidan-antioksidan dengesinin hastalığın oluşum sürecinde etkili olduğu ileri sürölebilir.

-Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

GGT, glutatyonun (GSH) hücre dışı katabolizmasına katkı sağlayan bir hücre yüzeyi proteini(9). Serum GGT esas olarak karaciğerde ve özellikle safra kanalı epitelyum hücrelerinde, ek olarak proksimal renal tüböl, pankreas, bağırsak, lenfosit ve akciğer epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunmaktadır(167). Serum GGT aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağılı olarak değışmekle birlikte referans aralığı 5-40 U/L kadar olup çoğı durumda, alkolik karaciğer hastalığı, safra kesesi ve safra yolu hastalıklarının tanısı için incelenir. GGT özellikle alkol tüketimine duyarlıdır ve diğör karaciğer fonksiyon testleri normal kalsa bile yükselebilmektedir. Bununla birlikte; yapılan yeni çalışmalar, serum GGT'nin aterosklerotik süreç ile ilişkili olduğunu ve ilgili hastalıkların başlangıcını ve sonuçlarını öngördüğünü göstermiştir. Özellikle tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı ile ilişkili olaylar ve inmenin serum GGT aktivite seviyeleri ile bağılantılı olduğu gösterilmiştir(168). Ayrıca serum GGT düzeylerindeki değışiklikler bel çevresi, VKİ, hipertansiyon, diyabet, hiperürisemi ve genetik faktörlerden etkilenebilir(167).

Serumda ve hemen hemen tüm hücrelerin plazma zarında bulunan GGT aktivitesi, hücre dışı GSH'ın bozulmasında ilk adımı katalize eder (glutamat ve sistein arasındaki glutamil bağının hidrolizi). GSH'ın hücre membranından hücre içine geçişi zayıf olduğundan hücre dışında yıkılıp hücre içinde yeniden sentezlenmesi gereklidir. Geriye kalan dipeptid sisteinilglisin, membranda bulunan dipeptidazlar tarafından sistein ve glisin aminoasitlerine ayrılır ve aminoasitler hücre içine alınarak burada yeniden GSH sentezinde kullanılırlar. Böylece γ -glutamil siklusu olarak adlandırılan bu siklus ile GSH'ın hücre içerisinde de novo sentezi sağlanır(10). Antioksidan özelliklerle ilişkili olan GSH'nin son yıllarda, GGT ile katalize edilen hücre dışı metabolizmasının demir varlığında serbest radikallerin üretimine yol açtığı gösterilmiştir(10). Bu yüksek derecede reaktif türlerin; lipidleri ve hücre yüzeyi protein tiyollerini oksitlediği veya Nükleer Faktör kB (NFkB) gibi transkripsiyonel faktörleri aktive ettiği gösterilmiştir(10).

İlk olarak Stark ve arkadaşları tarafından GSH katabolizmasının seçilen koşullarda prooksidan bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür(169). Bu yazarlar, daha reaktif tiyol sisteinil-glisinin GGT aracılığı ile ferrik demir Fe(III)'i ferröz demir Fe(II)'e indirgeyebileceğini, böylece ROT üretimine yol açabilecek bir redoks döngüsüne başlanabileceğini göstermişlerdir. GGT'nin, redoks katalizörleri ve saflaştırılmış linoleik asiti peroksidize ettiğini, substrat olarak Fe(III) komplekslerini içeren model sistemlerinde GSH'ye bağlı bir lipid peroksidasyonunu uyardığını belirtmişlerdir. Diğer metal katyonlarının (örn. Cu⁺⁺) olası katılımını da göstermişlerdir(169).

Epidemiyolojik çalışmalarda GGT'nin kronik böbrek hastalığı ve albüminüri, obezite, karaciğer hastalıkları, metabolik sendrom, prehipertansiyon ve insülin direnci için güçlü bir prediktör faktör olduğu belirtilmiştir(169). Ayrıca otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritamosuz hastalarında ve romatoid artrit hastalarında oksidatif sistemin belirteci olan serum GGT düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir(11, 12). Bu birlikteliklerin altında yatan patofizyoloji henüz net olarak bilinmemekle birlikte, deneysel çalışmalar serum GGT'nin oksidatif stresin erken ve duyarlı bir belirteci olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Nisan 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 41 melazma (40 kadın, 1 erkek) hastası ile 41 sağlıklı gönüllü (40 kadın, 1 erkek) çalışmaya dahil edildi. Araştırmanın etik kurul onayı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (EK 1.). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve sağlıklı gönüllülerden sözlü ve yazılı onam alındı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

Çalışmaya; 18-65 yaşları arasında olup melazma tanısı olan ve melazma dışında bilinen hiçbir alerjik, otoimmün ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalığı olmayan (psoriasis, liken planus, atopik dermatit, alopesi areata), son 3 ay içerisinde melazma nedeniyle sistemik tedavi veya topikal tedavi almamış olan hastalar alınırken; gebelik veya emzirme döneminde olan, son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsü tarifleyen, bilinen malignitesi ya da immünsüpresif durumu olan (hastalık veya tedavi nedeni) hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubuna; 18-65 yaşları arasında olup bilinen hiçbir alerjik, otoimmün ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalığı olmayan (psoriasis, liken planus, atopik dermatit, alopesi areata) bireyler alınırken; gebelik veya emzirme döneminde olan, son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsü tarifleyen, bilinen malignitesi ya da immünsüpresif durumu olan (hastalık veya tedavi nedeni) bireyler dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları gibi demografik özelliklerine ek olarak ailede melazma öyküsü, güneş maruziyeti, güneş koruyucu kullanma öyküsü, menapoz varlığı ve mens düzeni sorgulandı. Dermatolojik muayeneleri yapıldı. Fitzpatrick deri tipleri (I-VI) kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubu otoimmün, alerjik ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalıklarının ekartasyonu amacıyla klinik ve laboratuvar bulgularıyla

(açlık kan şekeri, TSH, serbest T4, antitiroglobulin antikor, anti-TPO, B12, hemogram) değerlendirildi.

Hasta grubunda; melazma başlangıç yaşı, yerleşimi (sentrofasiyal, malar, mandibuler), hastalık süresi, wood bakısı ile melazmanın tipi (epidermal, dermal, mikst), OKS kullanma durumu (son 6 ayda), HRT alma durumu (son 6 ayda), gebelik öyküsü ve hastalığın gebelikle ilişkilendirilme durumu sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların deri tipleri Fitzpatrick sınıflandırmasına göre belirlendi ve I-VI arasında skorlandı (Tablo 3.). Hastaların lezyonları klinik muayene ile değerlendirilerek melazma klinik şiddetinin belirlenmesi için minimum değer 0 ve maksimum değer 48 olarak ölçülen MASİ skorları hesaplandı. Melazma yaşam kalite ölçeği puanı (MYKÖ) her hasta için kaydedildi.

Tablo 3. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

Deri tipi	Görünüm	Güneşe karşı reaksiyon
I	Açık ten rengi, kızıl veya sarı saçlar, mavi-yeşil 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

Melazma Yaşam Kalite Ölçeği (MYKÖ)

MYKÖ melazmalı hastalarda melazmanın sosyal yaşam, boş zaman ve duygusal iyilik hali üzerine etkilerini gösteren bir ölçektir(170). Bu ölçek 10 sorudan

oluşmakta her soru için 1 den 7'ye kadar puanlama yapılmaktadır. Hastanın cevabı hiçbir zaman ise 1 puan, her zaman ise 7 puan almaktadır (minimum değer 7 ve maksimum değer 70). Toplam puan yüksekliği kötü yaşam kalitesini göstermektedir.

SORULAR :

- 1.Cildinizin görünümünden dolayı rahatsız mısınız?
- 2.Cildinizin durumundan dolayı endişelendiniz mi?
- 3.Cildinizin durumundan dolayı utandınız mı?
- 4.Cilt durumunuzdan dolayı kendinizi hüzünlü ve kederli hissettiniz mi?
- 5.Cilt durumunuz aileniz, arkadaş ve komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi etkiledi mi?
- 6.Cilt durumunuz diğer insanlarla birlikte olma isteğinizi etkiledi mi?
- 7.Cilt durumunuz insanlara ilgi göstermenizi engelledi mi?
- 8.Cilt durumunuzdan dolayı kendinizi daha az çekici hissettiniz mi?
- 9.Cildinizdeki renk değişikliğinden dolayı kendinizi daha az hayat dolu ve daha az üretken hissettiniz mi?
- 10.Cildinizdeki renk değişikliği özgürlük duygunuzu etkiledi mi?

İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Nicel değişkenlere ait veriler ortalama ve standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) ile, nitel değişkenler ait veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak tanımlandı. Parametrik özellikler incelenerek nicel değişkenlere ilişkin gruplar arası farklar Bağımsız Örneklen T Testi; nitel değişkenlere ilişkin gruplar arası farklar ise Ki-Kare testleri ile değerlendirilmiştir. p değerleri 0,05'ten küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır. (IBM SPSS Statistics 22, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 41 melazma hastası ile 41 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubunda 40 kadın (%97,6), 1 erkek (%2,4); kontrol grubunda 40 kadın (%97,6), 1 erkek (%2,4) vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması $36,95 \pm 5,37$ yıl; kontrol grubunun $36,95 \pm 9,48$ yıl olup, hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırasıyla, $p=0,999$ ve $p=0,999$) (Tablo 4.).

Hasta ve kontrol grubunun evlilik durumu, menapozda olup olmadığı, mens düzeni, güneş maruziyeti, güneş koruyucu kullanımı ve sigara kullanma durumu benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.).

Eğitim düzeyi dağılımında; kontrol grubunda 24 kişi (%58,5) üniversite mezunu iken, hasta grubunda 11 kişi (%26,8) ilkokul mezunu ve 11 kişi (%26,8) üniversite mezunu idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$) (Tablo 4.).

Meslek dağılımında; kontrol grubunda 20 kişi (%48,8) çalışan iken, hasta grubunda 28 kişi (%68,3) ev hanımı idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$) (Tablo 4.).

Hasta grubunda 10 kişide (%24,4), kontrol grubunda 3 kişide (%7,3) ailede melazma öyküsü mevcut olup, ailede melazma öyküsü hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,034$) (Tablo 4.).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

		Grup		P
		Sağlıklı Gönüllü(n=41)	Melazma Hasta(n=41)	
Cinsiyet	Kadın	40(97,6)	40(97,6)	0,999#
	Erkek	1(2,4)	1(2,4)	
Eğitim	Eğitim Almamış	-	1(2,4)	0,022*
	İlkokul	10(24,4) ^a	11(26,8)^a	
	Ortaokul	5(12,2) ^a	9(22,0) ^a	
	Lise	2(4,9) ^a	9(22,0) ^b	
	Üniversite	24(58,5)^a	11(26,8)^b	
Meslek	Öğrenci	5(12,2) ^a	1(2,4) ^a	0,022*
	Ev Hanımı	15(36,6) ^a	28(68,3)^b	
	Çalışan	20(48,8)^a	12(29,3) ^a	
	Çalışmıyor/İşsiz	1(2,4)	-	
Evlilik Durumu	Bekar	7(17,1)	3(7,3)	0,350
	Evli	32(78,0)	33(80,5)	
	Ayrılmış	2(4,9)	4(9,8)	
	Dul	-	1(2,4)	
Menapoz varlığı	Evet	5(12,5)	2(5,0)	0,432#
	Hayır	35(87,5)	38(95,0)	
Mens Düzeni	Düzenli	34(97,1)	32(84,2)	0,109#
	Düzensiz	1(2,9)	6(15,8)	
Güneş Maruziyeti	Az	38(92,7)	33(80,5)	0,105
	Çok	3(7,3)	8(19,5)	
Aile öyküsü	Var	3(7,3)^a	10(24,4)^b	0,034*
	Yok	38(92,7) ^a	31(75,6) ^b	
Güneş Koruyucu Kullanımı	Düzenli	16(39,0)	11(26,8)	0,396
	Ara Sıra	14(34,1)	14(34,1)	
	Hiç	11(26,8)	16(39,0)	

Fitzpatrick cilt tiplerinin dağılımı hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p=0,296$) (Tablo 5.).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun Fitzpatrick cilt tipleri dağılımı

		Grup		P
		Sağlıklı Gönüllü(n=41)	Melazma Hasta(n=41)	
Fitzpatrick Cilt Tipi	Tip I	-	-	0,296
	Tip II	9(22,0)	4(9,8)	
	Tip III	23(56,1)	20(48,8)	
	Tip IV	9(22,0)	17(41,4)	
	Tip V	-	-	
	Tip VI	-	-	

4.2. Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Melazma klinik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında; 29 hastada (%70,7) epidermal tip, 1 hastada (%2,4) dermal tip ve 11 hastada (%26,8) mikst tip hastalık mevcuttu. Yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında 27 hastada (%65,9) sentrofasiyal tip, 12 hastada (%29,3) malar tip ve 2 hastada (%4,8) mandibuler tip hastalık mevcuttu. Ortalama hastalık süresi $4,37 \pm 3,25$ yıl ve ortalama hastalık başlangıç yaşı $32,59 \pm 5,77$ yıl idi. MASİ skoru ortalama değeri $5,59 \pm 2,63$ ve MYKÖ puanı ortalama değeri $26,39 \pm 6,81$ idi.

Melazma hastalarına ait tanımlayıcı özellikler Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Melazma hastalarının tanımlayıcı özellikleri

Özellik		n (%)
Melazma alt tipi	Epidermal	29(70,7)
	Dermal	1(2,4)
	Mikst	11(26,8)
Yerleşim yeri	Sentrofasiyal	27(65,9)
	Malar	12(29,3)
	Mandibuler	2(4,8)
Gebelikle ilişkilendirilme durumu	Evet	19(47,5)
	Hayır	21(52,5)
HRT kullanımıyla başlama öyküsü	Evet	3(7,5)
	Hayır	37(92,5)
OKS kullanımıyla başlama öyküsü	Evet	2(5,0)
	Hayır	38(95,0)
Ortalama başlangıç yaşı	32,59±5,77	
Ortalama hastalık süresi	4,37±3,25	
MASİ değeri	5,59±2,63	
MYKÖ puanı	26,39±6,81	

4.3. Hasta ve Kontrol Grubu Serum Bilirubin ve GGT Düzeyleri

Melazma hastalarında ortalama serum direkt bilirubin düzeyi $0,15 \pm 0,07$ ng/ml iken, kontrol grubunda $0,18 \pm 0,08$ ng/ml olup, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0,05$). Melazma hastalarında ortalama serum indirekt bilirubin düzeyi $0,22 \pm 0,13$ ng/ml iken, kontrol grubunda $0,31 \pm 0,19$ ng/ml olup, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0,021$). Melazma hastalarında ortalama serum total bilirubin düzeyi $0,37 \pm 0,19$ ng/ml iken, kontrol grubunda $0,49 \pm 0,27$ ng/ml olup, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0,025$). Melazma hastalarında ortalama serum GGT düzeyi $12,71 \pm 6,05$ U/L iken, kontrol grubunda $15,37 \pm 6,83$ U/L olup, 2 değerın kıyaslanması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,066$) (Tablo 7.).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu serum bilirubin ve GGT düzeyleri

	Hasta (Ort±ss)	Kontrol (Ort±ss)	<i>p</i>
Serum Direkt Bilirubin (ng/ml)	0,15±0,07	0,18±0,08	0,05
Serum İndirekt Bilirubin (ng/ml)	0,22±0,13	0,31±0,19	0,021
Serum Total Bilirubin (ng/ml)	0,37±0,19	0,49±0,27	0,025
Serum GGT (U/L)	12,71±6,05	15,37±6,83	0,066

4.4. Serum Bilirubin Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Hasta grubunda serum DBİL, İBİL ve TBİL düzeyi ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, ortalama hastalık süresi ve MASİ arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda serum DBİL, İBİL ve TBİL düzeyi ile cinsiyet, Fitzpatrick cilt tipi, ailede melazma öyküsü varlığı, sigara içme durumu, gebelikle ilişkilendirilme durumu, HRT kullanımı ile başlama öyküsü ve OKS kullanımı ile başlama öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serum DBİL, İBİL ve TBİL düzeyi melazma alt tiplerinde benzerdi (sırasıyla $p=0,226$, $p=0,604$ ve $p=0,496$) (Tablo 8.).

Serum DBİL, İBİL ve TBİL düzeyi melazma yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında benzer düzeydeydi (sırasıyla $p=0,506$, $p=0,599$ ve $p=558$) (Tablo 9.).

Tablo 8. Melazma alt tiplerinde bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	Melazma Tipi		P
	Epidermal (n=29)	Dermal+Mikst (n=12)	
Direkt Bilirubin	0,14±0,06	0,17±0,08	0,226
İndirekt Bilirubin	0,21±0,11	0,24±0,19	0,604
Total Bilirubin	0,35±0,16	0,41±0,27	0,496

Tablo 9. Melazma yerleşim yerine göre bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	Yerleşim Yeri		P
	Sentrofasiyal (n=27)	Malar+Mandibuler (n=14)	
Direkt Bilirubin	0,14±0,07	0,16±0,07	0,506
İndirekt Bilirubin	0,21±0,14	0,24±0,13	0,599
Total Bilirubin	0,36±0,20	0,39±0,19	0,558

5. TARTIŞMA

Melazma; epidermis ve dermiste aşırı miktarda melanin biriktiren hiperfonksiyonel melanositlerden kaynaklanan yaygın, kronik ve tekrarlayan bir hiperpigmentasyon bozukluğudur(63).

Melazmanın cinsiyete göre görülme sıklığı iyi belgelenmemiş olmakla ve etnik kökene göre değişebilmekle birlikte; kadın/erkek oranı yapılan çalışmalara göre 9/1 olarak belirtilmektedir(21). Bunun yanında muhtemel kozmetik kaygı nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuruların çoğunluğunu kadınlar oluşturur. Hexsel ve arkadaşları tarafından melazma tanılı 953 Brezilyalı hastada yapılan çok merkezli çalışmada hastaların %97,5'i kadın, %2,5'i erkek; Hindistan'dan Yalamanchili ve arkadaşları tarafından yapılan kliniko-epidemiolojik çalışmada 140 melazmalı hastanın %67,9'u kadın, %32,1'i erkek iken; Sarkar ve arkadaşları tarafından Hintli erkeklerdeki etiyolojik ve histolojik çalışma sonuçlarında ise erkeklerin vakaların %20,5-25,8'ini oluşturduğu bildirilmiştir(24, 27, 171, 172). Bizim çalışmamızda Hexsel ve arkadaşlarının çalışma sonucuna benzer şekilde 41 melazma hastasının %97,6'sı kadın, %2,4'ü erkekti.

Melazma ile ilgili yapılan çalışmalarda ortalama yaş Amerika'da 39,7 ve Güney Brezilya'da 41,1 saptanmış olup MYKÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında (MYKÖ-TR) ise 31,8 olarak saptanmıştır(54, 170, 173). Bizim çalışmamızda hastaların yaş aralığı 21-58 ve yaş ortalaması Amerika'da yapılan çalışmaya yakın bir değer olan 36,95 olarak saptandı.

Yapılan farklı çalışmalarda ortalama hastalık başlangıç yaşı $41,4 \pm 7,2$ ve $27,5 \pm 7,8$ olarak saptanmış iken çalışmamızda $32,59 \pm 5,77$ saptandı(16, 54).

Güney Brezilya'da yapılan bir çalışmada ortalama hastalık süresi 6 yıl ve MYKÖ-İspanya çalışmasında 7,3 yıl olarak saptanmıştır(54, 174). Bizim çalışmamızda ortalama hastalık süresi 4,37 yıl olarak saptandı.

Çalışmalarda, Fitzpatrick cilt tipi ile melazma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Melazma her deri tipinde görülebilmesinin yanında, daha sık olarak Fitzpatrick cilt tipi III ve IV olanlarda görülen bir hastalıktır. Tunus'ta sadece

kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %14 deri tipi III, %45 deri tipi IV, %40 deri tipi V olduğu belirtilmiştir(26). Cestari ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise %7 deri tipi II, %23,7 deri tipi III, %42,7 deri tipi IV ve %22,7 deri tipi V gözlemlendiği belirtilmiştir(175). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde deri tipi III (%48,8) ve IV (%41,4) daha sık olarak saptandı.

Melazmalı hastalar yapılan çalışmalarda yerleşim tipi açısından değerlendirilmiştir. İran'da 400 gebe melazma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %65,9'unda malar, %33,8'inde ise sentrofasiyal yerleşim saptanmıştır(33). Kang ve arkadaşları tarafından 56 Koreli kadın hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %52'sinde sentrofasiyal, %48'inde malar yerleşim saptanmıştır(176). Guinot ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise hastaların %76'sında sentrofasiyal, %23'ünde malar ve %1'inde mandibuler yerleşim saptanmıştır(26). Bizim çalışmamızda da en sık görülen yerleşim tipi %65,9 oranında (27 hasta) sentrofasiyal yerleşim tipi idi. İkinci sıklıkta %29,3 oranında (12 hasta) malar yerleşim bulunmaktaydı. İzole mandibuler yerleşim ise %4,8 oranında (2 hasta) idi.

Literatürde wood ışığı muayene bulgularına göre baskın melazma tipi konusunda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Achar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %54,4'ünde dermal, %21,4'ünde epidermal ve %24'ünde mikst tipte melazma izlenirken, Yalamanchili ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %69,3'ünde dermal, %17,9'unda epidermal ve %12,9'unda mikst tipte melazma saptanmıştır(19, 171). Bizim çalışmamızda ise önceki birçok yayını destekler şekilde en sık (%70,7) epidermal tipte melazma saptandı(56, 177).

Melazmalı hastalarda, popülasyonlara göre değişkenlik göstermekle birlikte, %10-70 oranında aile öyküsü bulunmaktadır(26). Brezilya'da yapılan 2 farklı çalışmada; Freitag ve arkadaşları bu oranı %53,6 bulurken, Tamega ve arkadaşları ise %47,6 olarak saptamıştır(16, 54). Bizim çalışmamızda hastaların %24,4 ünde (10 hasta) ailede melazma öyküsü pozitif saptandı.

Gebelik ile melazma arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Freitag ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 84 hastanın 75'inde gebelik öyküsü olduğu ve bunların 41'inde (%54,7) lezyonların gebelikte başladığı veya kötüleştiği bildirilmiştir(54). Hexsel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %24,2'sinde gebelik esas tetikleyici faktör olarak saptanmıştır(27). Ortonne ve arkadaşları tarafından 11 merkezde 324 kadın hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastaların %42'sinde gebelik sonrası başladığı, %75'inde gebelik öyküsü olduğu ve bunların %26'sında şikayetlerin gebelik esnasında başladığı belirtilmiştir(18). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaların sonucuna benzer şekilde hastaların %47,5'i (19 hasta) şikayetlerinin gebelikte başladığını veya kötüleştiğini bildirmiştir.

Freitag ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %32,1'i 8 yıl ve altı, %51,2'si 9-11 yıl, %16,7'i 11 yıldan uzun süre eğitim görmüştür(54). Doğramacı ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %12,3 hiç eğitim almamış, %60,5'i ilkokul, %19,3'ü ortaokul ve %7,9'u üniversite mezunu olarak saptanmıştır(173). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun %2,4'ü eğitim almamış, %26,8'i ilkokul, %22'si ortaokul, %22'si lise, %26,8'i üniversite mezunu idi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,022$). Bu çalışmada ve diğer çalışmalarda eğitim düzeyi düşük olan hasta grubunda melazma sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

Sarkar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %64'ü işsiz ve %36'sı iş sahibi iken, Dominguez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %66,7'si işsiz ve %32,3'ü iş sahibi idi(174, 178). Bu çalışmada da benzer şekilde hastaların %70,7'si ev hanımı-çalışmayan-öğrenci ve %29,3'ü çalışan grubunda idi ve hasta grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,022$).

Freitag ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %70,2'si evli, %10,7'si bekar ve %19,1'i boşanmış / dul olarak bildirilmiştir(54). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların %80,5'i evli, %7,3'ü bekar ve %12,2'si boşanmış / dul olarak saptandı.

Melazma ile ilgili yapılan birçok çalışmada, MASİ skoru ortalaması 10 – 13 arasında değişmekle birlikte Tunus’da yapılan çalışmada bu skor ortalama $10,1 \pm 6,2$ ve Güney Brezilya’da yapılan çalışmada $10,6 \pm 6,6$ olarak bildirilmiş, Cestari ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise $13,3 \pm 6,7$ olarak saptanmıştır(26, 54, 175). Bizim çalışmamızda ise MASİ skoru ortalaması $5,59 \pm 2,63$ olup diğer çalışmalara göre kısmen daha düşük saptandı.

MYKÖ ile ilgili farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda MYKÖ ortalama skoru 37,5, 36, 43 ve 20,9 olarak saptanmıştır(54, 170, 174, 179). Türkiye’de yapılan MYKÖ geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında ise skor 30 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Fransa’da yapılan çalışmaya benzer şekilde MYKÖ ortalaması 26,39 olarak saptandı. Buna göre kesin bir genelleme yapılamazsa da, ülkemizdeki hastaların melazmaları nedeniyle yaşam kalitelerinin orta düzeyde etkilendiği söylenebilir.

Melazmanın oluşum mekanizması net olmamakla birlikte genetik predispozisyon, UV maruziyeti, gebelik, OKS kullanımı, HRT kullanımı, tiroid hastalıkları, kozmetikler ve ilaçlar gibi faktörler öne sürülmektedir(3, 24). Bunlara ek olarak, oksidatif stresin de melazma patogenezinde önemli bir etken olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur(158-161). Oksidatif stres; ROT’daki artış ve savunma sistemlerindeki yetersizlik sonucunda vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest radikaller; önemli hücresel moleküllerle (lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler gibi) reaksiyona girerek bunların yapısını bozar. Bunun sonucunda doku hasarı ve hücre ölümü meydana gelir(180). Seçkin ve arkadaşlarının çalışmasında melazma hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında artan MDA, NO seviyeleri ve süperoksitin yüksek enzimatik aktivitesi ile SOD ve GSH-Px artan enzimatik aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(158). Choubey ve arkadaşları da çalışmasında melazma hastalarında serum MDA, NO, SOD ve GSH-Px düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir(159). Başka bir çalışmada ise melazma lezyonlarının deri biyopsi örneklerinde keratinositlerde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve Akt fosforilasyonunun daha yüksek ekspresyonu saptanmıştır(160).

Bunun yanında çalışmalarda NO gibi ROT'ların PİH patogenezinde yer aldığı da gösterilmiştir(161).

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen veya kısmen azaltan antioksidan sistem mekanizmaları bulunmaktadır. Bilirubin de fizyolojik yollarla oluşan güçlü bir enzimatik olmayan endojen antioksidan moleküldür. Baranano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; hücre kültüründe bilirubin seviyesinin RNA interfaz ile azaltılması sonucu gerçekleşen ROT artışı nedeniyle doku hasarının güçlendiği bildirilmiştir(165). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bilirubin enjekte edilen ratlarda indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) düzeylerinin baskılandığı saptanmış olup böylece ratlarda, NO düzeylerinin gerileyerek oksidatif strese bağlı doku hasarının azaldığı bildirilmiştir(181). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda serumda düşük bilirubin düzeyleri; artmış karotid intima media kalınlığı, metabolik sendrom, periferik arter hastalığı, hipertrigliseridemi, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus gibi durumlarla da ilişkilendirilmektedir(7, 182-184).

Literatürde dermatolojik hastalıklar ile serum bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Bilirubinin; metabolizmada antioksidan sistemdeki önemini vurgulayan çalışmalar arttıkça, son yıllarda dermatolojik hastalıklarla olan ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla, patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı psoriasis vulgaris üzerine yoğunlaşmıştır. Balta ve arkadaşları, klinik ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 60 psoriasis vulgaris hastası ile 55 sağlıklı kontrol grubu arasında serum bilirubin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Psoriasis vulgaris hastalarında kontrol grubuna kıyasla; daha düşük İBİL, DBİL ve TBİL seviyesi olduğu saptanmış olup sadece DBİL seviyesinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun yanında TBİL ve İBİL seviyesi yüksek değerlerde olan kişi sayısı hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur(166). Çin'de Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, 214 psoriasis vulgaris hastası ile 165 sağlıklı kontrol grubunun serum bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan psoriasis vulgaris hastalarında ortalama serum TBİL seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Ek olarak serum bilirubin düzeyleri arttıkça PASI (Psoriasis Area and Severity Index) değerinin anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir(185). Ülkemizde Karaaslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 87 rozase hastası ile 84 sağlıklı kontrol grubunun serum bilirubin düzeyleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda serum DBİL, İBİL ve TBİL seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Rozase klinik alt tipleri ve şiddet grupları arasında ise serum DBİL, İBİL ve TBİL seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(186).

Literatürde melazma ile serum bilirubin seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Bu çalışmada melazma hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum bilirubin seviyeleri karşılaştırıldı. Ek olarak melazma grubunda klinik alt tipler, yerleşim yeri ve hastalık şiddeti ile serum bilirubin seviyeleri arasındaki ilişki de incelendi. Serum DBİL, İBİL ve TBİL düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük seviyelerde bulundu. Bu bulgular, literatürde oksidatif stresle giden hastalıklarda hasta ile kontrol grupları arasında bilirubin düzeylerini karşılaştıran diğer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu idi.

Bu çalışma melazmada oksidatif stresin önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir. Melazma klinik alt tiplerine ve yerleşim yerlerine göre yapılan karşılaştırmada ise alt tipler arasında ve yerleşim yerleri arasında serum bilirubin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. MASİ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Klinik alt tipler ve hastalık şiddeti ile serum bilirubin düzeyleri arasında anlamlı ilişki çıkmaması hasta sayısının kısıtlılığına bağlı olabilir. Melazma ile bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen daha geniş katılımlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

GGT, glutatyonun (GSH) hücre dışı katabolizmasına katkı sağlayan bir hücre yüzeyi proteini olup; son çalışmalarda antioksidan özelliklerle ilişkili olan GSH'nin, GGT ile katalize edilen hücre dışı metabolizmasının demir varlığında serbest radikallerin üretimine yol açtığı gösterilmiştir(9, 10). Epidemiyolojik çalışmalarda GGT'nin kronik böbrek hastalığı ve albüminüri, obezite, karaciğer hastalıkları,

metabolik sendrom, prehipertansiyon ve insülin direnci için güçlü bir prediktör faktör olduğu belirtilmiştir(169). Lozovoy ve arkadaşlarının çalışmasında otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritamosuz hastalarında, Rambabu ve arkadaşlarının çalışmasında ise romatoid artrit hastalarında oksidatif sistemin belirteci olan serum GGT düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir(11, 12).

Literatürde melazma ve başka bir dermatolojik hastalık ile serum GGT seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun serum GGT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum serum GGT düzeylerinin bel çevresi, VKİ, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperürisemi ve genetik faktörler gibi birçok değişkenden etkilenmesi ve ek olarak çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığına bağlı olabilir(167).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü nispeten küçük olduğu için, serum bilirubin ve GGT düzeyinin özellikle hastalık aktivitesi ve şiddeti olmak üzere melazma ile ilişkisinin değerlendirildiği daha geniş kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması yararlı olabilir. Ayrıca çalışma bir ildeki üçüncü basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalarla yapıldığı için sonuçlar genellenemeyebilir.

6. SONUÇ

Etiyopatogenezinde oksidatif stres de dahil birçok mekanizmanın suçlandığı melazmanın patogenezinin aydınlatılması; hastalığın ortaya çıkışı ve progresyonunun önlenmesi ile tedavisinde yarar sağlayabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma melazmalı hastalarda serum bilirubin ve GGT düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Serum direkt, indirekt ve total bilirubin düzeyleri melazma hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı düşük saptanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum GGT düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum serum GGT düzeylerinin bel çevresi, VKİ, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperürisemi ve genetik faktörler gibi birçok değişkenden etkilenmesi ve ek olarak çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığına bağlı olabilir. Bu açıdan daha çok değişkenin incelendiği araştırmalar planlanabilir.

Bu çalışmanın sonuçları; serumda azalmış bilirubin seviyelerinin ve buna eşlik eden antioksidan kapasitede azalmanın, melazma gelişiminde rol alabileceğini düşündürmekte ve melazmada antioksidan tedavi rejimlerinin önemini vurgulamaktadır. Oksidatif stresin neden olduğu pek çok kronik hastalığın melazma ile birlikteliğinin araştırılması gerektiği görüşünü de desteklemektedir. Böylece oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların ortak patogenezinin daha iyi anlaşılması mümkün olacaktır.

Bunun yanında; her iki molekülün hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişki ve korelasyonunun gösterilememesi hastalık etiyopatogenezinde daha baskın rol oynayan olası moleküllerin varlığını düşündürmektedir. Melazma etiyopatogenezine yönelik yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla bu konunun aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, Verma S, Hassan I, Bhat Y, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *International journal of dermatology*. 2019;58(11):1305-10.
2. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2004;8(2):97-102.
3. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. [Physiopathology of melasma]. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2009;84(6):623-35.
4. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science (New York, NY)*. 1987;235(4792):1043-6.
5. Lee MJ, Jung CH, Kang YM, Hwang JY, Jang JE, Leem J, et al. Serum bilirubin as a predictor of incident metabolic syndrome: a 4-year retrospective longitudinal study of 6205 initially healthy Korean men. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(4):305-9.
6. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clinical chemistry*. 2000;46(11):1723-7.
7. Zheng J, Wu Y, Li Z, Wang H, Xiao W, Shi Y, et al. Low Serum Total Bilirubin Concentration was Associated with Increased High Sensitive C Reactive Protein Level in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus Subjects. *Clinical laboratory*. 2016;62(5):901-7.
8. Schieffer KM, Bruffy SM, Rauscher R, Koltun WA, Yochum GS. Reduced total serum bilirubin levels are associated with ulcerative colitis. 2017;12(6):e0179267.
9. Grundy SM. Gamma-glutamyl transferase: another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(1):4-7.

10. Aberkane H, Stoltz JF, Galteau MM, Wellman M. Erythrocytes as targets for gamma-glutamyltranspeptidase initiated pro-oxidant reaction. *European journal of haematology*. 2002;68(5):262-71.
11. Lozovoy MA, Simão AN, Oliveira SR, Iryioda TM, Panis C, Cecchini R, et al. Relationship between iron metabolism, oxidative stress, and insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2013;42(4):303-10.
12. Rambabu K, Ansari AA, Shaafie IA, Chelvam AP, Ziu MM. Gamma-glutamyl transpeptidase in synovial fluid, serum, and urine of patients with rheumatoid arthritis. *Biochemical medicine and metabolic biology*. 1990;43(3):183-92.
13. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(4):689-97.
14. Young Kang H, Ortonne JP. Melasma update. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2009;100 Suppl 2:110-3.
15. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC, Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981;4(6):698-710.
16. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(2):151-6.
17. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *Journal of cosmetic dermatology*. 2007;6(3):195-202.
18. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(11):1254-62.
19. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian journal of dermatology*. 2011;56(4):380-2.

20. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, Rincón ET, Caetano R, Haley RW, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Archives of dermatology*. 2007;143(3):424-5.
21. Khanna N, Rasool S. Facial melanoses: Indian perspective. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2011;77(5):552-63; quiz 64.
22. Sanchez MR. Cutaneous diseases in Latinos. *Dermatologic clinics*. 2003;21(4):689-97.
23. Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. Melasma in Men: A Review of Clinical, Etiological, and Management Issues. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2018;11(2):53-9.
24. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(7):768-72.
25. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(11):1312-6.
26. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(9):1060-9.
27. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *International journal of dermatology*. 2014;53(4):440-4.
28. Albares Tendero MP, Belinchón Romero I, Ramos Rincón JM, Sánchez Payá J, Costa AL, Pérez Crespo M, et al. Dermatoses in Latin American immigrants seen in a tertiary hospital. *European journal of dermatology : EJD*. 2009;19(2):157-62.
29. Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: insights and perspectives. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2010;18(2):124-9.
30. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *The British journal of dermatology*. 2002;146(1):165-7.

31. KrupaShankar DS, Somani VK, Kohli M, Sharad J, Ganjoo A, Kandhari S, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatology and therapy*. 2014;4(1):71-81.
32. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Archives of dermatology*. 1995;131(12):1453-7.
33. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *International journal of dermatology*. 2006;45(3):285-8.
34. Costin GE, Birlea SA. What is the mechanism for melasma that so commonly accompanies human pregnancy? *IUBMB life*. 2006;58(1):55-7.
35. Hexsel D, Rodrigues TC, Dal'Forno T, Zechmeister-Prado D, Lima MM. Melasma and pregnancy in southern Brazil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(3):367-8.
36. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore medical journal*. 1999;40(7):455-8.
37. Vázquez M, Maldonado H, Benmamán C, Sánchez JL. Melasma in men. A clinical and histologic study. *International journal of dermatology*. 1988;27(1):25-7.
38. Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, Vandesompele J, Goossens K, Peelman LJ, et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigimentary process. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(1):201-9.
39. D'Elia MP, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LD, Dos Santos SE, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC medical genetics*. 2017;18(1):17.
40. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(12):1533-7.
41. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. 2019;18(2):458-63.
42. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;61(1):28-31.

43. Pérez M, Sánchez JL, Aguiló F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *The Journal of investigative dermatology*. 1983;81(6):543-5.
44. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tuckar N, Herman R, et al. Chloasma--the mask of pregnancy. *Collegium antropologicum*. 2008;32 Suppl 2:139-41.
45. S Ö, M Ö. Gebelikte Melazma. *Turkderm*. 2006;40:98-100.
46. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian journal of dermatology*. 2009;54(4):303-9.
47. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, King LE, Jr., Ellis DL. Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Experimental dermatology*. 2006;15(12):971-80.
48. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. The histopathological characteristics of male melasma: comparison with female melasma and lentigo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(4):642-9.
49. Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, Bernd A, Kaufmann R. Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR--regulation by steroid hormones. *The Journal of investigative dermatology*. 1998;110(4):364-7.
50. Wiedemann C, Nägele U, Schramm G, Berking C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception*. 2009;80(3):292-8.
51. Çakmak SK, Özcan N, Kılıç A, Koparal S, Artüz F, Çakmak A, et al. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2015;32(5):327-30.
52. Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(8):628-38.
53. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. 2019;58(11):1231-8.
54. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(6):655-62.

55. Nakazawa K, Sahuc F, Damour O, Collombel C, Nakazawa H. Regulatory effects of heat on normal human melanocyte growth and melanogenesis: comparative study with UVB. *The Journal of investigative dermatology*. 1998;110(6):972-7.
56. Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses. *Dermatologic clinics*. 2007;25(3):321-6, viii.
57. Silpa-Archa N, Kohli I, Al-Jamal M, Hamzavi I. Automated Melasma Area and Severity Index scoring. *The British journal of dermatology*. 2015;172(6):1476.
58. Abou-Taleb DA, Ibrahim AK, Youssef EM, Moubasher AE. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2017;43(2):210-7.
59. Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and Post Inflammatory Hyperpigmentation: Management Update and Expert Opinion. *Skin therapy letter*. 2016;21(1):1-7.
60. Li Y, Liu J, Sun QN. Characteristic dermoscopic features of melasma. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2015;37(2):226-9.
61. Asawanonda P, Taylor CR. Wood's light in dermatology. *International journal of dermatology*. 1999;38(11):801-7.
62. Liu H, Lin Y, Nie X, Chen S, Chen X, Shi B, et al. Histological classification of melasma with reflectance confocal microscopy: a pilot study in Chinese patients. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2011;17(4):398-403.
63. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *The American Journal of dermatopathology*. 2005;27(2):96-101.
64. Sarvjot V, Sharma S, Mishra S, Singh A. Melasma: a clinicopathological study of 43 cases. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2009;52(3):357-9.

65. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(5):359-76.
66. Kang HY, Bahadoran P. Application of in vivo reflectance confocal microscopy in melasma classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):157; author reply -8.
67. Costa MC, Eljaiek HV, Abraham LS, Azulay-Abulafia L, Ardigo M. In vivo reflectance confocal microscopy in a typical case of melasma. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(5):782-4.
68. Sonthalia S, Jha AK, Langar S. Dermoscopy of Melasma. *Indian dermatology online journal*. 2017;8(6):525-6.
69. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019;18(4):1066-73.
70. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seit   S, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(6):738-42.
71. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(6):1048-65.
72. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(7):760-72.
73. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(4):699-714.
74. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *International journal of dermatology*. 2017;56(9):902-8.
75. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *The Australasian journal of dermatology*. 2015;56(3):151-63.

76. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Prota G. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochimica et biophysica acta*. 1991;1073(1):85-90.
77. Amer M, Metwalli M. Topical hydroquinone in the treatment of some hyperpigmentary disorders. *International journal of dermatology*. 1998;37(6):449-50.
78. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic therapy*. 2007;20(5):308-13.
79. Eshghi G, Khezrian L, Esna Ashari F. Comparison between Intralesional Triamcinolone and Kligman's Formula in Treatment of Melasma. *Acta medica Iranica*. 2016;54(1):67-71.
80. Pekmezci E. A novel triple combination in treatment of melasma: Significant outcome with far less actives. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019;18(6):1700-4.
81. Ahmad Nasrollahi S, Sabet Nematzadeh M, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, 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. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2019;12:437-44.
82. Kwon HH, Ohn J, Suh DH, Park HY, Choi SC, Jung JY, 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. *The Journal of dermatological treatment*. 2017;28(2):155-9.
83. Jeong SY, Shin JB, Yeo UC, Kim WS, Kim IH. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2010;36(6):909-18.
84. Ribas J, Schettini AP, Cavalcante Mde S. Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2010;85(5):699-703.
85. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin therapy letter*. 2006;11(9):1-6.
86. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatologic therapy*. 2006;19(5):280-8.

87. Kang HY, Valerio L, Bahadoran P, Ortonne JP. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(4):251-60.
88. Thomas JR, 3rd, Doyle JA. The therapeutic uses of topical vitamin A acid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981;4(5):505-13.
89. Grichnik JM, Burch JA, Burchette J, Shea CR. The SCF/KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *The Journal of investigative dermatology*. 1998;111(2):233-8.
90. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Archives of dermatology*. 1994;130(6):727-33.
91. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *The Journal of dermatology*. 2002;29(8):539-40.
92. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(6):1033-41.
93. Faghihi G, Taheri A, Shahmoradi Z, Nilforoushzadeh MA. Solution of Azelaic Acid (20%), Resorcinol (10%) and Phytic Acid (6%) Versus Glycolic Acid (50%) Peeling Agent in the Treatment of Female Patients with Facial Melasma. *Advanced biomedical research*. 2017;6:9.
94. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *International journal of dermatology*. 1991;30(12):893-5.
95. N L, F A, E G, N A, F B. Melazma tedavisinde %20 Azeleik Asit ile %4 Hidrokinonun Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji*. 1995;5:121-4.
96. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic Acid vis-a-vis its Combinations with Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Melasma: A Randomized, Single Blind, Comparative Study of Efficacy and Safety. *Indian journal of dermatology*. 2013;58(4):281-5.
97. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1999;25(4):282-4.

98. C A, DD B. Melazma Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2011;4(2):27-33.
99. Sinha A, Kar S, Yadav N, Madke B. Prevalence of Topical Steroid Misuse Among Rural Masses. *Indian journal of dermatology*. 2016;61(1):119.
100. Huh SY, Shin JW, Na JI, Huh CH, Youn SW, Park KC. The Efficacy and Safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% Cream for the Treatment of Melasma: A Randomized Controlled Split-face Trial. *Annals of dermatology*. 2010;22(1):21-5.
101. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2007;156(5):997-1004.
102. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2012;78(4):417-28.
103. Iraj F, Nasimi M. Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: A split face comparative trial. 2019.
104. Ustuner P, Balevi A, Ozdemir M. 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. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2017;19(7):383-90.
105. Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivçak B, Ozer O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *The Journal of dermatology*. 2008;35(9):570-4.
106. Chawla S, deLong MA, Visscher MO, Wickett RR, Manga P, Boissy RE. Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyArbutin and its second-generation derivatives. *The British journal of dermatology*. 2008;159(6):1267-74.
107. Hamed SH, Sriwiriyanont P, deLong MA, Visscher MO, Wickett RR, Boissy RE. Comparative efficacy and safety of deoxyarbutin, a new tyrosinase-inhibiting agent. *Journal of cosmetic science*. 2006;57(4):291-308.
108. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Experimental dermatology*. 2005;14(8):601-8.

109. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatology research and practice*. 2011;2011:379173.
110. Tirado-Sánchez A, Santamaría-Román A, Ponce-Olivera RM. Efficacy of dioic acid compared with hydroquinone in the treatment of melasma. *International journal of dermatology*. 2009;48(8):893-5.
111. Newton RA, Cook AL, Roberts DW, Leonard JH, Sturm RA. Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(9):2216-27.
112. Wang X, Zhang Y. Resveratrol alleviates LPS-induced injury in human keratinocyte cell line HaCaT by up-regulation of miR-17. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;501(1):106-12.
113. Pazyar N, Yaghoobi R, Zeynalie M, Vala S. Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2019;12:115-22.
114. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(8):1035-9.
115. Sharma R, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, Shiny TN. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clinical and experimental dermatology*. 2017;42(7):728-34.
116. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *The Journal of dermatological treatment*. 2013;24(4):292-6.
117. Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial.

Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2013;39(3 Pt 1):435-42.

118. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(2):385-92.

119. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *International journal of women's health*. 2012;4:413-21.

120. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(7):776-81.

121. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. *Dermatologic clinics*. 2007;25(3):353-62, ix.

122. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *International journal of dermatology*. 2009;48(8):896-901.

123. Podda M, Zollner TM, Grundmann-Kollmann M, Thiele JJ, Packer L, Kaufmann R. Activity of alpha-lipoic acid in the protection against oxidative stress in skin. *Current problems in dermatology*. 2001;29:43-51.

124. Kubota Y, Musashi M, Nagasawa T, Shimura N, Igarashi R, Yamaguchi Y. Novel nanocapsule of α -lipoic acid reveals pigmentation improvement: α -Lipoic acid stimulates the proliferation and differentiation of keratinocyte in murine skin by topical application. *Experimental dermatology*. 2019;28 Suppl 1:55-63.

125. Altaei T. The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC dermatology*. 2012;12:18.

126. Nofal A, Ibrahim AM, Nofal E. Topical silymarin versus hydroquinone in the treatment of melasma: A comparative study. 2019;18(1):263-70.

127. Choo SJ, Ryoo IJ, Kim YH, Xu GH, Kim WG, Kim KH, et al. Silymarin inhibits melanin synthesis in melanocyte cells. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2009;61(5):663-7.

128. Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. *The Journal of dermatological treatment*. 2018;29(2):182-9.
129. Atallah C, Charcosset C, Greige-Gerges H. Challenges for cysteamine stabilization, quantification, and biological effects improvement. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2020;10(6):499-516.
130. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International journal of women's dermatology*. 2019;5(1):30-6.
131. Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. *International journal of dermatology*. 2016;55(2):153-7.
132. Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clinics in dermatology*. 2008;26(2):209-18.
133. Erbil H, Sezer E, Taştan B, Arca E, Kurumlu Z. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *The Journal of dermatology*. 2007;34(1):25-30.
134. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2005;31(2):149-54; discussion 54.
135. Berardesca E, Cameli N, Primavera G, Carrera M. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2006;32(4):526-31.
136. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1999;25(1):18-22.
137. Ahn HH, Kim IH. Whitening effect of salicylic acid peels in Asian patients. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2006;32(3):372-5; discussion 5.

138. Azzam OA, Leheta TM, Nagui NA, Shaarawy E, Hay RM, Hilal RF. Different therapeutic modalities for treatment of melasma. *Journal of cosmetic dermatology*. 2009;8(4):275-81.
139. Soliman MM, Ramadan SA, Bassiouny DA, Abdelmalek M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2007;6(2):89-94.
140. Puri N. Efficacy of Modified Jessner's Peel and 20% TCA Versus 20% TCA Peel Alone for the Treatment of Acne Scars. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2015;8(1):42-5.
141. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2012;38(7 Pt 1):971-84.
142. Khunger N. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2008;74 Suppl:S5-12.
143. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(2):313-24.
144. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *International journal of women's dermatology*. 2017;3(1):11-20.
145. Brazzini B, Hautmann G, Ghersetich I, Hercogova J, Lotti T. Laser tissue interaction in epidermal pigmented lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(5):388-91.
146. Kim JY, Choi M, Nam CH, Kim JS, Kim MH, Park BC, et al. Treatment of Melasma with the Photoacoustic Twin Pulse Mode of Low-Fluence 1,064 nm Q-Switched Nd:YAG Laser. *Annals of dermatology*. 2016;28(3):290-6.
147. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1999;25(6):494-7.

148. Manaloto RM, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al]. 1999;25(2):121-3.
149. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al]. 2004;30(9):1196-200.
150. Kauvar AN. Successful treatment of melasma using a combination of microdermabrasion and Q-switched Nd:YAG lasers. *Lasers in surgery and medicine*. 2012;44(2):117-24.
151. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatologic clinics*. 2007;25(3):337-42, viii.
152. Hofny ERM, Hussein MRA. Increased expression of TGF- β protein in the lesional skins of melasma patients following treatment with platelet-rich plasma. 2019;21(7-8):382-9.
153. Hofny ERM, Abdel-Motaleb AA, Ghazally A, Ahmed AM, Hussein MRA. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma. 2019;30(4):396-401.
154. Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs*. 1991;42(4):569-605.
155. Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD, Manikam R. Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *International journal of medical sciences*. 2015;12(5):387-96.
156. Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation - a review. *International journal of cosmetic science*. 2005;27(1):17-34.
157. Okayama Y. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Current drug targets Inflammation and allergy*. 2005;4(4):517-9.
158. Seçkin HY, Kalkan G, Baş Y, Akbaş A, Önder Y, Özyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2014;33(3):212-7.

159. Choubey V, Sarkar R, Garg V, Kaushik S, Ghunawat S, Sonthalia S. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. *International journal of dermatology*. 2017;56(9):939-43.
160. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *The Journal of dermatology*. 2009;36(1):10-6.
161. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2010;3(7):20-31.
162. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
163. Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Rizvi I. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(6):987-90.
164. Tomaro ML, Batlle AM. Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stress. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2002;34(3):216-20.
165. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(25):16093-8.
166. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Celik T, et al. Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis vulgaris. *American journal of clinical dermatology*. 2014;15(2):137-42.
167. Jiang S, Jiang D, Tao Y. Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Experimental and clinical cardiology*. 2013;18(1):53-6.
168. Franzini M, Bramanti E, Ottaviano V, Ghiri E, Scatena F, Barsacchi R, et al. A high performance gel filtration chromatography method for gamma-glutamyltransferase fraction analysis. *Analytical biochemistry*. 2008;374(1):1-6.

169. Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Disease markers*. 2015;2015:818570.
170. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *The British journal of dermatology*. 2003;149(3):572-7.
171. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. *Indian journal of dermatology*. 2015;60(5):519.
172. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2003;29(2):204.
173. Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R. Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: the MelasQoL-TR study. *The Journal of dermatological treatment*. 2009;20(2):95-9.
174. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(1):59-66.
175. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *The British journal of dermatology*. 2006;156 Suppl 1:13-20.
176. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *The British journal of dermatology*. 2002;146(2):228-37.
177. Ü T. Melazmada Etyopatogenez ve Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatoloji Özel Dergisi*. 2011;4(2):16-22.
178. Sarkar R, Garg S, Dominguez A, Balkrishnan R, Jain RK, Pandya AG. Development and validation of a Hindi language health-related quality of life

questionnaire for melasma in Indian patients. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2016;82(1):16-22.

179. Misery L, Schmitt AM, Boussetta S, Rahhali N, Taieb C. Melasma: measure of the impact on quality of life using the French version of MELASQOL after cross-cultural adaptation. Acta dermato-venereologica. 2010;90(3):331-2.

180. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. International journal of biomedical science : IJBS. 2008;4(2):89-96.

181. Wang WW, Smith DL, Zucker SD. Bilirubin inhibits iNOS expression and NO production in response to endotoxin in rats. Hepatology (Baltimore, Md). 2004;40(2):424-33.

182. Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, Tok D, Kirbas I, Ciftci O, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women. Atherosclerosis. 2006;184(2):431-7.

183. Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, Creager MA. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2008;28(1):166-72.

184. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. Frontiers in pharmacology. 2012;3:55.

185. Zhou ZX, Chen JK, Hong YY, Zhou R, Zhou DM, Sun LY, et al. Relationship Between the Serum Total Bilirubin and Inflammation in Patients With Psoriasis Vulgaris. Journal of clinical laboratory analysis. 2016;30(5):768-75.

186. E K. Rozase hastalarının klinik özellikleri ve hastalık şiddeti ile serum bilirubin seviyesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara. 2018.

EK 1. Etik Kurul İzin



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

18.04.2022

Sayı : 83116987 -
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 21.10.2021
Toplantı No : 2021/18
Proje No : 21-KAEK-215

Sayın, Doç.Dr. Havva YILDIZ SEÇKİN

Etik Kurulumuzun 21.10.2021 tarihli toplantısında görüşülen 21-KAEK-215 kayıt numaralı “**Melazmanın Antioksidan Belirteçler Serum Bilirubin ve GGT Düzeyleri ile İlişkisi**” başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
Başkan