**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN MELAZMA HASTALARINDA DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLER VE İKİNCİ PARMAĞIN DÖRDÜNCÜ PARMAĞA ORANININ (2D:4D) ARAŞTIRILMASI

**Dr. Büşra Zıplar**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2025**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN MELAZMA HASTALARINDA DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLER VE İKİNCİ PARMAĞIN DÖRDÜNCÜ PARMAĞA ORANININ (2D:4D) ARAŞTIRILMASI

**Dr. Büşra Zıplar**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2025**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık süresince bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren ve eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocam Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na,

Eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak çok şey öğrendiğim, tez sürecimde daima desteklerini hissettiğim, bizlere abilik ve ablalık yapan başta tez danışmanım Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz olmak üzere, Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz'a,

Yine eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez sürecimde desteklerini esirgemeyen, çalışmaktan gurur duyduğum Dr. Öğretim Üyesi Harbiye Dilek Canat ve Dr. Öğretim Üyesi Nazlı Caf'a,

Kendileriyle birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Derya Uçmak, Doç. Dr. Ezgi Aktaş, Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan, Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl, Uzm. Dr. Ozan Erdem, Uzm. Dr. Yusuf Kelleci, Uzm. Dr. Meryem Ayşit, Uzm. Dr. Esma İnan Yüksel, Uzm. Dr. Ceyda Çaytemel, Uzm. Dr. Armağan Kutlay, Uzm. Dr. Gizem Pınar Sun, Uzm. Dr. Gülşah Koçak, Uzm. Dr. Yunus Meydan, Uzm. Dr. Cem Hekimoğlu, Uzm. Dr. Görkem Adalı, Uzm. Dr. Hediye Eker'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, desteklerini ve arkadaşlıklarını bizden esirgemeyen büyüklerim Uzm. Dr. Meltem Hüdaverdi, Uzm. Dr. Baran Cayhan, Uzm. Dr. Sefa Yüksel ve Uzm. Dr. Ozan Yıldırım'a,

Tüm bu süreçte birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum canım meslektaşlarım Dr. Kamer Faruk Coşkun, Dr. Burak Ünlü, Dr. Osman Gökdeniz, Dr. Elif Çetinkaya, Dr. Anıl Temiz, Dr. Rumeysa Nur Algan, Dr. Yunus Kaplan, Dr. Dilay Baştuğ, Dr. Murat Doğan, Dr. Burak Yıldız, Dr. Ali Mert Gök ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Çalışma ortamımızı güzelleştiren Yusuf Uyman, Asya Yünkül, Tuğçe Gedik, Zeynep Portakal ve kliniğimizde çalışan diğer mesai arkadaşlarıma,

Beni her zaman prenses gibi hissettiren, her anımda destekleri ve kocaman sevgileriyle yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan, neşelerim bir tanecik annem ile babama,

Hiçbir isteğimi geri çevirmeyen biricik kardeşim Berke'ye,

Hem zorlu TUS süresince hem de uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ile yanımda olan Şafak Topcu'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Zıplar

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
İÇİNDEKİLER ..... iii
KISALTMALAR ..... vi
TABLO LİSTESİ ..... x
ŞEKİL LİSTESİ ..... xii
ÖZET ..... xiii
ABSTRACT ..... xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. MELAZMA ..... 3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe ..... 3
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 4
2.1.3. Patogenez ..... 5
2.1.3.1. Melanositlerin Aktivasyonu ve Disfonksiyonu ..... 6
2.1.3.2. Solar Elastoz ve Fotoyaşlanma ..... 6
2.1.3.3. Mast Hücre Disfonksiyonu ..... 7
2.1.3.4. Vaskülarizasyon ..... 8
2.1.3.5. Bazal Membran Hasarı ..... 9
2.1.3.6. Dermal İnflamasyon ..... 9
2.1.3.7. Hormonal Etki ..... 9
2.1.4. Etiyoloji ..... 11
2.1.4.1. Ultraviyole ve Görünür Işık ..... 11
2.1.4.2. Genetik ..... 11
2.1.4.3. Hormonal Faktörler ..... 11
2.1.4.4. Stres, Çevre ve Mikrobiyota ..... 13
2.1.4.5. İlaçlar ..... 13
2.1.5.Klinik Özellikler ve Sınıflandırılma ..... 14
2.1.6.Histopatoloji ..... 16
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı ..... 16
2.1.8. Melazma Şiddetinin Ölçümü ..... 19

2.1.9. Melazma ve Yaşam Kalitesi ..... 20
2.1.10. Korunma ..... 22
2.1.11. Tedavi ..... 23
2.1.11.1. Topikal Tedaviler ..... 25
2.1.11.2. Sistemik Tedaviler ..... 35
2.1.11.3. Kimyasal Peelingler ..... 37
2.1.11.4. Dermabrazyon ..... 40
2.1.11.5. Mikroiğneleme ve Mikroiğne Radyofrekans ..... 40
2.1.11.6. Lazer ve Işık Tedavileri ..... 40
2.2. PARMAK ORANI (2D:4D) ..... 43
2.2.1. Parmak Oranı Nedir? Nasıl Ölçülür? ..... 43
2.2.2. Parmak Oranını Etkileyen Faktörler ve Cinsiyet Hormonları Arasındaki İlişki ..... 44
2.2.3. Parmak Oranı Üzerine Yapılan Çalışmalar ..... 47
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 49
3.1. ETİK KURUL ..... 49
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ ..... 49
3.2.1. Araştırmanın Tipi ..... 49
3.2.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması ..... 49
3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması ..... 50
3.2.4. Ölçümler ..... 52
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... 53
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI ..... 53
4. BULGULAR ..... 54
4.1. MELAZMA HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN, ÖZGEÇMİŞ VERİLERİNİN VE GÜNEŞ KORUMA ALIŞKANLIKLARININ İNCELENMESİ, KONTROL GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI ..... 54
4.2. MELAZMA HASTALARININ TANIMLAYICI KLİNİK ÖZELLİKLERİ ..... 60
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNDA 2D:4D PARMAK ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI ..... 63

4.4. 2D:4D PARMAK ORANI İLE DEMOGRAFİK VERİLER, HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ VE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ ..... 67
4.5. HASTALIK ŞİDDETİ İLE DEMOGRAFİK VERİLER, HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ ..... 70
5. TARTIŞMA ..... 75
6. SONUÇ ..... 98
KAYNAKÇA ..... 103
EKLER ..... 118
EK-1: Eğitim Planlama Kurulu Kararı ..... 118
EK-2: Etik Kurul Kararı ..... 119
EK-3: Hasta Takip Formu ..... 120
ÖZGEÇMİŞ ..... 124

# KISALTMALAR

**α:** Alfa

**α-MSH:** Alfa-melanosit stimulan hormon

**β:** Beta

**2D:** Second digit

**4D:** Fourth digit

**2D:4D:** Digit ratio of second digit to fourth digit

**A:** Alan- Pigmentasyon alanı

**ACTH:** Adrenocorticotropic hormone

**AHA:** Alfa hidroksi asit

**AR:** Androjen reseptör

**BHA:** Beta hidroksi asit

**CAG:** Sitozin-adenin-guanin

**CAMP:** Cyclic adenosine monophosphate

**CGRP:** Calcitonin gene-related peptide

**CREB:** Cyclic AMP-response element binding protein

**D:** Dansite- Pigmentasyon yoğunluğu

**DAG:** Diaçilgliserol

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**DYKİ:** Dermatolojik yaşam kalite indeksi

**EPK:** Eğitim Planlama Kurulu

**ER α:** Estrogen receptor α

**ER β:** Estrogen receptor β

**FDA:** Food and Drug Administration

**FFA:** Frontal fibrozan alopesi

**FGF-2:** Fibroblast growth factor-2

**FMF:** Familial mediterranean fever, Ailesel Akdeniz Ateşi

**FSH:** Foliküler stimulan hormon

**GDF-15:** Growth differentiation factor-15

**GPER-1:** G protein-coupled estrogen receptor-1

**HEV:** High energy visible light

**HHA:** Hipotalamus hipofiz adrenal

**HNF-1A:** Hepatocyte nuclear factor-1 homeobox A

**HOX:** Homeobox

**HRT:** Hormon replasman tedavisi

**IPL:** Intense pulsed light

**KAH:** Konjenital adrenal hiperplazisi

**KTP:** Potassium titanyl phosphate

**L-DOPA:** L-3,4-dihydroxyphenylalanine

**LH:** Luteinize edici hormon

**MAP:** Magnesium ascorbyl phosphate

**MAŞİ:** Melazma alan ve şiddet indeksi

**MC1R:** Melanocortin 1 receptor

**MITF:** Microphthalmia associated transcription factor

**MMAŞİ:** Modifiye melazma alan ve şiddet indeksi

**MMP:** Matriksmetalloproteinaz

**MYKÖ:** Melazma yaşam kalitesi ölçeği

**NADH:** Nicotinamide adenine dinucleotide hydrid

**NADPH:** Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

**ND-YAG:** Neodymium doped-yttrium aluminium garne

**OKS**: Oral kontraseptif

**PAR-2:** Protease activated receptor-2

**PDL:** Pulsed dye laser

**PDZK1:** PDZ domain containing 1

**PH:** Potential of hydrogen

**PIH:** Postinflamatuar hiperpigmentasyon

**PKA:** Protein kinaz A

**PRP:** Platelet rich plasma

**SCF:** Stem cell factor

**SOD:** Superoksit dismutaz

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**TCA:** Trikloroasetik asit

**TGF β:** Transforming growth factor beta

**TRP-1:** Tyrosinase related protein-1

**TRP-2:** Tyrosinase related protein-1

**TSH:** Tiroit stimulan hormon

**TXA:** Tranexamic asid

**UVA:** Ultraviyole A

**UVB:** Ultraviyole B

**UVR:** Ultraviyole radyasyon

**VEGF:** Vascular endothelial growth factor

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**VL:** Visible light

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Melazma ayırıcı tanısındaki hastalıklar ..... 18
Tablo 2. mMAŞİ ölçeğinin değerlendirilmesi ..... 20
Tablo 3. MYKÖ ölçeği ..... 21
Tablo 4. Topikal melazma tedavisinde kullanılan ajanlar ve etki mekanizmaları ..... 25
Tablo 5. Topikal tedavi önerileri ..... 35
Tablo 6. Sistemik tedavi önerileri ..... 37
Tablo 7. Fitzpatrick deri tipi sınıflaması ..... 51
Tablo 8. Demografik ve özgeçmiş verilerinin gruplarda karşılaştırılması ..... 56
Tablo 9. Kadınların gebelik ve hormonal süreçlerinin gruplarda karşılaştırılması ..... 58
Tablo 10. Güneşten korunma alışkanlıklarının gruplarda karşılaştırılması ..... 59
Tablo 11. Fitzpatrick deri tipinin gruplarda karşılaştırılması ..... 60
Tablo 12. Melazma hastalarının hastalık tanımlayıcı özellikleri ..... 61
Tablo 13. Melazma hastalarının hastalık şiddeti ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ..... 63
Tablo 14. Melazma ve kontrol grubunda parmak uzunlukları ve oranlarının karşılaştırılması ..... 63
Tablo 15. Kadın ve erkek cinsiyette melazma ve hasta gruplarının parmak uzunlukları ve oranlarının karşılaştırılması ..... 65
Tablo 16. Gruplar içerisinde 2D:4D oranlarının demografik veriler ile karşılaştırılması ..... 67
Tablo 17. Gruplar içerisinde 2D:4D oranlarının hormonal süreçler ile karşılaştırılması ..... 68
Tablo 18. Hasta grubunda 2D:4D oranları ile tanımlayıcı özellikler arasındaki ilişki ..... 69
Tablo 19. Hasta grubunda 2D:4D oranları ile yaş, vücut kitle indeksi, hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki ..... 70
Tablo 20. Hastalık şiddeti ile demografik verilerin karşılaştırılması ..... 71
Tablo 21. Kadın melazma hastalarının hastalık şiddeti ile gebelik ve hormonal süreçlerinin karşılaştırılması ..... 72
Tablo 22. Hastalık şiddeti ile Fitzpatrick cilt tiplerinin karşılaştırılması ..... 72

Tablo 23. Hastalık şiddeti ile hastalık tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması ..... 73
Tablo 24. Hastalık şiddeti ile güneşten korunma alışkanlıklarının karşılaştırılması . 73
Tablo 25. Hastalık şiddeti ile yaş, hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve yaşam kalitesinin karşılaştırılması ..... 74

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Melazma patogenezinde etkili yolaklar ..... 10
Şekil 2. Fasiyal melazmanın klinik paternleri ..... 15
Şekil 3. Melazma dermoskopisi. ..... 17
Şekil 4. mMAŞİ ölçeğinde yüzün 4 bölgeye ayrılması ve bölgelerin kapladıkları alan yüzdeleri ..... 19
Şekil 5. Melazma tedavilerinde kullanılan bazı ajanlar ve etki mekanizmaları ..... 24
Şekil 6. Parmak ölçümünde referans noktalar ..... 44
Şekil 7. Mitutoyo marka 0.01 mm'ye duyarlı dijital kumpas ..... 52
Şekil 8. Dijital kumpas kullanılarak parmak uzunluklarının ölçümü ..... 52
Şekil 9. Sağ ve sol el 2. ve 4. parmak uzunluklarının gruplarda karşılaştırılması ..... 64
Şekil 10. Sağ ve sol el için 2. ve 4. parmak oranının gruplarda karşılaştırılması ..... 65

# ÖZET


## Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Melazma Hastalarında Demografik, Klinik Özellikler ve İkinci Parmağın Dördüncü Parmağa Oranının (2D:4D) Araştırılması

**Amaç:** Melazma, özellikle yüzde simetrik olarak yerleşen, kahverengi maküllerle karakterize edinsel ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde cinsiyet hormonlarının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada melazma tanısı almış bireylerin demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi; intrauterin dönemde maruz kalınan cinsiyet hormonlarının göstergesi olan ikinci parmağın dördüncü parmağa oranı (2D:4D) ile melazma arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, 2D:4D oranının melazma gelişimi açısından öngörücü bir parametre olup olamayacağı da değerlendirilmeye çalışılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya, dermatoloji polikliniğine başvurarak melazma tanısı alan 60 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri, özgeçmiş bilgileri ve güneşten korunma davranışları detaylı bir şekilde sorgulandı. Melazma hastalarının klinik özellikleri değerlendirilerek, lezyonların yerleşimini belirlemek amacıyla Wood ışığı muayenesi yapıldı. Katılımcıların sağ ve sol el ikinci ve dördüncü parmak uzunlukları 0.01 mm hassasiyetindeki dijital kumpas ile ölçülerek 2D:4D oranı her iki el için ayrı ayrı hesaplandı. Hastalık şiddeti modifiye Melazma Alan ve Şiddet İndeksi (mMAŞİ) ile; yaşam kaliteleri ise Melazma Yaşam Kalite Ölçeği (MYKÖ) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Melazma hastalarının sağ el için ortalama 2D:4D oranı 1,01±0,02, sol el için ise 1,02±0,03 olarak saptandı ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (her iki el için p=0,001). Kadınlarda, melazma hastalarının sağ ve sol el 2D:4D oranları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek iken (p=0,001); erkek hastalarda kontrollere göre anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Bununla birlikte, hastalık şiddeti ile demografik özellikler, klinik bulgular, yaşam kalitesi ve 2D:4D oranı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda elde edilen demografik ve klinik veriler literatür ile büyük ölçüde uyumludur. Çalışmamız literatürde melazma hastalarında 2D:4D oranının değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından özgün ve öncüdür. Melazmalı bireylerde saptanan yüksek 2D:4D oranları, intrauterin dönemde artmış östrojen maruziyetinin melazma patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda 2D:4D oranı, melazmanın erken tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli ve prospektif çalışmalar, bu ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Melazma, demografik özellikler, 2D:4D oranı, biyobelirteç, östrojen

# ABSTRACT


## Investigation of Demographic and Clinical Characteristics and the Second-to-Fourth Digit Ratio (2D:4D) in Melasma Patients Admitted to the Dermatology Outpatient Clinic

**Objective:** Melasma is an acquired, multifactorial disorder characterized by symmetrically distributed brown macules, particularly on the face. It is well established that sex hormones play a significant role in its pathogenesis. This study aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics of individuals diagnosed with melasma and to investigate the relationship between melasma and the second-to-fourth digit ratio (2D:4D), which serves as an indicator of prenatal exposure to sex hormones. In this context, the study also assessed whether the 2D:4D ratio could serve as a predictive parameter for the development of melasma.

**Materials and Methods:** The study included 60 patients diagnosed with melasma and 60 healthy controls matched for age and sex, all of whom were admitted to the dermatology outpatient clinic. demographic data, medical history, and sun protection behaviors of the participants were thoroughly assessed. The clinical characteristics of the melasma patients were evaluated, and Wood's lamp examination was used to determine the distribution of lesions. The lengths of the second and fourth digits of the right and left hands were measured using a digital caliper with 0.01 mm precision, and the 2D:4D ratio was calculated separately for each hand. Disease severity was assessed using the modified Melasma Area and Severity Index (mMASI), and quality of life was evaluated using the Melasma Quality of Life Scale (MELASQoL).

**Results:** The mean 2D:4D ratio in melasma patients was 1.01±0.02 for the right hand and 1.02±0.03 for the left hand, both significantly higher than those of the control group ($p=0.001$ for both hands). Among female patients, the 2D:4D ratios of both hands were significantly higher than those of female controls ($p=0.001$), whereas no statistically significant difference was observed among male patients compared to male controls ($p>0.05$). However, no significant correlations were found between

disease severity and demographic features, clinical findings, quality of life or the 2D:4D ratio.

**Conclusion:** The demographic and clinical data obtained in this study were largely consistent with the literature. To our knowledge, this study is the first in the literature to evaluate the 2D:4D ratio in melasma patients, making it both original and pioneering. The elevated 2D:4D ratios observed in melasma patients suggest that increased prenatal estrogen exposure may play a role in the pathogenesis of melasma. In this context, the 2D:4D ratio may be considered a potential biomarker for the early diagnosis of melasma. Future large-scale, prospective studies are needed to further elucidate this relationship.

**Keywords:** Melasma, demographic characteristics, 2D:4D ratio, biomarker, estrogen

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melazma; yetişkinlerde özellikle üreme çağındaki kadınlarda güneşe maruz kalan alanları etkileyen fokal bir hipermelanozdur(1). Fitzpatrick cilt tipi IV-VI olan, koyu tenli; Afrika, Asya, İspanyol asıllı kadınlarda daha sık görülmektedir(2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla üreme çağındaki kadınları etkilediği ve ergenlikten önce nadiren ortaya çıktığı bilinmektedir(3,4).

Melazma; etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamayan, birden fazla faktörün bir araya gelerek hastalığa neden olduğu düşünülen multifaktöriyel edinsel bir hastalıktır. Kronik güneşe maruziyet önemli bir tetikleyici faktördür; ancak eş zamanlı fotosensitif ilaç kullanımı, çoğul gebelikler, oral kontraseptif kullanımı, tiroit bozuklukları, D vitamini eksikliği, kozmetik ürünler ve stres gibi faktörler melazma oluşumunu hızlandırır. Aile öyküsü ile de melazma prevalansı arasında anlamlı bir korelasyon vardır(5).

Melazma patogenezinde seks steroidleri önemli bir rol oynamaktadır. Over kaynaklı bir hormon olan östrojen, intraselüler östrojen reseptörlerinden östrojen reseptör beta (ER β) ile etkileşerek melanogenezi uyarmakta; bu nedenle melanositik lezyonların oluşumunda östrojen reseptör alfa (ER α)'ya kıyasla daha fazla sorumlu tutulmaktadır(6). Östradiol melanositlerde tirozinazı, tirozinaz ilişkili protein 1 (TRP-1) ve tirozinaz ilişkili protein 2 (TRP-2) transkripsiyonu uyararak melanin sentezini arttırır(7). Buna ek olarak melanositlerde alfa melanosit uyarıcı hormon (α-MSH) ve melanokortin-1 reseptör (MC1R) ekspresyonu aracılığıyla melanogenezi uyardığı bilinmektedir(8,9). Dolayısıyla gebelikte ve oral kontraseptif kullanımına bağlı gelişen melazmada başta östrojen olmak üzere seks steroidlerinin artışının sorumlu olduğu düşünülmektedir(10). Melazması olan erkeklerde yapılan bir çalışmada ise luteinize edici hormon (LH) düzeyleri kontrol grubundan yüksek, testosteron düzeyleri ise kontrol grubundan düşük bulunmuştur(11). Bu çalışmalar neticesinde her iki cinsiyette de melazmanın etiyopatogenezinde hormonların rolünü belirlemek amacıyla, etkilenen bölgelerdeki hormon reseptörlerinin yapı ve fonksiyonları ile melanositlerle etkileşimlerinin diğer bölgelerle karşılaştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır(12).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prenatal dönemde maruz kalınan testosteronun dördüncü parmak (4D) gelişimi ile östrojen hormonunun ise ikinci parmak (2D) gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir(13,14). İntrauterin dönemde maruz kalınan yüksek testosteron/östrojen yoğunluğu ikinci parmağın dördüncü parmağa uzunluğa oranını (2D:4D) düşürürken, düşük testosteron/östrojen yoğunluğu ise 2D:4D oranının yükselmesine neden olmaktadır(15–17). Bu oranın doğumdan sonraki yaşam boyu cinsiyet hormonlarının seviyelerindeki değişimden göz ardı edilebilecek seviyede etkilendiği veyahut sabitlendiği kabul görmektedir(18). 2D:4D oranının; etiyopatogenezinde hormonal süreçlerin etkili olduğu androjenik alopesi, seboreik dermatit, akne vulgaris gibi dermatolojik hastalıklar; metabolik sendrom, Tip 2 Diyabet, hipertansiyon, osteoporoz gibi sistemik hastalıklar; psikiyatrik hastalıklar ve davranış, yönelim, beceri-performans çeşitleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu hastalıkların klinik takibinde belirleyici olduğu ortaya konmuştur.

Melazma, yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen kişilerin sosyal yaşamını negatif yönde etkileyen, özgüven eksikliğine sebep olabilen kozmetik bir sorundur. Bu uzmanlık tezinin amacı; melazma hastalarındaki demografik ve hastalık tanımlayıcı klinik özellikleri ortaya koyarken, intrauterin dönemdeki seks hormonu maruziyetinin bir göstergesi olan 2D:4D oranı ile melazma arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. İntrauterin dönemde maruz kalınan seks hormonlarının etiyopatogenezinde seks steroidlerinin rolü olduğu bilinen melazma üzerinde de etkili olup olmadığının, 2D:4D oranının hastada melazma şikayetleri başlamadan melazmaya yatkınlık açısından bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının ve de tedavisi zor, maliyetli ve psikolojik yükü de olan bu hastalık için, melazmaya yatkınlığı olan bireylerde şikayetler başlamadan önce gerekli önlemlerin alınması konusunda bu oranın uyarıcı bir parametre olup olamayacağının gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın diğer bir amacı da hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi ve melazma hastalık şiddeti ile demografik, klinik özellikler, 2D:4D oranı ve hastaların yaşam kaliteleri arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. MELAZMA

### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Melazma kelimesi Yunanca kökenlidir ve siyah anlamına gelen "melas" kelimesinden türetilmiştir. Melazma, geçmişten günümüze kadar "gebelik maskesi", "karaciğer lekeleri", "rahim kloazması", "kloazma gravidarum" ve "kloazma virginum" gibi tanımlamalarla da karşımıza çıkmıştır. Fakat bu tanımlamaların hiçbiri semantik olarak uygun değildir. Çünkü Latince'de "chlóos" ve Yunanca'da "cloazein" kelimelerinden türetilen "kloazma" terimi yeşil anlamına gelmektedir. Dolayısıyla hipermelanozisi daha doğru ifade edeceğinden "kloazma" yerine "melazma" teriminin kullanımı daha doğrudur(19,20).

Hastalığın tanımlamasına ait bilimsel literatürler Hipokrat'ın (M.Ö. 470-360) raporlarına dek uzanmaktadır; bu raporlarda güneş maruziyeti, ateş sıcağı, soğuk ve deri inflamasyonu sonrası kötüleşen bir dizi kutanöz melanizasyon sürecinden bahsedilmiştir(19). Joseph Plenck "Doctrine of Morbis cutaneis" adlı kitabında "Ephelis" olarak adlandırdığı melazmanın yedi varyantını tanımlamıştır; solaris, ignealis, vesticario, gravidarum, hepatica, dismenorrhoealis e haemorrhoidalis(21). Batı literatüründeki öncülerden biri olan ve 1934 yılında yayımlanan raporda üst dudakta güneş maruziyeti sonrası artış gösteren iyi sınırlanmış kenarlara sahip kahverengimsi lezyonu olan bir kadın hastadan bahsedilmektedir. Yine 1961 yılında yayımlanan bir başka raporda, etiyolojisi bilinmeyen simetrik yüz hiperpigmentasyonu şikâyeti olan 25-43 yaş aralığındaki 14'ü kadın olan 15 hastadan bahsedilmektedir(19,22).

Refrakter melazma ise topikal depigmentasyon tedavileri, kimyasal peelingler, lazer tedavisi, 6 aydan uzun süre mikrodermabrazyon işlemi veya 6 defadan fazla kimyasal peeling tedavisinden herhangi birine yanıtsızlık durumunu tanımlar(23).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Melazmanın dünya genelinde prevalansı yaklaşık %1 olarak bulunmuştur(24). Etnik köken, ten rengi ve güneşe maruziyet toplumdan topluma değiştiğinden gerçek prevalansının %5 ile %46 arasında değiştiği düşünülmektedir(25).

Melazma tüm etnik kökenlerde görülebilmekle birlikte, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda koyu cilt fenotipinin baskın olduğu Doğu Asya ülkelerinde (Japonya, Kore ve Çin), Hindistan, Pakistan ve Orta Doğu ülkelerinde, Akdeniz Afrikalılarında, tropikal bölgelerde yaşayıp daha fazla ultraviyoleye maruz kalan İspanyol asıllı Amerikalılarda ve Brezilyalılarda daha yüksek prevalansa sahiptir(19,26).

Kişilerin ultraviyoleye hassasiyetini yansıtan Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre III, IV ve V deri tipine sahip olanlarda daha sıktır. Fitzpatrick deri tipi I olan bireylerde melanin pigment üretimindeki yetersizlik, Fitzpatrick deri tipi VI olan bireylerde ise pigment üretiminin en yüksek seviyede olması bu bireylerin hastalıktan etkilenme ihtimalini azaltmaktadır(19).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 2. ve 4. dekatlar arasındadır(3). Açık cilt rengine sahip kişilerde ise hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıktığı görülmüş ve bu bilgiler ışığında melaninin fotoprotektif olduğu buna bağlı olarak da melazmanın ortaya çıkışını geciktirdiği sonucuna varılmıştır(3,19). Çalışmalar 50 yaşından sonra, menopozla ve yaşlanmaya bağlı melanosit sayı ve aktivitesinin azalmasıyla sıklığının düştüğünü göstermektedir(27,28).

Melazma hastalarında kadın baskınlığı dikkat çekmektedir; bu oran yapılan global ölçekli çok merkezli çalışmalarda 9:1 veya 10:1 olarak belirtilmektedir(19). Hindistan'da 10 ayrı merkezden verilerin toplandığı ve 1001 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada hastaların %85'ini kadın hastalar oluşturmaktadır(2). Melazma hakkında erkekler üzerine yapılan epidemiyolojik çalışma verileri kısıtlıdır. Porto Riko'da yapılan bir çalışmada erkekler melazma hastalarının yalnızca %10'unu oluşturmuştur, ancak bu çalışmada erkeklerin kadınlarla benzer klinik ve histopatolojik bulgulara sahip olduğu ve kadın seks hormonlarının hastalığın patogenezinde tek başına bir neden olmadığı gösterilmiştir(29). Hindistan ve Tunus merkezli yapılan araştırmalarda ise, erkekler için güneş maruziyetinin ve aile

öyküsünün; kadınlar için ise hamilelik, güneş maruziyeti ve kombine oral kontraseptif kullanımının ana risk faktörleri olduğu saptanmıştır(30,31).

Melazma hormonal aktif olan kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, prevalansı genel popülasyona göre hamilelik döneminde artmaktadır. Güney Brezilya'da 224 hamile kadın ile yapılan kesitsel bir çalışmada katılımcıların %10,7'sinde, İran ve Pakistan'da yapılan çalışmalarda ise katılımcıların sırasıyla %16 ve %46'sında melazma görülmüştür(3,31,32). Bu da hamilelik sırasında artan östrojen, progesteron ve melanokortinin melazma oluşumunda olası bir tetikleyici olduğu fikrini güçlendirmiştir(33). Tekrarlayan gebeliklerde ve ilk gebeliğinde melazma gelişen hastaların sonraki gebeliklerinde nüks sıktır(19,25,32). Hastalık, oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha belirgin bir pigmentasyona sebep olmakta ve daha kalıcı bir seyir izlemektedir(19,34).

Hastaların aile öyküsü sorgulandığında yaklaşık %50'sinin ailesinde de benzer öykü mevcut olup, koyu cilt rengine sahip olanlarda ailede benzer şikayetlerle daha sık karşılaşılmaktadır(35). Ayrıca aile öyküsü olan hastalarda şikayetlerin daha erken başladığı öne sürülmüştür(3).

Ülkemizde Ankara merkezli bir epidemiyolojik çalışmada, 2013-2021 yılları arasında melazma tanısı alan 293 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş; hastaların ortalama yaşı 37 bulunmuştur. Tümü kadın olan hastaların %51,2'sinin Fitzpatrick deri tipi 3, %44,4'ünün Fitzpatrick deri tipi 4 bulunurken; hastalarda aile öyküsü %17, gebelik öyküsü %34, oral kontraseptif kullanımı %13 oranında saptanmıştır(36).

### 2.1.3. Patogenez

Melazma, patogenezi hala tam olarak anlaşılamamış birden fazla faktörün bir araya gelerek oluşturduğu bir hastalıktır. Melazma patogenezi sadece melanositlerin hiperfonksiyonunu değil, keratinositlerin anormal iletişimini, melanin ve melanozomların birikimini, mast hücrelerinin ve damarlanmanın artışını, dermoepidermal bileşke hasarını, ekstraselüler matriks farklılaşmasını ve fotoyaşlanmayı kapsar(37).

#### 2.1.3.1. Melanositlerin Aktivasyonu ve Disfonksiyonu

Melazmada çeşitli patolojik mekanizmalarla melanin üretiminin arttığı bilinmektedir. Melanositlerde yer alan MC1R gibi melanin uyarıcı reseptörler, ultraviyole radyasyon (UVR) etkisi ile up-regüle olur, bu da reseptörlerin aktivitesini dolayısıyla melanin pigment sentezini arttırır ve feomelaninden eumelanine geçişi arttırır (38,39).

Aynı zamanda inflamatuar sitokinler olan interlökin-1 ve endotelin-1, hipofiz ara lobundan salgılanan α-MSH ve UVR ile uyarılmış epidermal hücrelerden sentezlenen adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi ürünler tirozinaz ve TRP vasıtasıyla melanosit çoğalmasını ve melanogenezisi indüklemektedir(40).

UVR aracılı sürecin başlamasıyla, α-MSH ve ACTH hormonları MC1R' i indükler bu da protein kinaz aktivitesini (PKA) arttırır ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) cevap element bağlayıcı proteini (CREB) fosforiller. Fosforillenen CREB daha sonra melanin sentez yolunda önemli bir transkripsiyon faktörü olan mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörünü (MITF) aktive eder. MITF ise melanin sentezinin düzenleyici enzimi olan tirozinazın ekspresyonunu uyarır(40,41). 1,2-diaçilgliseroller (DAG'lar) melanositlerde ikinci bir haberci olarak görev alır. UVR bu DAG'ları uyararak tirozinazı stimüle eder(42). Aynı zamanda ultraviyole B (UVB), tümör supresör protein p53 vasıtasıyla da α-MSH, ACTH, beta endorfin gibi propiomelanokortin hormonlarının üretimini arttırır. p53 proteinin keratinositlerin yokluğunda hepatik nükleer transkripsiyon faktörü-1 alfa (HNF-1A) aracılığıyla tirozinazı indükleyerek melanin üretimini arttırdığı da bilinmektedir(28).

UVR ayrıca kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) aracılığıyla melanositlerin dendritlerini arttırır(1). Melanositler tüm bunlara yanıt olarak golgi, granüllü endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi organellerinin sayısını arttırır(40).

#### 2.1.3.2. Solar Elastoz ve Fotoyaşlanma

Melazmada görülen değişikliğe uğramış bazal membran, damarlanma artışı ve mast hücrelerinin çokluğu fotoyaşlanmış cildin histopatolojik bulgularıyla benzerdir(43). Melazma histopatolojisinde normal cilde kıyasla daha kalın ve kıvrık olan küçük parçalara ayrılmış elastik lifler izlenir(44).

Kümülatif UVR'ye maruz kalan bir cilt kalınlaşır. Solar elastozdaki gibi epidermis ve dermis atrofiye gitmiş, yüzeyel dermiste elastik lifler anormal bir biçimde konumlanmış ve eozinofilik kolajen lifler kümelenmiştir(45). Güneş hasarlı ciltte UVR'nin sebep olduğu hasarın büyüklüğüne bağlı olarak lizozim seviyeleri artmıştır. Kümülatif UVR'e bağlı oluşan inflamatuar hücre infiltrasyonu kolajenaz ve jelatinaz gibi metalloproteinazları up-regüle ederek dermal tabakadaki elastik ağ komponentini bozarken; mast hücrelerinin aktive olup degranüle olmasıyla kolajen lifler parçalanır. Dermal elastin ağın parçalanması erken aşamada dermiste artmış kaba elastik liflerin görülmesine sonraki aşamalarda ise yüzeyel dermiste kümelenmiş bazofilik katı materyalin görülmesiyle sonuçlanır(46).

Kronik UVB maruziyeti, keratinositleri ve fibroblastları uyararak çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz gibi maddeleri salgılatır bunlar da melanogenezdeki Wnt/beta katenin yolunu uyarır sonuç olarak melanosit sayısı ve melanin üretimi artar(1,47). Plazmin seviyesinin artması araşidonik asit ve α-MSH gibi melanin sentezini uyarıcı molekülleri harekete geçirir. UVB'nin keratinositlerde plazmin üretimini de arttırdığı gösterilmiştir(41).

Görünür ışık (VL), subkutan dokuya kadar penetre olabilen bir ışıktır. Fitzpatrick cilt tipi III-VI olanlarda 420-470 nm dalga boyundaki VL'e aşırı doz maruz kalındığında opsin 3 reseptörleri aktifleşerek melanogenezi uyarır(48,49).

Ayrıca melazma hastalarındaki süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz işlevinin artması ve glutatyon seviyelerinin azalması oksidatif stresin melazma patolojisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir(50,51). UVR başta olmak üzere çeşitli sebeplerle reaktif oksijen ürünlerinin artışı lipit peroksidasyonu yoluyla hücre zarlarına zarar vermekte ve tirozinazı uyarabilmektedir(52).

#### 2.1.3.3. Mast Hücre Disfonksiyonu

Mast hücreleri UVR'ye maruz kaldıklarında sitoplazmalarında bulunan histamin, interlökin, proteoglikan gibi immünolojik mediyatörleri boşaltarak fotoyaşlanma ve melanogeneze sebep olurlar. Melanositler üzerindeki H2 reseptörlerine bağlanan histamin, cAMP ve PKA'yı arttırarak pigment üretimini uyarır(40,46). Histamin ayrıca melanositlerde dokuda büyüme-diferansiyasyon

faktörü 15'in (GDF-15)'in kilit rol oynadığı TRP-1 ve TRP-2 ilişkili melanogenezi indükler. GDF-15 ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF β) ile hasarlı dokuda inflamasyonu ve programlanmış hücre ölümünü düzenler(43). Promatriksmetalloproteinaz-1/3 gibi prokolajenaz enzimlerinin aktif formunu içeren triptaz da mast hücrelerinden salınarak dermisteki kolajen lifleri parçalar böylece cilt sert ve kalın bir görünüm kazanır(46). Mast hücreleri, vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF'ler), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve TGF β salgılayarak anjiyogeneze de sebep olur. Bu da melazma patogenezinde damarlanma artışını açıklayan sebeplerdendir(40).

#### 2.1.3.4. Vaskülarizasyon

Melazmanın dermoskopik muayenesinde zeminde hafif eritem ve telenjiektaziler seçilebilmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi mast hücreleri bazı büyüme faktörleri salgılayarak damarların genişlemesini ve sayılarının artışını sağlamaktadır. Bunlardan VEGF endotel hücrelerinin melazma sahasına göçünü uyarır ve burada endotel hücrelerinin çoğalmasını sağlar(53). Kronik UVR maruziyetinde sağlıklı dokudaki melanositlerde eksprese olan VEGF reseptörleri up-regüle olurken, melazmalı hastalarda bu reseptörlerin keratinositlerde de gen ifadesi artmıştır(40,54). VEGF reseptörleri ayrıca endotel hücrelerin de membranında yerleşiktir. Artan VEGF, endotel hücrelerine bağlanarak endotelin-1 salınımı sağlar bu da MITF'in fosforillenmesini, tirozinazın artmasını ve melanositler ile diğer epidermal hücreler arasındaki alışverişin hızlanmasını dolayısıyla pigment üretim sürecini uyarır(55). VEGF ayrıca fosfolipaz A2 aracılığıyla hücre zar fosfolipitlerinden araşidonik asit salınımını uyarır bu da melanin pigment üretimini arttırır(40). Telenjiektatik görünümün baskın olduğu melazma hastalarında pigmentasyonun VEGF'in proteazla aktive olan reseptör-2'nin (PAR-2) gen ifadesini uyarmasından kaynaklandığı düşünülmektedir(56). Bu PAR-2 aktivasyonu ise melanozomların transferi ve pigment sentezinde uyarıcı kök hücre faktörü (SCF) üretimiyle sonuçlanır(57). Melazmada bazal membranda artmış nitrik oksit, anjiyogenezin yanında tirozinazı indükleyerek kliniğe sebep olur(58).

#### 2.1.3.5. Bazal Membran Hasarı

Dermoepidermal bileşke zonundaki değişiklikler ve normal melanositlere kıyasla daha belirgin dendritlere sahip büyük melanositler, melazmada izlenen histopatolojik bulgulardandır. Bu anormal melanositlerden bazıları UVR etkisiyle kadherinlerini kaybederek dermise doğru sarkar buraya melanin pigmentini bırakır ve dermiste bir pigment artışı izlenir(59). Pendülöz melanosit denen bu melanositler hiperfonksiyonedir, sitoplazmalarında artan yağ damlacıkları, mitokondrilerinde genişleme ve melanozom kaynaklı otofajik keseler içermektedir(46,59). Kümülatif güneş maruziyeti, bazal membranın önemli bir bileşeni olan Tip IV kolajen ve onu dermise bağlayan fibrillerin yapıtaşı Tip VII kolajeni matriks metalloproteinaz-2 ve 9 (MMP-2/9) miktarını arttırarak bozar(60). Hücreler arasındaki zonula adherens adı verilen bağlantılarda yer alan kadherin-11, UVR'den bağımsız olarak melazmalı ciltte artmıştır. Kadherin molekülü fibroblastlarda MMP-1/2 ekspresyonunu, keratinositlerde ise MMP-9 ekspresyonunu uyarır bu da hem dermoepidermal bileşkeye hem de dermisin ana komponentlerinden Tip I kolajene zarar verir. Ayrıca fibroblast ve melanositler arasındaki alışverişi arttırarak melanogenezi uyarır(61). Histamin de MMP'ler aracılığıyla hücre dışı matriks proteinlerine ve bileşkeye zarar verir(40). Dermoepidermal bariyerin bozulmasıyla dermis kaynaklı büyüme faktörlerinin epidermise kontrolsüz geçişi inatçı bir pigmentasyonla sonuçlanır(62).

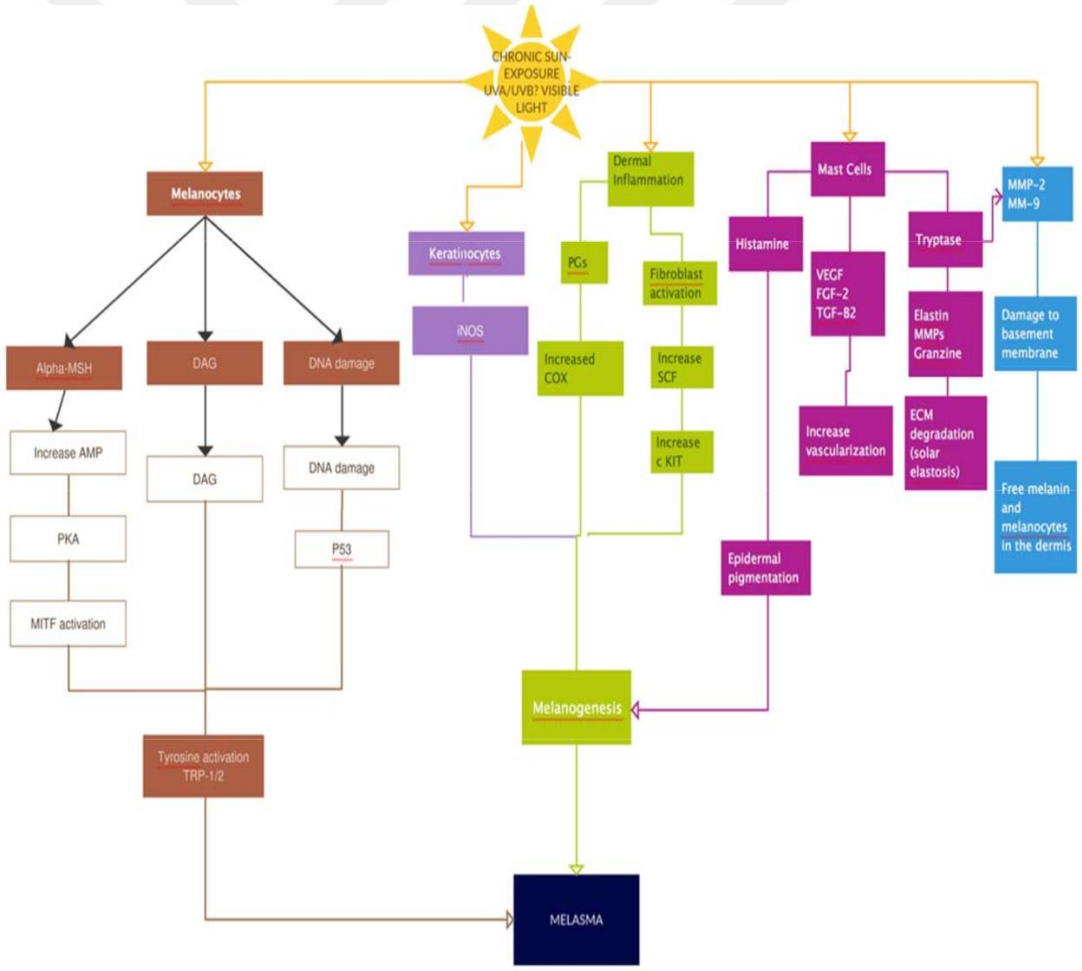
#### 2.1.3.6. Dermal İnflamasyon

UVR maruziyeti dermisteki fibroblastlardan, epidermise geçip pigment sentez yolağını uyarabilen SCF salgılatır(63). Ayrıca melazmalı ciltte arttığı bilinen c-kit denilen kök hücre büyüme faktör reseptörlerine SCF bağlandığında tirozin kinaz yolu aktifleşir, MITF uyarılır ve melanogenez işler(39,64). Bu inflamatuar süreç sırasında siklooksijenaz-2 ve prostaglandin miktarı artarak melanositleri de uyarır(65).

#### 2.1.3.7. Hormonal Etki

Melazmada epidermiste progesteron, dermiste ise östrojen reseptörleri up-regüle olmuştur(10,41). Melanositler ve keratinositlerde bulunan ve aktifleşmiş ER β'ya östrojenin bağlanması ile MC1R ekspresyonu artar bu da tirozinaz, TRP-1, TRP-2 ve MITF üretimini arttırır(1,66). Östrojen ayrıca G-Protein bağlı östrojen reseptör

1’e (GPER-1) bağlanarak PKA’yı aktive eder. PKA ise cAMP cevap element bağlayıcı protein (CREB) aracılı MITF üzerinden melanogenezi uyarır(67). Tirozinaz ekspresyonu ve keratinositlere melanozom geçişini arttıran bir diğer şey östrojen ve iyon değiştiricileri arasındaki iletişimdir. İyon değiştiricileri, PDZ alan proteini böbrek 1 (PDZK1) adı verilen bir protein tarafından regüle edilir. Melazmada bu proteinin gen ifadesi artmıştır(68). Östrojen, endotelin-1 salınımına aracılık ederek damarlanma artışını da uyarır. Bu da melazma etiyolojisindeki diğer bir rolüdür. Östrojenin herkeste benzer klinik yaratmaması ise UVR maruziyetiyle birbirlerini güçlendirmeleri, tek başına pigmentasyon artışına sebep olmaması ve her hücrenin östrojene duyarlılığının ve cevabının farklı olmasına bağlanabilir(40,69). Şekil 1’de melazma patogenezinde etkili yolaklar özetlenmiştir(41).




Şekil 1. Melazma patogenezinde etkili yolaklar(41)

### 2.1.4. Etiyoloji

#### 2.1.4.1. Ultraviyole ve Görünür Işık

Melazma etiyolojisinde güneşe maruziyet en önemli faktör olarak görülmektedir. Melazma güneşe maruz kalan cilt alanlarında, yaz aylarında solar maruziyetten sonra kliniği kötüleşip, kışın kliniği hafifleyen bir hastalıktır. Tropikal bölgelerde daha sık görmemizin sebebi de UVR ışınlarıdır(1). UVB epidermis ve bazal membrana dek uzanabilirken, ultraviyole A (UVA) ve VL dermise kadar penetre olabilir(48). UVB'ye göre, UVA daha az eritem yapıcıdır ancak koyu cilt tipine sahip olanlarda UVA ile VL'nin sinerjistik olarak ani ve kalıcı pigment artışına sebep olduğu bilinmektedir(70,71). Teknolojik cihazlardan yayılan VL, güneş kaynaklı VL'den 100 ile 1000 kat daha az yoğun olduğundan melazmayı kötüleştirmemektedir(72).

Kızılötesi radyasyon ise ciltte termal bir etki yaratmaktadır. İnflamatuar süreçleri başlatarak, doğrudan hücresel hasar ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı yaratarak ayrıca oksidatif stres ile ışığa bağlı yaşlanmada rol oynar(70). UVR ve VL'ye karşı demir oksit içeren güneş kremlerinin kullanımı hem fotoprotektif hem de tedavi edicidir(73).

#### 2.1.4.2. Genetik

Genetik yatkınlık, güneşe maruziyet ve hormonal faktörlerle beraber melazma etiyolojisinde önemli bir yer kaplamaktadır. Melazmalı cilt ve perilezyonel cildin karşılaştırıldığı çalışmalarda 334 farklı gen transkriptomik analiz ile tanımlanmıştır(1). Epidemiyolojik çalışmalarda ırksal farklılıkların ve aile öyküsünün etkileri görülmektedir(74). Yapılan küresel çalışmalarda pozitif aile öyküsü oranı %55-64 arasında değişmektedir(75). Ayrıca Fitzpatrick cilt tipi II-III olan hastalarda ailede benzer şikayetleri olanların sayısı daha koyu cilt tipine sahip olanlara göre düşük bulunmuştur(3,25,75).

#### 2.1.4.3. Hormonal Faktörler

Cinsiyet hormonlarının melazma etiyolojisindeki etkileri kaçınılmazdır. Genellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkilemesi, gebelikte sıklığının artması, over kitlesi olanlarda izlenmesi, postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi

veya doğurganlık çağında oral kontraseptif kullanan kadınlarda tetiklenmesi bu etkiyi kanıtlar niteliktedir(76). Uzun yıllardır melazma etiyolojisini ortaya koymak amacıyla farklı merkezlerde yapılan çalışmaların neticesinde doğum kontrol hapı kullanan kadınların %11,3-46'sında ve gebelerin ise %14,5-56'sında melazma izlendiği görülmüştür(74).

Gebelik esnasında östrojen, progesteron gibi over ve plasental hormonların haricinde LH, folikül stimulan hormon (FSH) ve α-MSH gibi hormonların yükselmesi özellikle üçüncü trimesterde tirozinaz ve melanogenez yolağındaki bazı diğer enzimlerin transkripsiyonu artırmaktadır(32,77). Önceki hamilelikte melazma öyküsü, pozitif aile öyküsü, ilk hamilelik yaşının geç olması, çoğul gebelikler ve multiparite hamilelikte melazma riskini artırmaktadır. Hamilelikte ortaya çıkan melazma genellikle doğumdan sonraki ilk 1 yıl içerisinde geriler. Ancak tekrarlayan gebeliklerde hastalık şiddetlenebilir veya nüks edebilir(78).

Melazmada hormonların serum seviyelerinin incelendiği çalışmalarda kadınlarda östradiol, FSH, LH ve prolaktin seviyeleri yüksek bulunurken; erkek hastalarda yüksek LH, FSH seviyelerine karşılık düşük testosteron seviyesi izlenmiştir(1,11,79). Yine LH seviyelerini yükselten hormonal tedavi alan bir erkek hastada melazma geliştiği görülmüştür(80).

Melazmada östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu artmıştır(10). Bu hormonlar cilt üzerindeki etkilerini çeşitli reseptörlere bağlanarak birden fazla yolak üzerinden gösterir. Melazmada nükleer östrojen reseptörlerinden yüz cildinde daha fazla konumlanan ER β reseptörünün özellikli aktivasyonu söz konusudur. Keratinositlerde ve melanositlerdeki ER β'ya östrojenin bağlanmasıyla MC1R üzerinden melanogenez başlar(1,66). Bir diğer yolak ise membran östrojen reseptörlerinden GPER-1 aracılı olandır(67). Progesteron reseptörlerinin melazmalı ciltte up-regülasyonu izlense de rolü halen tartışmalıdır(1).

Tiroit hormonlarının etiyolojideki yeri ve otoimmün tiroit hastalıkları ile melazma ilişkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada hastaların serum tiroksin (T4) ve tiroit stimulan hormon seviyeleri sağlıklı popülasyon ile benzerken, triiyodotironin (T3) ve antitiroit peroksidaz seviyeleri yüksek bulunmuştur(81). Türkiye'de ise tiroit stimulan hormon (TSH), fonksiyone T4 ve antitiroglobulin seviyelerinin yüksek

bulunduğu kesitsel bir çalışma söz konusudur(82). Ancak sebep sonuç ilişkisini kurabilmek için geniş popülasyonlarda kanıt gücü yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.1.4.4. Stres, Çevre ve Mikrobiyota

Melazma hastalarının anksiyete bozukluğu ve depresyona meyilli olduğu bilinirken bu hastalıklar da vücut için stres kaynağı olup etiyolojide yer almaktadır(83). Yapılan çalışmalar yüksek anksiyetenin ve stresin melazma için tehlike yarattığını göstermektedir(78). Stres ve anksiyete, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın daha fazla çalışmasına ve bu aksta bozulmalara sebep olarak ACTH, α-MSH gibi stres hormonlarının salgılanmasına neden olmakta bunlar da yukarıda anlatılan yolaklar üzerinden melanogenezi uyarmaktadır. Stres ayrıca vücuttaki oksidatif hasarı arttırdığından ve cilt bariyerinin bozulmasına sebep olduğundan melazmayı indükleyebilir(19,78,84). Az ve kaliteli olmayan uyku, vücut için bir stres kaynağı olup melazma için potansiyel bir risk faktörüdür, cilt yaşlanmasında ve cilt mikrobiyomundaki değişikliklerde etkilidir(85).

Havada kirliliğe sebep olan dizel egzoz parçacıklarının, azot dioksitin ve ince partikül maddelerin cilt koyulaşması için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hava kirliliği oksidatif stres ve fotoyaşlanmaya sebep olarak melazmaya zemin hazırlar. Sigara vücut iç dengesini bozar, metabolizmada serbest oksijen radikallerinin artışına sebep olur ve nikotinin melanin içeren dokularda birikebilmesi melanin sentezini arttırabileceğini gösterir(78,86). Ek olarak yapılan bir çalışma alkol kullanımın melazma için yeni bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir(87).

Melazmalı hastaların mikrobiyotasında Collinsella türünün yoğunluğu dikkat çekmektedir. Sağlıklı bireylere kıyasla Parabacteroides, Bacteroides, Actinomyces gibi mikrobiyota bakterilerindeki farklılığın östrojen metabolizması üzerinden melazmayı etkileyebileceği öne sürülmüştür(88).

#### 2.1.4.5. İlaçlar

Topikal uygulanan ajanlar ve kozmetik ürünlerinin etiyolojideki yeri tartışmalıdır. Melazmalı hastaların kozmetik ürünlere hassasiyetinin araştırıldığı bir çalışmada hastalara yama testi uygulanmış, kozmetik ve parfüm serisi hastaların %43'ünde pozitiflik vermiştir(89).

Sistemik olarak kullanılan fenitoin gibi antiepileptikler, antimalaryaller, antipsikotikler, kemoterapötikler, sülfonilüre, tetrasiklin gibi antibiyotikler, metaller, amiodaron, arsenik gibi ilaçlar ve ışık hassasiyeti yaratan diğer ürünler ciltte pigment artışına sebep olabilmektedir. Bunu deri yüzeyinde birikerek veya melanin sentezini arttırarak yaparlar(19,20,90).

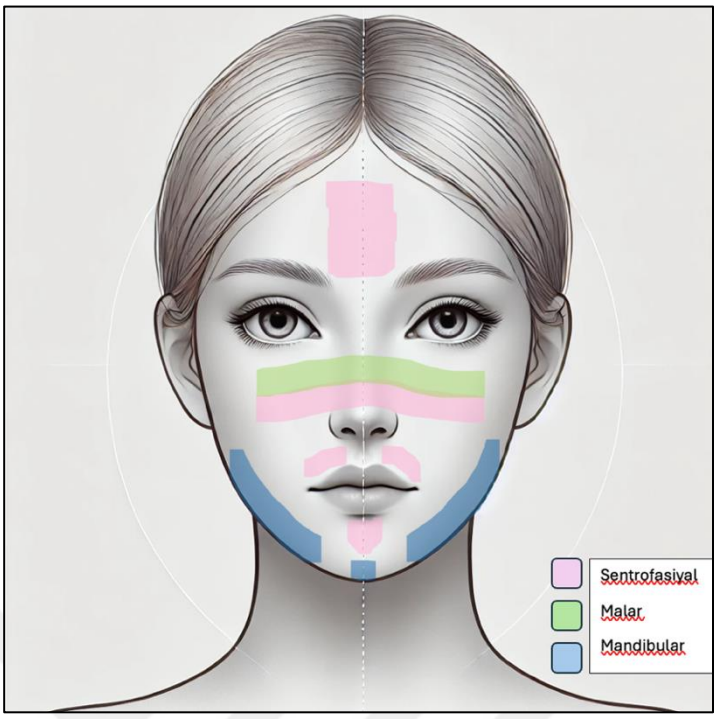
### 2.1.5.Klinik Özellikler ve Sınıflandırılma

Melazma, sağlam deriden belirgin ayırt edilebilen keskin ancak düzensiz sınırlı simetrik kahverengimsi maküllerle karakterizedir(19). Büyük, genişlemeye meyilli bu maküller arkuat veya polisiklik sınırlara sahip olup; pigmentasyon guttat, çizgisel, konfeti benzeri makül veya büyük dairesel maküller şeklinde olabilir(91). Güneş maruziyetinin yoğun olduğu yüzde yanaklar, alın, üst dudak üzeri, çene ve boyun sıklıkla tutulurken daha az sıklıkla kolları ve göğüs ön yüzünü de simetrik olarak etkilemektedir(19,91).

Hastalık klinikte lezyonların yerleşim yerlerine göre; sentrofasiyal, malar, mandibular ve ekstrafasiyal olarak sınıflandırılmaktadır.

Sentrofasiyal paternde alın, yanaklar, burun, üst dudak (filtrum hariç) ve çene tutulurken; malar paternde lezyonlar burun ve yanaklarda sınırlı; mandibular paternde ise lezyonlar mandibula ramusunda ve çenede lokalizedir(24). En sık görülen sentrofasiyal tutulum vakaların %63'ünü oluştururken, malar tutulum %21, mandibular tutulum ise %16 oranında görülmektedir(20). Etnik kökenlere göre bakıldığında ise beyaz ırkta sentrofasiyal patern baskın iken, siyah ırkta malar patern sıklıktadır(92,93). Fasiyal melazmanın klinik paternleri Şekil 2'de gösterilmektedir.

Ekstrafasiyal melazma boyunda, ön kolda belirgin olmak üzere kollarda, göğüs ön yüzünde ve sırtta hiperkromik, düzensiz, simetrik renk değişiklikleriyle karakterizedir. Özellikle genç yaşlarda fasiyal melazması olan orta yaşlı, menopoz dönemindeki kadınlarda ve hormon replasman tedavisi veya antihipertansif ilaç kullanan hastalarda sıklığının arttığı düşünülmektedir(94).




Şekil 2. Fasiyal melazmanın klinik paternleri

Melazma Wood ışığı muayenesi ile belirlenen melanin pigmentinin derideki yerleşim yerine göre 4 ayrı sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar sırasıyla;

1-Epidermal Tip: Melanin depolanması esas olarak bazalde ve suprabazalde olmak üzere epidermisin tüm katmanlarında artmıştır. Papiller dermiste de nadiren pigment yüklü melanofajlara rastlanabilir. Melazma hastalarının %70'ini oluşturan bu grup en sık görülen tiptir. Wood ışığı muayenesinde lezyonların pigmentasyonu belirginleşip kontrastlanma oluşur(20,26,95).

2-Dermal Tip: Melanin pigmenti yüklü makrofajlar, yüzeyel ve derin dermiste damar çevresinde yoğunlaşmıştır. Nadiren epidermal pigmentasyon da eşlik edebilir, ancak tedavisi zordur. Melazma hastalarının %10-15'ini oluşturur. Wood ışığı muayenesinde lezyonların pigmentasyonu belirginleşmez, kontrastlanma oluşmaz(20,26,95).

3-Mikst Tip: Epidermiste depolanan melanin ve dermisteki melanofajlar artmıştır. Epidermal ve dermal tipin klinik özelliklerini birlikte gösterir. Melazma hastalarının %20'sini oluşturur. Wood ışığı muayenesinde lezyonun bazı yerlerinde

pigmentasyon belirginleşirken bazı yerlerde pigmentasyon değişmez(20,26,95).

4-Kararsız (Indetermine) Tip: Fitzpatrick deri tipi IV ve VI olanlarda görülür. En nadir görülendir, melazma hastalarının %2-3'ünü oluşturur. Wood ışığı muayenesinin tanı koydurucu olmaması sebebiyle kategorize edilemez.(20,26,95).

Wood ışığı ile yapılan muayene histoloji ile korele bulunsa da bazı çalışmalarda tüm melazmaların dermal bir bileşene sahip olduğu ortaya konulduğundan günümüzde bu sınıflama tartışmalıdır(96)

### 2.1.6.Histopatoloji

Melazma histopatolojik olarak 3 klinik varyanta sahiptir; epidermal, dermal ve mikst tip. Epidermal tipte, özellikle bazal ve suprabazal tabakada belirgin olmak üzere tüm epidermiste pigment artışına ek melanositlerin genişlediği, dentrit uzantılarının ve bağlantılarının artarak suprabazal tabakaya kadar uzandığı, melanozomların sayıca arttığı görülmektedir. Bazal tabaka hücrelerinde vakuoler dejenerasyon da izlenebilmektedir(20,75,97). Melanosit sayılarından ziyade boyutlarında ve organel sayılarında artış olması melanosit aktivitesinin arttığına işarettir(19). Dermal tipte, yüzeyel ve derin dermiste özellikle vasküler yapıların çevresinde yoğunlaşan pigment yüklü makrofajlar, lenfosit ve histiyositlerden oluşan hücre infiltrasyonu, solar elastoz, mast hücreleri ve damarlanmada artış izlenmektedir. Mikst tipte ise epidermal ve dermal tip histopatolojik özellikleri birliktelik gösterir(19,20,75,97).

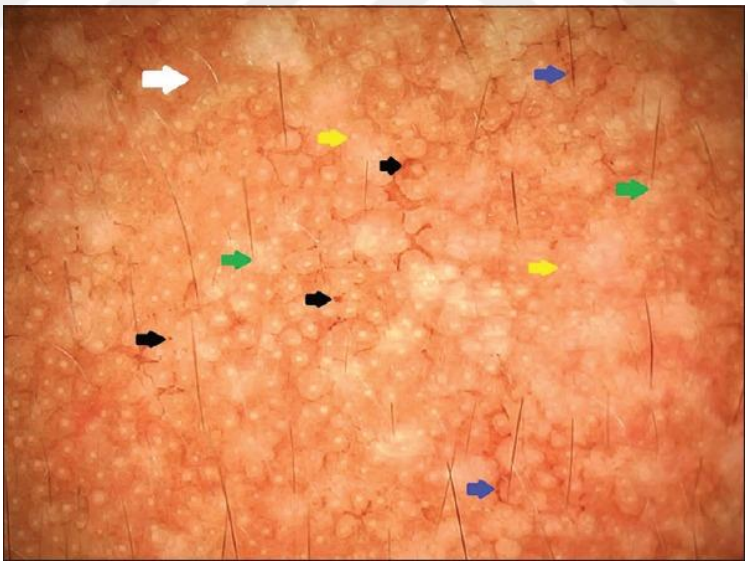
### 2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Günlük pratikte polikliniğe başvuran hastalara muayenedeki klinik bulgularla melazma tanısı konulabilmektedir. Hastadan anamnez alınırken ultraviyole maruziyeti, gebelik öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, ilaç ve kozmesötik kullanımı, aile öyküsünün olup olmadığı ve benzeri etiyolojide yer alabilecek faktörler sorgulanmalıdır.

Wood ışığı muayenesi melazma tanısı konulurken tercih edilebilecek ilk yöntemlerden biridir. Wood ışığı muayenesi ile melanin pigmentinin cildin hangi katmanında birikerek artış gösterdiği yorumu yapılabilir. Epidermal birikimde lezyonda belirginleşme ve sağlam cilde göre kontrast artışı izlenirken, dermal birikimde değişiklik izlenmez, mikst birikimde ise lezyonun belirli bölgeleri

belirginleşirken belirli bölgelerinde değişiklik yoktur. Wood ışığı altında belirginleşmenin olduğu epidermal tip, topikal tedavilere daha iyi yanıt vermektedir(19).

Melazmanın dermoskopik incelemesinde karakteristik değişiklikler görülmektedir. Foliküler ve ekrin açıklıkların korunduğu psödoretiküler pigment ağı, kahverengi granül ve globüller, arkuat ve annuler pigmente yapılar izlenebilir. Damarlanmanın arttığı ve telenjiektaziler çoğu hastada fark edilebilir(98). Açık kahverengiden griye kadar değişen renkler ve pigment ağının düzeni melaninin yoğunluğuna ve yerleştiği lokalizasyona göre belirlenir. Melanin stratum korneum tabakasında lokalize olduğunda, koyu kahverengi ve iyi sınırlı bir pigment ağı; epidermisin daha alt tabakalarında lokalize olduğunda açık kahverengi tonlarında ve düzensiz bir pigment ağı; dermiste lokalize olduğunda ise mavi ya da mavimsi gri renk görülür(19). Şekil 3'te polarize ışık altında x20 büyütmede bir melazma dermoskopisi görülmektedir(98).



Şekil 3. Melazma dermoskopisi. Açık koyu kahverengi psödoretiküler pigment ağı (beyaz ok), kahverengi dot, granül ve globüller (siyah ok), arkuat ve annüler yapılar (mavi ok), perifoliküler (yeşil ok) ve ter bezi (sarı ok) açıklıklarının korunması(98).

Reflektans konfokal mikroskopi, tedavi yanıtının izlenmesinde de kullanılabilen non-invaziv bir diğer tanı yöntemidir. Hipertrofik melanositleri hücresel

düzeyde yüksek çözünürlükte görüntüleyebilen bu yöntemde parke taşı paterninde hiperreflaktil hücrelerin epidermisteki melanin pigmentinin arttığı bazal hücreler olduğu gözlemlenmiştir. Histoloji ile uyumlu olarak melanin dağılımının güvenli bir haritalandırılması yapılabilir. Ayrıca tedavi sırasında yanıtsızlığa sebep olabilecek klinik olarak fark edilemeyen histopatolojik değişiklikleri saptamada da başarılıdır(19,99,100).

Tayvan'da yapılan bir çalışmada 12 melazma hastası optik koherens tomografi kullanılarak incelenmiş; bu yöntem hastaların melazmalarına sebep olan patolojik mekanizmaları ortaya koymada başarılı olmuş ve bu bulgularla bireyselleştirilmiş tedaviler verildiğinde daha iyi yanıtlar elde edilmiştir(101).

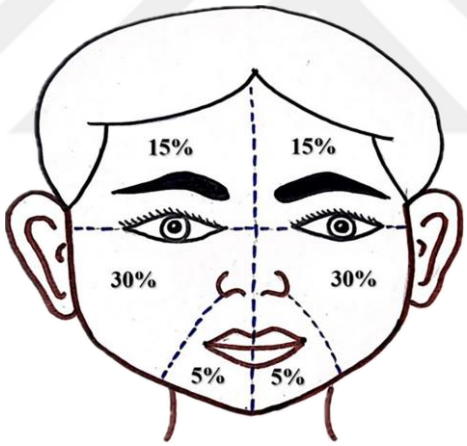
Melazma ayırıcı tanısında hiperpigmentasyon ile giden pek çok hastalık bulunmaktadır. Ancak ayrıntılı bir fizik muayene ve anamnez, eşlik eden inflamatuar hastalıkların ve bulguların sorgulanması, Wood ışığı muayenesi ve gerekli durumlarda alınan cilt biyopsisi ile doğru tanıya ulaşılabilir. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 1'de gösterilmektedir(102).

Tablo 1. Melazma ayırıcı tanısındaki hastalıklar(102)

| **Sistemik** | **Yüze Lokalize** | **Generalize** |
|---|---|---|
| Addison, Hemokromatozis, Hipertiroidi, Porfiria, Pellegra, Kutane Lupus | Postinflamatuar Hiperpigmentasyon, Efelid, Lentigo, Becker Nevüs, Hori Nevüs, Ota Nevüs, Cafe-au-lait lekeleri, Riehl Melanozu, Civatte'nin Poikiloderması, Eritromelanozis Folikülaris Fasiei et Kolli, Brocg'un Peribukkal Pigmentasyonu, Eksojen Okronozis, Ailesel Periorbital Hiperpigmentasyon, Travmatik Tatuaj, Edinilmiş Dermal Melanositoz, İlaçlar | Eritema Diskromikum Perstans, Aktinik Pigmente Liken Planus, Maküler Amiloidoz, İdiyopatik Erüptif Maküler Pigmentasyon, Prurigo Pigmentoza, Dowling Degos, Akantozis Nigrikans |

### 2.1.8. Melazma Şiddetinin Ölçümü

Melazma hastalık şiddetinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için Melazma Alan ve Şiddet İndeksi (MAŞİ) puanlama sistemi kullanılmaktadır. Melazma Alan ve Şiddet İndeksi, Kimbrough-Green ve arkadaşları tarafından 1994 yılında geliştirilmiş ve Pandya tarafından 2011 yılında valide edilmiş bir ölçektir(103). Son yıllarda homojenitenin klinisyenler arası güvenilirliği düşük olduğundan ve çene bölgesi skorlarının hesaplanması klinisyeni zorladığından homojenitenin çıkarıldığı modifiye MAŞİ (mMAŞİ) skoru kullanımı önerilmektedir(10,104). mMAŞİ skorunun yorumlanabilirliği ve güvenilirliği 2016 yılında Rodrigues ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur(104). mMAŞİ skorunda, tutulum alanı (A) ve pigmentasyon yoğunluğu (D) parametreleri kullanılmaktadır. Yüz; alın, sağ malar bölge, sol malar bölge ve çene olmak üzere 4 bölgeye ayrılır ve bu bölgeler toplam yüzün sırasıyla %30, %30, %30 ve %10'una karşılık gelmektedir (Şekil 4).




Şekil 4. mMAŞİ ölçeğinde yüzün 4 bölgeye ayrılması ve bölgelerin kapladıkları alan yüzdeleri

Bu 4 bölgenin her biri ayrı ayrı değerlendirilerek bölgelerdeki tutulum alanı için 0 ila 6 arasında bir değer verilmektedir (A= 0: tutulum yok; 1:<%10; 2: %10-%29; 3: %30-%49; 4: %50-%69; 5: %70-89; ve 6: %90-100). Yine bu 4 bölgenin her biri ayrı ayrı değerlendirilerek bölgelerdeki pigmentasyonun yoğunluğuna göre 0 ile 4 arasında bir değer verilmektedir (D= 0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin ve 4: maksimum). Toplam mMAŞİ skoru, belirtilen dört alan için pigmentasyon derecesi

(D) ve tutulum alanının (A) yüzde kapladıkları alanın yüzdesi ile çarpılması ve ayrı ayrı elde edilen değerlerin toplanmasıyla hesaplanmaktadır. Tablo 2'de mMAŞİ ölçeğinin değerlendirilmesi görülmektedir. Skor 0-24 arasındadır ve toplam skor arttıkça hastalığın şiddeti artmaktadır. Toplam mMAŞİ skoru ≤5 olanlar hafif, >5 olanlar orta ve şiddetli olarak iki gruba ayrılmaktadır(105). mMAŞİ skoru yaşlılarda, 3'ten fazla paritesi olanlarda, sentrofasiyal paternde ve ek dermatolojik komorbiditesi olanlarda daha yüksek bulunmuştur(106).

Tablo 2. mMAŞİ ölçeğinin değerlendirilmesi

| Lezyonun Yerleşimi | Puanlama | Toplam Puanın Hesaplanması |
|---|---|---|
| Alın | (0.3) x(A)x(D) | Alın mMAŞİ puanı + Sol Malar mMAŞİ puanı + Sağ Malar mMAŞİ puanı + Çene mMAŞİ puanı = Toplam mMAŞİ puanı |
| Sağ Malar | (0.3) x(A)x(D) | |
| Sol Malar | (0.3) x(A)x(D) | |
| Çene | (0.1) x(A)x(D) | |

### 2.1.9. Melazma ve Yaşam Kalitesi

Melazma sıklıkla yüz yerleşimli bir hastalık olması, kozmetik bir sorun yaratması, tedavilere dirençli olması ve sık nüks edebilmesinden dolayı hastalarda özgüven eksikliğine sebep olabilmektedir. Hastaların sosyal yaşamlarını negatif yönde etkileyerek günlük aktivitelerini kısıtlayabilmekte ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Depresyon ve melazma ilişkisinin araştırıldığı 2024 yılında yayımlanan bir meta-analiz çalışmasında, melazma hastaları arasında depresyon prevalansının %43,4 olduğu, bu oranın %3,4'lük tahmini global depresyon prevalansından 12 kat yüksek olduğu bulunmuştur(107). Melazmalı hastaların MAŞİ skorlarıyla yaşam kaliteleri arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır(108). Sonuç olarak, hastalarda yaşam kalitesinin hastalık şiddeti haricindeki faktörlerden de etkilendiği düşünülmektedir. Melazma hastalarında Skindex 16 ve dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) gibi ölçekler yerine hastalığın duygusal ve psikososyal etkisini daha çok ortaya koyan ve ayırt ediciliği daha yüksek bulunan Melazma Yaşam Kalitesi

Ölçeği (MYKÖ) kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir(109,110). Melazma Yaşam Kalitesi Ölçeği, Balkrishnan tarafından 2003 yılında geliştirilmiş ve doğrulanmış bir dermatolojik yaşam kalite anketidir(109). 2009 yılında Doğramacı ve arkadaşları tarafından Türkçe validasyonu yapılmıştır(111). Bu ölçek 10 sorudan oluşmaktadır; her bir soru için 1 (Hiçbir zaman), 2 (Nadiren), 3 (Bazen), 4 (Bilmiyorum), 5 (Oldukça), 6 (Çoğu zaman), 7 (Her zaman) şeklinde puanlama yapılmakta ve toplam 7 ile 70 arasında bir skorlama elde edilmektedir. Daha yüksek skorlar daha kötü bir hastalık yükünü ve yaşam kalitesini göstermektedir**.** Tablo 3'te MYKÖ ölçeğindeki sorular görülmektedir.

Tablo 3. MYKÖ ölçeği(111)

| |
|---|
| 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 ailenizle, arkadaşlarınızla ve komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi etkiledi mi? |
| 6. Cilt durumunuz insanlarla birlikte olma isteğinizi etkiledi mi? |
| 7. Cilt durumunuz insanlara ilgi göstermenizi engelledi mi? |
| 8. Cildinizdeki renk değişikliğinden dolayı kendinizi daha az çekici hissettiniz mi? |
| 9. Cildinizdeki renk değişikliğinden dolayı kendinizi daha az hayat dolu ve üretken hissettiniz mi? |
| 10. Cildinizdeki renk değişikliği özgürlük duygunuzu etkiledi mi? |

### 2.1.10. Korunma

Melazma tedavilere dirençli, sık nüks eden dolayısıyla idame tedavinin ve hastalığa sebep olabilecek faktörlerden korunmanın önemli olduğu yıllar boyu devam edebilen kronik bir hastalıktır.

Melazma etiyolojisinde rol alan UVR ve VL zararlı etkilerini azaltmak için fotokoruma melazma tedavisinin ilk ve en önemli basamağıdır. Hastalar ışığın en yoğun olduğu öğlen (sabah 10.00'dan 15.00'e kadar) saatlerinde güneşe maruz kalmamalı, dışarıdayken gölge aramalıdır. UVA ve VL bulutlardan, camlardan geçebildiğinden öğle saatlerinde camlardan da uzak durulmalıdır. Geniş kenarlı şapka, güneş gözlüğü ve güneşlik kullanılmalıdır(112).

Güneş koruyucular pigmentasyonu azaltır, topikal tedavinin etkinliğini arttırır ve melazma nükslerinin önlenmesini sağlar(113). Güneş koruyucular hastaların uyumu için uygulaması kolay, su bazlı formülasyonda olmalı, komedojenik olmamalı ve ciltte beyaz kalıntı bırakmamalıdır. Güneş koruması UVA1 dahil UVA, UVB ve yüksek enerjili görünür ışığı (HEV/400-465 nm) kapsamalı; SPF 30 ve üzeri, UVA koruma faktörü 20 ve üzeri olmalıdır. Tedavi yanıtını iyileştirmek için C ve E vitamini gibi antioksidanlar, antiinflamatuarlar ve immunomodülatörler içermelidir. Depigmente edici ajanlar (niasinamid) eklenerek tedavi etkinliği arttırılabilmektedir(71). Castanedo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma görünür ışık koruması içeren güneş koruyucuların hidrokinonun depigmente etkinliğini arttırdığını ortaya koymuştur(73).

Güneş koruyucular, 30 °C'nin altında saklanmalı ve kullanımdan önce son kullanma tarihleri kontrol edilmelidir. Işığa maruz kalmadan en az 20 dakika önce, cilt bakım rutinin son aşaması olarak uygulanmalı ve açık havadayken her 2 saatte 1 ve/veya terleme, yüzme gibi su temaslarından sonra tekrarlanmalıdır. Kullanım miktarı ise açıkta kalan cilde 2mg/cm2 şeklinde olmalıdır(112).

İnorganik filtreler (mineral filtreler), sürüldüklerinde tebeşirimsi beyaz görünüme sebep olmaması için güneş koruyucularında nanopartiküller boyutlarda kullanılır; dolayısıyla VL'ye karşı koruma sağlamazlar(114). Renkli güneş koruyucular, içerdikleri demir oksit ve pigmenter titanyum oksit ile hem UVR'ye hem

de HEV'e karşı etkiliyken renksiz güneş koruyucular sadece UVR'ye karşı etkilidir(115). Demir oksit içeren renkli güneş koruyucuların, inorganik filtreli (çinko oksit, titanyum oksit) veya organik filtreli (oksibenzon, sinnamat) renksiz güneş koruyuculara göre VL'nin geçirgenliğini daha etkili azalttığı ve nüksleri önlemede daha başarılı olduğu bulunmuştur(115–117).

Yapılan çalışmalar hem UVA1 hem de VL'nin Fitzpatrick cilt tipi IV-VI olanlarda pigmentasyonu başlattığını ancak VL'nin neden olduğu pigmentasyonun daha koyu ve daha dirençli olduğunu göstermektedir(118). Dolayısıyla koyu cilt tipine sahip bireyler başta olmak üzere pigmentasyon bozukluğu şikâyeti olan hastalarda renkli güneş koruyucular önerilmelidir.

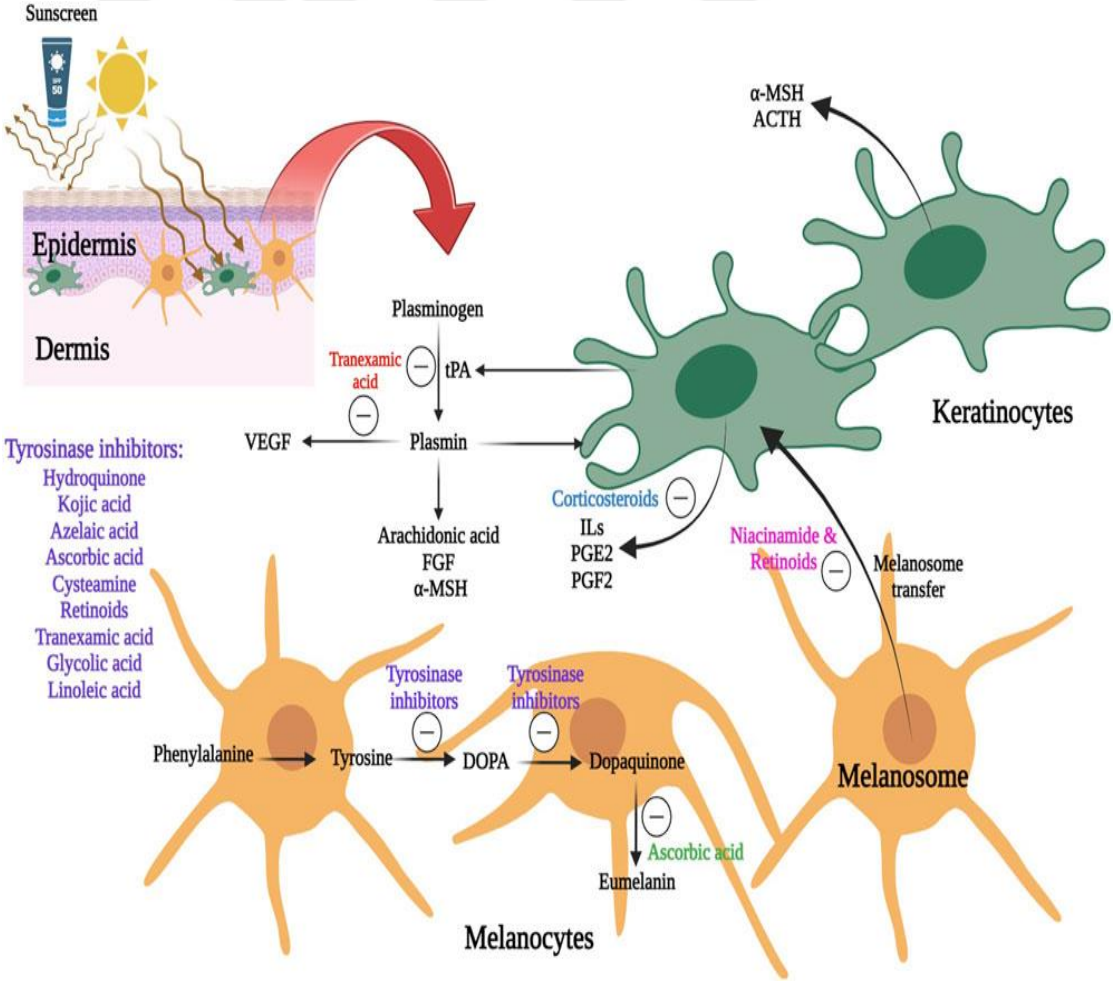
Güneş koruyucuların sikatrisyel bir alopesi olan frontal fibrozan alopesi (FFA) yaptığına ve D vitamini eksikliğine sebep olduğuna dair söylentiler toplumda bazı kesimlerde kullanımlarını kısıtlamaktadır. Yapılan bir meta analiz çalışmasında güneş kremi kullanımının FFA riskini 2,21 kat arttırdığı, ancak nemlendiricilerin de bu riski 2,9 kat arttırdığı bulunmuş ve cilt bakım ürünleri ile FFA gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek adına daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır(119). Passeron ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada günlük fotokoruma amacıyla güneş koruyucu kullanımının D vitamini sentezini etkilemediği, ancak koruyucu giysi, gölge, güneş kremi gibi tedbirleri birlikte uygulayan fotosensitif hastalığı olan hastalarda D vitamini eksikliği görülebileceği söylenmiştir(120).

Tüm bunlara ek olarak hasta eğitimi indükleyici faktörlerin tanımlanması ve önlenmesi, uzun vadeli iyilik halinin devamı, yeterli güneş korumasının sağlanması açısından önemlidir. Hastalara melazma tedavisinin zor ve uzun süreli olabileceği, nükslerin görülebileceği söylenmeli; tedavi ve fotokoruma önerilerine uyumun önemi anlatılmalı; ışığa duyarlandırıcı kozmetik ürünlerin kullanılmaması ve cilt nemlendirmesi konusunda yeterli bilgilendirme yapılmalıdır(71).

### 2.1.11. Tedavi

Melazma tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte olup; topikal ajanlar, sistemik tedaviler, kimyasal peelingler, lazer ve ışık tedavileri gibi çeşitli yöntemleri içermektedir. Tüm bu ajanların kombine edilmesi başarıyı artırmaktadır.

Melazma tedavisinde amaçlanan melanositlerin hızla çoğalmasının önüne geçilmesi, melanozom oluşumunun engellenmesi ve hali hazırdaki melanozomların parçalanmasını sağlamaktır. Pigment sentezini ve melanosit aktivitesini inhibe etmek, melanini uzaklaştırmak ve melanozomlardaki pigment granüllerini bozmak amacıyla tedaviler geliştirilmiştir(121). Birinci basamak tedavi fotokoruma ve kamuflaj teknikleri haricinde pigment üretim yolaklarını belirli aşamalarda bloke eden topikal ajanları içermektedir. İkinci basamak tedavi topikal ajanlarla kombine glikolik asit, trikloroasetik asit (TCA) gibi cildi soyucu kimyasal peeling uygulamalarından; üçüncü basamak tedavi ise lazer ve ışık tedavilerinden oluşmaktadır(122). Şekil 5'te melazma tedavisinde kullanılan çeşitli tedavi modaliteleri ve etki mekanizmaları görülmektedir(123).




Şekil 5. Melazma tedavilerinde kullanılan bazı ajanlar ve etki mekanizmaları(123)

#### 2.1.11.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler melazmada fotokorumadan sonra tercih edilen ilk basamaktır ve temel amaçları melanositlerin pigment üretim sürecini sekteye uğratmaktır. Tirozinaz melanin pigment üretiminde hız sınırlayıcı bir enzimdir ve L-tirozinazın L-3,4-dihidroksifenole (L-DOPA) dönüştürülmesi sürecinde görev alır. Bakır bu süreçte gerekli bir kofaktördür ve enzimlerin aktif bölgelerinde görev alır(122). Tablo 4'te melazma tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki mekanizmaları gösterilmektedir.

Tablo 4. Topikal melazma tedavisinde kullanılan ajanlar ve etki mekanizmaları(122)

| **Aşama** | **Süreç** | **Etkilenen Bileşen** | **Etkileyen Maddeler** |
|---|---|---|---|
| Melanin Sentezi Öncesi | Melanin stimulan hormon üretimi | Melanin stimulan hormon | Beta karoten |
| | DNA→Tirozinaz üretimi | Tirozinaz ekspresyonu | Tretinoin |
| Melanin Sentezi Sırasında | Tirozin → Melanin Ara Ürünleri → Melanin | Tirozinaz aktivitesi | Tirozinaz inhibitörleri: Thiamidol, Traneksamik asit, Arbutin, Azelaik asit, Kojik asit, Gentisik asit, Mequinol, Flavonoidler, Glabridin, Meyan kökü özütü, Dut özütü, Kitin, Resveratrol, Sisteamin, Hidrokinon |
| | | Serbest radikaller | Serbest radikal yakalayıcılar: Askorbik asit, E vitamini, Glutatyon |
| | | Bakır iyonları (Tirozinaz kofaktörü) | Şelatörler: Traneksamik asit, Desferrioksamin<br>Askorbik asit, Sisteamin |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Melanozom aktivitesi | 4n-Butilresorsinol, Liquiritin, Soya ekstresi |
| | | Melanozom matürasyonu | Arbutin, Deoksiarbutin |
| Melanin Sentezi Sonrası | Melanozomların keratinositlere transferi | Melanozom transferi | Niasinamid, Liquiritin, Soya özütü, Retinoik asit, Dioik Asit |
| | Keratinositlerden cilt yüzeyine deskuamasyon | Epidermal hücre döngüsü | Tretinoin, Alfa-hidroksi asitler (Glikolik asit, Laktik asit), Salisilik asit, Linoleik asit |
| | Enflamasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyon | Proinflamatuar mediyatörler | Kortikosteroidler, Traneksamik asit, İndometazin |
| | | Mast hücreleri | Kalsinörin inhibitörleri |
| | | Proteaz aktivatör reseptörü-2 | Soya özütü |
| | | Plazmin | Traneksamik asit |
| Destekleyici Faktörler | Cilt bariyerinin güçlendirilmesi | Lipitler, Seramidler | Seramid içeren nemlendiriciler, Omega-3, Omega-6 yağ asitleri |
| | Hormonal denge | Östrojen, Progesteron | Hormon düzenleyiciler: Östrojen antagonistleri, İnsülin duyarlılığını artıran ajanlar |

2.1.11.1.1. Hidrokinon

Hidrokinon, monobenzil ve monometil eterleri olmak üzere iki önemli türevi olan fenolik bir bileşiktir. Çay, buğday, meyveler, bira ve kahve gibi ürünlerde bulunur. Melazma tedavisinde kullanılan formu 1,4 dihidroksibenzendir. Hidrokinon, L-DOPA'yı melanine dönüştüren tirozinaz inhibisyonunu sağlar. Tirozinaz için bir substrat olarak hareket eder, enzimin aktif kısmındaki bakır ile etkileşip sülfidril gruplarını engeller ve reaktif oksijen ürünleri ile kinonlar üretip tirozinazı oksidatif hasara uğratır. Ayrıca ürettiği bu kinonlar melanositlerdeki DNA- ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe etmekte ve melanozomlara zarar vererek oluşumunu engelleyip, yıkımını artırmaktadır(52,124,125).

Ülkemizde topikal olarak %2'lik ve %4'lük formları bulunmaktadır. Tedavide tek ajan olarak %4'lük konsantrasyonu başarılıdır. Günde 2 kez şeklinde kullanılabilir; ancak genellikle geceleri uyumadan önce uygulama tavsiye edilir. 3 ay ile 1 yıl arasında kullanılması önerilen bu ajan 5-7 haftalık tedaviler sonunda doza bağlı bir şekilde pigmentasyonda azalma sağlar(121,126). Monoterapi olarak %4'lük form kullanıldığında hastaların %25'inde ilk 2 haftada kızarıklık ve tahriş gibi geçici inflamatuar bir reaksiyon izlenmiştir(121).

Hidrokinon epidermisten hızlıca emilerek, karaciğerde detoksifiye edilir(125). Cilt tahrişi, yanma hissi, pruritus, cilt neminin azalması, eritem, alerjik ve irritan kontakt dermatit, postinflamatuar hiperpigmentasyon (PIH) kısa süreli kullanımlarda sık karşılaşılan yan etkilerdendir(121,124). Kronik kullanımlarda ise ekzojen okronozis, pigmentli kolloid milia, sklera ve tırnak pigmentasyonu, yalancı sarı tırnak sendromu, katarakt, cilt esnekliğinin kaybolması, cilt iyileşmesinde bozulma, geçici veya kalıcı depigmentasyona sebep olabilir(52,124,125). Hayvan çalışmalarında kanserojen etkisi görülmüşse de insanlardaki çalışmalar kısıtlıdır ve kanıtlanmamıştır. Gebelerde ise kullanımı önerilmez(124,126).

2.1.11.1.2. Retinoidler

Retinoidler, A vitamini türevleri olup, melazma tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. Tretinoin, adapalen, isotretinoin ve tazoreten bu amaçla kullanılan retinoidlerdir(121,124). Monoterapi şeklinde kullanıldıklarında,

tedavi yanıtı oldukça yavaş gelişir(124). Hidrokinon ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanıldığında kortikosteroid kaynaklı atrofi hızını azaltır, hidrokinonun epidermise geçişini ve etkinliğini artırır(52,121,127). Tedavide en etkili sonuçlar 24 haftalık kullanımdan sonra alınır(122).

Retinoidler melazma tedavisinde birden fazla yolak üzerinde etkilidir. Bunlar tirozinaz enziminin inhibe edilmesi, tirozinaz transkripsiyonun TRP-1 ve TRP-2'yi inhibe ederek baskılanması, keratinositlere pigment transferinin engellenmesi, keratinosit yenilenmesinin arttırılması ve böylece epidermisin dökülmesiyle pigment kaybının hızlandırılması, hücrelerin pigment alım süresinin kısaltılması, stratum korneumda yoğunluğun artmasıyla birlikte melanin içeriğinin azalmasıdır(52,124,125,127). Bu ajanlar epidermisteki melanin üzerine etkiliyken dermiste biriken melanini etkilemez(122).

Retinoidlerin en yaygın yan etkileri irritasyon, kızarıklık, deskuamasyon ve paradoksal pigment artışıdır(52,124). Melazma tedavisinde retinoidlerin etkinliklerine baktığımızda retinol daha az irritasyon yapmakla beraber en düşük etkinliğe sahiptir. Adapalen uzun süreli kullanımda tretinoinin etkinliği kadar başarılıdır ve daha iyi tolere edilir(121,128).

Trifaroten akne vulgaris tedavisinde kullanılmakta olan retinoik asit reseptör gama için yüksek selektif yeni bir retinoiddir. Hayvan deneylerinde anti-pigment aktivitesi izlenmiştir, ancak melazmada kullanımıyla ilgili bir çalışma yoktur(129).

2.1.11.1.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, melazmanın tedavisinde yaygın olarak kullanılan üçlü kombine topikal formülasyonların bir bileşenidir(124). Hidrokortizon, deksametazon, mometazon furoat, flutikazon, fluosinolon asetonid bu formülasyonlarda kullanılan ajanlardır(121). Ancak, melazma üzerindeki kesin etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Olası mekanizmalar arasında; melanin biyosentezine doğrudan müdahale, melanositleri sitotoksik etki göstermeksizin fonksiyonel olarak değiştirmeleri ve epidermal hücrelerden prostaglandin ile sitokin salınımını inhibe etmeleri yer almaktadır(124,130,131).

Kortikosteroidler tekli ajan olarak uzun süreli veya uygunsuz kullanıldığında cilt atrofisi, kıllanma artışı, perioral dermatit, rozaseiform reaksiyonlar, akneiform erüpsiyonlar ve telenjiektazi gibi yan etkilere yol açabilmektedir(124,130–132). Buna ek olarak, vaskülarizasyonun melazmanın etiyolojisinde etkili olduğu düşünüldüğünde bu ajanların vasküler belirginliği artırarak melazmayı paradoksal olarak şiddetlendirebileceği de düşünülmektedir(124,133).

2.1.11.1.4. Kombinasyon tedavisi

Hidrokinon, retinoid ve topikal steroidden oluşan üçlü topikal kombine formülasyon yaygın olarak kullanılmaktadır(134). Tolere edilebilirliği ve etkinliği iyidir(121). İlk kez 1975 yılında Kligman-Willis tarafından hidrokinon %5, tretinoin %0,1, deksametazon %0,1 olan üç ajan bir araya getirilerek oluşturulmuştur(135). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı formülasyonda ise %4'lük hidrokinon, %0,05'lik tretinoin, %0,01'lik flusinolon asetonid bulunmaktadır(121).

Üçlü kombine tedavi, melazma için altın standart tedavi kabul edilir. Tek başına hidrokinon veya kojik asitten, çift kombine tedavilerden, kimyasal peelingler ile kombinasyonu ise her iki tedavinin tek başına kullanılmasından daha başarılı bulunmuştur. Tedavi yanıtı 6 haftadan sonra değişmez, dolayısıyla etkili bir idame tedavisine geçilmelidir. İdame tedavisi olarak olası yan etkilerinden dolayı önerilmese de haftada 2 gün şeklinde 6 ay ile 1 yıl arasında reçete edilebilir(136).

Tretinoin, hidrokinonun okside olmasını engelleyerek stabilizasyonunu arttırır, aynı zamanda diğer topikallerin epidermal geçirgenliği arttırarak biyoyararlanımlarını iyileştirir. Topikal kortikosteroidler melanin sentezini inhibe ederken, tretinoin ve hidrokinonun kullanımına bağlı irritatif etkileri azaltarak tedavinin tolere edilebilirliğini arttırır(135). Ancak yine de yanma, kızarıklık, kuruluk, soyulma ve koyu tenli bireylerde PIH bu rejimin olası yan etkileridir(121).

Çift kombine tedavi ise hidrokinon (%4) artı retinoik asit veya hidrokinon (%4) artı kojik asit veya glikolik asit (%5-10) rejimlerinden oluşur(121).

2.1.11.1.5. Mequinol (4-hidroksianizol)

Hidrokinonun monometil eteridir. Hidrokinon ile benzer mekanizmalar üzerinden etkinliğini gösterir ve yan etkileri ortaktır. %2'lik formülasyonu tretinoin %0,01 ile kombine kullanılır. Tolere edilebilirliği ve etkinliği hidrokinondan iyi olmakla birlikte yaygın kullanımı için daha büyük popülasyonlarda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır(52,121,124,137).

2.1.11.1.6. Kojik asit

Kojik asit Acetobacter, Aspergillus ve Penicillium türlerinden üretilen hidrofilik bir mantar ürünüdür. Etkisini enzimin aktif bölgesindeki bakıra bağlanıp tirozinazı inhibe ederek ve serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırarak gösteren bir antioksidandır. Klinikte %1 ve %4'lük konsantrasyonlarda kullanılır. Hidrokinon %2 ve glikolik asit (%5-10) ile kombine edilebilir, diğer birinci basamak tedavilere yanıtsız veya tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir(52,121,124). Tedavi yanıtı 2-4 haftalık düzenli kullanımdan sonra görülmeye başlar, 6 ay süreyle pigmentasyonda ilerleyici bir azalma sağlar(138). Yan etkileri cilt hassasiyetinin artışı, irritasyon ve pigmente kontakt dermatittir(121,132).

2.1.11.1.7. Azelaik asit

Azelaik asit doymuş bir dikarboksilik asittir. Doğada buğday, çavdar ve arpada bulunurken; Pityrosporum ovale adlı maya mantarı tarafından da üretilir. Tinea versicolordaki hipopigmentasyonun sebebidir(124). %20'lik formu günde 2 kez kullanılır ve 8 haftalık kullanımdan sonra pigmentasyonda bariz azalma izlenir(126,139). Tirozinazın yarışmalı bir inhibitörüdür. Tioredoksin redüktaz enzimini baskılayarak anormal melanositlerin çoğalmasını engeller ve seçici bir sitotoksisite yapar. Antiinflamatuar, antioksidan ve keratinizasyonu azaltıcı etkileri de vardır. DNA sentezini ve mitokondriyal oksidoredüktaz enzimini de baskılar. Sadece anormal melanositler üzerine etkili olduğundan sağlam ciltte herhangi bir açılmaya sebep olmaz(124). %20'lik formu %2'lik hidrokinondan daha etkili, %4'lük hidrokinon ve %10'luk traneksamik asit ile benzer etkinliktedir. Q-anahtarlı Neodymium: YAG (Nd:YAG) laser veya glikolik asit peelingler ile kombine edilebilir, böylece etkinliği arttırılabilir(121,136). Yan etkileri irritasyon, kızarıklık,

kaşıntı, soyulmadır; nadiren de akneiform döküntü, telenjiektazi, kıllanma artışı, astım ve vitiligoya sebep olabilir(124). Gebelerde ve laktasyonda güvenlidir(126).

2.1.11.1.8. Arbutin ve deoksiarbutin

Arbutin hidrokinon türevi olup; ayı üzümü (Arctostaphylos uva-ursi), yaban mersini (blueberry), turna yemişi (cranberry) ve armut ağacı gibi çeşitli bitki yapraklarının kurutulmasıyla elde edilir(52,124,125). Klinikte %1 veya %6'lık konsantrasyonları kullanılır(126). Deoksiarbutin, arbutinin sentetik bir türevidir. Arbutine göre daha kararlı bir moleküldür(140). Etki mekanizmaları; tirozinazın yarışmalı inhibisyonu, tirozin hidroksilaz ile DOPA oksidaz enzim aktivitesinin engellenmesi ve melanozom matürasyonunun baskılanmasıdır(52,124,125). Arbutin yüksek konsantrasyonlarda paradoksik pigment artışına sebep olabilir(52). Arbutin, hidrokinon ile karşılaştırıldığında melanositler için daha az sitotoksik; kojik asitle karşılaştırıldığında ise tedavi etkinliği daha düşük bulunmuştur(52,140). Deoksiarbutin ise hidrokinon ile karşılaştırılabilir bir güvenlik profili sunmakla birlikte, daha uzun süreli bir iyilik hali ve cilt ışıltısı sağlar(124,140).

2.1.11.1.9. Traneksamik asit

Traneksamik asit (TXA), lizin aminoasidinin sentetik bir derivesidir. Plazmin inhibitörü ve antifibrinolitik ajan olarak uzun yıllardan beri farklı endikasyonlarda kullanılmaktadır. TXA, plazminojen moleküllerine geri dönüşümlü bağlanarak plazminojen aktivatörünün plazminojeni plazmine çevirmesini engeller(121). Plazmin üretimini baskılayarak melanositler ve keratinositler arasındaki iletişimi bozar, tirozinaz enzim aktivitesini inhibe eder ve mast hücrelerinin aktivitesini yavaşlatır. Tüm bunlara ek prostaglandin, lökotrien, fibroblast büyüme faktörü, α-MSH, endotelin-1 gibi melanogeneze sebep olan etkenlerin üretimini azaltır ve melazma etiyolojisinde önemli bir yeri olan anjiyogenezi sınırlar(141–143). Topikal olarak uygulanan %5'lik lipozomal TXA ile hidrokinonun tedavi yanıtının karşılaştırıldığı çalışmalarda MAŞİ skorlarında benzer azalmalar izlenmiştir(126,144,145).

2.1.11.1.10. Niasinamid (Nikotinamid)

Niasinamid yani B3 vitamini, maya ve kök sebzelerde bulunan hücre metabolizması için elzem niasinin biyolojik aktif bir formudur(124,146). Nikotinamid

adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleofosfat (NADPH) gibi güçlü antioksidan özelliği olan koenzimlerin yapısında yer alır(126,146). Etki mekanizmaları; keratinositler ve melanositler araşındaki hücresel sinyal yolağını bozarak melanin üretimini azaltmak ve PAR-2 düzenleyerek melanozomların keratinositlere geçişini engellemektir(124,147). İnflamatuar baskılayıcı etkisi de olan niasinamid epidermal bariyeri stabilize eder, cilt mikrobiyomunu iyileştirir(126,148). %4 ya da %5'lik formlarda günde 2 kez monoterapi olarak veya diğer aydınlatıcılarla kombine kullanılabilir. Gebelerde ve laktasyonda güvenlidir(126).

2.1.11.1.11. Vitamin C (Askorbik asit)

Cildimizde doğal olarak bulunabilen hidrofilik bir vitamindir. Magnezyum askorbik-2-fosfat (MAP) formunun doğal formuna göre etkinliği daha iyidir(121,149). Ultraviyolenin ciltten geçişini engeller, kolajen üretimine yardımcı olur, tirozinazın aktif bölgesindeki bakır üzerinden enzim inhibisyonu yaparak melanin sentezini baskılar. Fotokoruyucu ve antioksidan bir ajandır. Yapılan çalışmalarda diğer antioksidan ajanlarla veya lazer tedavileriyle kombinasyonu monoterapötik olarak kullanımından daha başarılı bulunmuştur. Ciltten geçirgenliği zayıf olduğundan irritasyon gibi yan etkileri nadirdir(121).

2.1.11.1.12. Vitamin E (Alfa-tokoferol)

Yağda çözünen bu vitamin güçlü bir antioksidandır. Etki mekanizmaları; güneş ışınlarına karşı koruma, melanosit hücre membranlarının lipid peroksidasyonunun önüne geçme, hücre içinde glutatyon seviyelerinde artış, tirozinaz ve tirozin hidroksilaz aktivitesinin baskılanmasıdır(124). Tekli ajan olarak kullanımından ziyade askorbik asit gibi diğer antioksidanlarla kombinasyonu daha etkili bulunmuştur(150).

2.1.11.1.13. Diğer topikal tedaviler

Sisteamin, peroksidaz ve tirozinaz enzim inhibisyonu yaparak, melanozomların epidermal hücrelere transferini engelleyerek ve eumelanin sentezini feomelanin sentezine yönelterek antioksidan depigmente edici özellikleri olan bir ajandır(121,126,129). Üçlü kombine tedaviler ile kullanımı sinerjistik bir etkiye sahip olup bu tedavilerin yan etki profilini sınırlamıştır(151).

Bir fenol derivesi olan rezorsinol (rusinol) tirozinaz ve TRP-1'i baskılar. Bu iki molekülü aynı anda etkileyen ilk ajan olup, pigmentasyon şiddetini başarılı bir şekilde azalttığı görülmüştür. Günde 2 kez %0,1 ve %0,3 konsantrasyonlarda kullanılır(131,137).

Tiamidol, melazma tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan topikal ajanlardan biridir. Etkisini tirozinaz enzim inhibisyonu üzerinden gösterir. Çalışmalarda tiamidolun hidrokinon ile benzer veya daha iyi bir etkinliğe sahip olduğu, 12 haftalık kullanımdan sonra yapılan değerlendirmelerde hidrokinona kıyasla daha düşük bir mMAŞİ skorunun elde edildiği görülmüştür(131,152).

Dioik asit, nükleer peroksizom proliferatör aktivatör reseptörüne agonist olarak bağlanıp; tirozinaz transkripsiyonunu ve melanozomların keratinositlere geçişini engeller(137).

Metformin, melanin sentezini hücre içi cAMP miktarını azaltarak sekteye uğratır. Lipofilik özelliği az olduğundan ciltten emilimi zordur, dolayısıyla yüksek konsantrasyonlarda (%30) kullanılmalıdır(126).

Metimazol, peroksidazı baskılayarak pigmentasyon azaltıcı etkisini ortaya koyan antitiroit ilaçtır. Topikal olarak kullanılan %5'lik metimazolun melanositler için sitotoksik olmadığı gösterilmiştir(126).

Melatonin, güneş ışığı kaynaklı serbest radikalleri azaltan ve α-MSH üretimini baskılayan epifiz bezinden salgılanan antioksidan bir hormondur. Yapılan bir çalışmada melazmalı hastalarda oksidatif stres arttığından melatonin ve katalaz seviyeleri sağlıklı popülasyona göre düşük bulunmuştur(126,153).

Malassezia furfur adlı mantar tarafından üretilen doğal bir indol molekülü olan malassezin melanositleri apoptoza teşvik eder ve tirozinaz inhibisyonu yapmadan pigmentasyon yolağını etkileyen aril hidrokarbon reseptörünün agonisti olarak davranıp melanin sentezini baskılar(126).

N-asetil glukozamin, hiyalüronik asidin yapısal bileşeni olan doğada ve insanda bulunan bir amino şekerdir. Etkisini tirozinaz enziminin glikolizasyonunu inhibe ederek gösterir. %2'lik konsantrasyonlarda tekli ajan veya niasinamid ile kombine edilerek kullanılabilir(154).

#### 2.1.11.1.14. Botanik ürünler ve bitki özleri

Melazma tedavilere dirençli, sık nüksün görüldüğü bir hastalık olduğundan yıllardır yeni tedavi ajanları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Mevcut tedavilerin olası yan etkileri pigmentasyon bozuklukları için daha doğal özlerin geliştirilmesine yönelimi arttırmıştır. Bu biyolojik aktif içerikler, geleneksel cilt beyazlatıcı ürünlere etkili ve güvenli bir alternatif sunmaktadır.

Bitkisel kaynaklı preparatlar hem topikal hem de oral olarak kullanılabilir. Flavonoidler, melanin üretimini baskılamanın yanı sıra antioksidan, antiviral, inflamatuar baskılayıcı ve kanser önleyici özelliklere sahiptir(124,125,137). Meyan kökü, orkide, deniz yosunu, kahve çekirdeği ve dut özleri, melanin üretimini azaltarak epidermal melazmanın tedavisinde etkili ajanlar arasında yer alır(52,124). Soya özleri, PAR-2 aktivasyonunu inhibe ederek melanozom transferini engeller ve antioksidan etkileri sayesinde ciltteki hiperpigmentasyonu azaltabilir(52,124,137,155).

Yeşil çay özleri doza bağlı olarak melanin üretimini düzenleyebilir. Serbest radikalleri nötralize etme özelliği olan üzüm çekirdeği ekstratı (proantosiyanidin), oral alımda melazma tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir. Aloe vera'dan elde edilen aleosin melanin sentez basamaklarındaki enzimleri sekteye uğratarak etkisini gösterir(52,124,125,137). Çilek ve yeşil çaydan elde edilen ellajik asit, tirozinaz aktivitesini engelleyerek ve melanositlerin çoğalmasını kontrol altına alarak hiperpigmentasyonu önleyebilir. Gentisik asit, melanin üretimini sitotoksik etki göstermeden azaltabilen bir bileşiktir(124,132,137).

Hidroksikumarinler ve umbelliferon hem melanin sentezini bozar hem serbest radikalleri nötrler hem de güneşten koruyucu özellikleri sayesinde melazma tedavisinde fayda sağlarlar. Sinnamik asit, tirozinaz aktivitesini ve üretimini azaltarak ciltteki koyu lekeleri gidermeye yardımcı olur(52,124,137,155). 2023 yılında Sarkar ve arkadaşlarının derlemesinde yer alan topikal tedavi önerileri Tablo 5'te yer almaktadır(136).

Tablo 5. Topikal tedavi önerileri(136)

| |
|---|
| Her gün yatmadan önce uygulanacak şekilde üçlü kombine tedavi ile (%4 hidrokinon + %0,05 retinoik asit + %0,01 flusinolon asetonid) başlayın. En uzun 8 haftalık uygulama önerilmektedir (A sınıfı öneri). |
| Monoterapi olarak hidrokinon ile (%2-4) başlayın. 3 ay- 1yıl süreyle devam edilebilir. Diğer aydınlatıcılar (kojik asit, azelaik asit vb.) eklenebilir. |
| İdame tedavisinde kojik asit %2 krem, azelaik asit %20 krem, arbutin krem, askorbik asit veya üçlü kombine tedavi haftada iki kez 6 ay-1yıl süreyle kullanılabilir (A sınıfı öneri). |

#### 2.1.11.2. Sistemik Tedaviler

##### 2.1.11.2.1. Traneksamik asit

Traneksamik asit (TXA), antifibrinolitik hemostatik özelliği olan bir ajandır. Güneş maruziyetine sekonder ortaya çıkan plazmin aktivitesini engelleyerek keratinositler ve melanositler arasındaki iletişimi bozar. Ayrıca antiinflamatuar, mast hücrelerini baskılayıcı ve vaskülarizasyonu kısıtlayıcı etkileri de vardır(156). Melazma üzerindeki etkinliği 1996 yılında ürtiker tedavisi amaçlı 2-3 haftalık süreyle traneksamik asit kullanan hastaların pigmentasyon şikayetlerinin gerilemesi ile rastlantısal olarak bulunmuştur(121). Melazma tedavisinde topikal kullanımın yanında oral, intradermal (mikroenjeksiyon tekniği ile), transdermal (mezoterapi tekniği ile) veya intravenöz olarak uygulamalar yapılmıştır.

Yapılan bir çalışmada aylık 4mg/ml dozunda traneksamik asit mikroiğneleme yoluyla transdermal ve mikroenjeksiyon yöntemiyle intradermal olarak uygulanmış. 3 aylık takip sonunda mikroiğneleme yönteminde intradermal uygulamaya kıyasla MAŞİ skorunda daha fazla gerileme izlenmiştir. Kızarıklık ve ağrı bu iki yöntemin sınırlayıcı faktörleridir(136,157).

Oral traneksamik asidin bölünmüş dozda 500-750mg/gün şeklinde maksimum 6 aylık süreyle kullanılması önerilmektedir. Melazmada tek ajan olarak, diğer cilt

aydınlatıcı topikallere eşlikçi veya lazer, ışık tedavileri ile kombine kullanılabilir(136). Yan etki olarak en çok kas-iskelet sisteminde ağrı, gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı bulantı, kusma, diyare ve nadiren oligomenore/hipermenore bildirilmiştir. Henüz trombotik bir olay bildirilmemiş olsa da kontrendikasyonları renal yetmezlik, malignite, kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıkları, hali hazırda antikoagülan ilaç kullanımı, tromboembolik hastalık öyküsü ve hamileliktir. Hormonal tedavi kullanan ve sigara içen hastalar ise göreceli kontrendikasyonlarını oluşturur(126).

2.1.11.2.2. Piknogenol

Piknogenol yani Fransız deniz çamı ekstraktı, enzim kaynaklı nitrik asit sentazın üretimini uyararak serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırır ve inflamasyonu baskılayıcı etki gösterir. Tirozinaz enzimini baskılayarak pigment üretimini engeller ve UVB'nin ciltte yarattığı eritematojenik etkiyi azaltır. Yapılan çalışmalarda E ve C vitamininden daha güçlü antioksidan özelliği olduğu gösterilen bu ekstrakt ikiye bölünmüş dozlarda 75-150mg/gün şeklinde 2-4 ay boyunca kullanılabilir(126,158).

2.1.11.2.3. Polypodium leucotomos

Hücre membran iskeletinin stabilliğini koruyan, reaktif oksijen ürünlerini temizleyerek antioksidan, bağışıklık düzenleyici ve fotokoruyucu bir etkinlik gösteren tropikal bir eğrelti otudur. Monoterapötik olarak kullanımı için yeterli çalışma yoktur(134,136).

2.1.11.2.4. Glutatyon

Glutatyonun melazma tedavisindeki etki mekanizmaları; bakır şelatörü olarak tirozinaz enzim inhibisyonu yapmak, süreci başlatacak tirozinazın premelanozomlara transferini engellemek, eumelanin sentezini feomelanin sentezine kaydırmak ve serbest radikalleri ortadan kaldırmaktır. Melazmalı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha az plazma glutatyon seviyeleri ölçülmüştür. Topikal, oral, intravenöz veya intradermal uygulamalar yapılabilmektedir(121). 2023 yılında Sarkar ve arkadaşlarının derlemesinde yer alan sistemik tedavi önerileri Tablo 6'da yer almaktadır(136).

Tablo 6. Sistemik tedavi önerileri(136)

| |
|---|
| Oral traneksamik asit; bölünmüş dozda 500-750mg/gün 6 ay süreyle kullanılabilir. Melazmada hafif-orta derecede iyilik hali sağlar. |
| Oral piknogenol; monoterapi olarak önerecek yeterli çalışma yoktur. |
| Oral polypodium leucomotos; monoterapi olarak önerecek yeterli çalışma yoktur. |

#### 2.1.11.3. Kimyasal Peelingler

Kimyasal peeling, bazı ajanların cilde uygulanarak epidermisin ve/veya bazı aplikatörler yardımıyla dermisin kontrollü bir şekilde tahrip edilmesi işlemidir. Özellikle epidermal ve mikst melazma tiplerinde tercih edilirken, dermal melazma vakalarında komplikasyon riskini artırabileceğinden dikkatli uygulanmalıdır(124,159).

Tedavide ulaşılan cilt seviyesine göre bazal tabakayı geçmeyen epidermiste etkili yüzeyel peelingler, papiller dermis ve üst retiküler dermise etkili orta seviye peelingler ve orta retiküler dermise etkili derin peelingler olarak sınıflandırılır(160). En sık yüzeyel ve orta derinlikli peelingler kullanılır. Derin peelinglerde epidermis ortadan kaldırılır ve kalıcı hiper/hipopigmentasyon, hipertrofik skar, enfeksiyon, alerjik reaksiyon, akneiform döküntü, kalıcı kızarıklık, milia gibi komplikasyonlara yol açabileceğinden melazma tedavisinde pek önerilmez(137).

Etki mekanizmaları; epidermal hücrelerin devir daim süresini kısaltmak, epidermisin yapılanmasını hızlandırmak, istenmeyen keratinositleri ve melanin pigmentini uzaklaştırmak tüm bu aşamalardan sonra fibroblastların devreye girmesiyle kolajen ve elastik lif sentezini arttıran inflamatuar süreci başlatarak dermal yenilenmeyi sağlamaktır(126,161).

Kimyasal peeling, tek başına uygulanabileceği gibi, daha iyi sonuçlar elde etmek için diğer klinik işlemler ve topikal tedavilerle kombine edilebilir(124,137). Ayrıca, peeling öncesinde cildi hazırlamak amacıyla düşük konsantrasyonda tretinoin, hidrokinon veya glikolik asit gibi depigmente edici ajanların kullanımı önerilmektedir. Bu ajanlar, cildin soyulma sürecini düzenleyerek peeling ajanlarının daha homojen

şekilde cilde nüfuz etmesini sağlar. Aynı zamanda, sebum üretimini azaltarak ve stratum korneumu incelterek cildin yenilenmesini hızlandırır. Bu sayede hem iyileşme süresi kısalır hem de peelingin etkileri daha uzun süre korunur. Daha iyi bir sonuç için, işlemden en az 2 hafta önce uygulanmaya başlanmalıdır(124,159).

2.1.11.3.1. Alfa hidroksi asitler (AHA) ve türevleri

Glikolik asit bu amaçla en sık kullanılan alfa hidroksi asit (AHA) olup genellikle %30-70 oranında hazırlanır. 2-3 haftalık aralıklarla 3-5 dakika bekletilerek uygulanır sonrasında salin solüsyon veya %1'lik bikarbonat solüsyonu ile yıkanır(159). Glikolik asit AHA'lar arasında en küçük moleküler yapıya sahiptir, bu da onun epidermisten daha hızlı emilmesini sağlar. Glikolik asidin temel etki mekanizması, stratum korneumu incelterek epidermal dökülmeyi arttırmasıdır(131). Hafif yanma hissi, kızarıklık, soyulma ve geçici PIH'a sebep olabilir(159). Özellikle epidermal ve mikst melazma türlerinde etkili bulunmuştur. Aynı zamanda topikal tedavilerle birlikte kullanıldığında sinerjistik etki yaratır(124).

Laktik asit de epidermolizi arttıran bir ajandır, tirozinaz enzimini de inhibe eder(159). Yapılan bir araştırmada laktik asidin koyu tenli hastalarda bile güvenli, etkili ve daha uygun maliyetli bir alternatif olduğu gösterilmiştir(162).

Fitik asit etkinlik gösterebilmesi için düşük pH'a ihtiyaç duyan antioksidan bir ajandır. Diğer AHA'lardan farklı olarak nötralizasyon gerektirmemesi önemli bir avantajdır. Sadece stratum korneum tabakasında deskuamasyon yaparak hafif yüzeyel peeling özelliği gösterir. Dolayısıyla hassas ciltlerde de güvenlidir(124,159).

Mandelik asit ise aromatik bir AHA'dır. Daha büyük moleküler yapısı nedeniyle cilde daha yavaş nüfuz eder, bu da onu daha az tahriş edici hale getirir. Dermal melazmada bile etkili olduğu rapor edilmiştir, bu yönüyle diğer AHA'lardan farklılık gösterir(124,137,159).

2.1.11.3.2. Beta hidroksi asitler (BHA) ve türevleri

Salisilik asit %3-5 konsantrasyonda kullanılan bir beta hidroksi asittir (BHA). Keratolitik ve antiinflamatuar özelliklere sahiptir, ayrıca ciltte yaygın bir beyazlatıcı etki gösterdiği bildirilmiştir. Pilosebase üniteye lipofilikliği sayesinde etki eder. Küçük

moleküler yapısı sayesinde deriye hızla nüfuz eder, bu da PIH riskini azaltır. Mandelik asit ile kombinasyonu dengeli bir peeling sağlar(124,132,159,160).

Lipohidroksi asit salisilik asidin bir türevidir. İçerdiği ek bir yağ asidi zinciri sayesinde lipofilik özelliği artar bu sayede ciltle daha iyi etkileşime girer ve keratolitik etkisi güçlenir. Ancak glikolik asit ve salisilik aside kıyasla cilde daha az derinlikte penetre olur. Fizyolojik cilt asit-baz dengesine (pH) yakın olduğu için tahrişe neden olmaz ve nötralizasyona ihtiyaç duymaz(124,137,159).

2.1.11.3.3. Diğer kimyasal peeling ajanları

Pirüvik asit bir alfa keto asit olup, %40-70 konsantrasyonlarında kullanılan yüzeysel peelingtir. Ciltteki yağlanmayı azaltma ve antimikrobiyal etkileri de vardır. Ancak güçlü bir yanma hissi oluşturması nedeniyle pratikte nadir kullanılır(124,137,159,160).

Trikloroasetik asit (TCA), olası komplikasyonlardan dolayı koyu tenlilerden ziyade açık tenli bireylerde daha fazla tercih sebebi olan etkili bir tedavidir(159). Protein ve keratinositlerde koagülasyon nekrozuna sebep olur. %10-35 konsantrasyonlarında yüzeysel peeling, %35-50 konsantrasyonlarında ise ciltten daha hızlı geçerek orta seviye peelingi yapar. Dermal ve mikst melazma tedavisinde skar oluşumu, renk değişiklikleri, yoğun yanma hissi ve ciltte çatlama gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı önerilmez(124,159,160).

Jessner solüsyonu rezorsinol, salisilik asit ve laktik asit içeren alkol bazlı yüzeysel peeling ajanıdır. Tek başına kullanılabileceği gibi, glikolik asit veya TCA ile kombine edilerek de uygulanabilir. Jessner solüsyonunun TCA ile uygulanması, ajanların cilde daha homojen emilmesini sağlayarak kontrollü ve efektif bir peeling oluşturur(124,159,160).

%1'lik tretinoinin peeling formunda kullanımının %70 glikolik asit peeling ile karşılaştırılmasında minimal yan etkiler ile benzer tedavi başarısı elde edilmiştir(163).

Asidifiye amino asit peelingler tirozinaz enzimini baskılayan, reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldıran ve cilt yenileyici özelliklere sahip olan ajanlardır. Hassas ve nemini kaybetmiş ciltlerde kullanımı fizyolojik cilt pH'ına benzer bir pH'a sahip olduğundan ve ciltteki nemi arttırdığından başarılıdır(124,137).

#### 2.1.11.4. Dermabrazyon

Bir mikromotor ve dönen bir elmas prob aracılığıyla epidermis ve dermisin bir kısmının mekanik olarak soyulması işlemidir(126). İşlem sonunda cilt yenilenmesi hızlanır. Kimyasal peeling ve topikal ajanlara göre daha derine ulaşılabildiğinden dermal tip melazmada başarı sağlanabilir. Lazer gibi ısı veya ses dalgaları üretmediğinden çevredeki sağlıklı dokuya daha az zarar verir. Uzamış eritem, gecikmiş yara iyileşmesi ve milia oluşumu olası yan etkileridir(164).

Mikrodermabrazyon işleminde ise stratum korneum tabakasında hasarlanma olduğundan daha iyi tolere edilebilir ancak melazma için çalışmalar kısıtlıdır(124,131).

#### 2.1.11.5. Mikroiğneleme ve Mikroiğne Radyofrekans

Mikroiğneleme, ciltte küçük hasarlar oluşturma yoluyla epidermal hücre döngüsünün hızlanmasını böylece melanin pigment klirensinin artmasını sağlar(105). Ayrıca hasarlı ciltte kolajen ve elastin üretimini uyararak melazma etiyolojisinde yeri olan fotoyaşlanma sürecini yavaşlatır. Radyofrekans ile kombinasyonunda ise oluşturulan mikroskopik kanallarda ortaya çıkan termal enerji ile benzer etkiler yakalanır. Topikal ilaçlarla kombinasyonu ajanların ciltten daha kolay ve derine penetrasyonunu sağlar, ancak penetrasyon düzensizdir ve olası bir sistemik emilimin olumsuz etkileri görülebilir(126). Epidermal bütünlük korunduğundan iyileşme hızlıdır ve koyu tenli bireylerde de tercih edilebilir(123).

#### 2.1.11.6. Lazer ve Işık Tedavileri

Lazer ve ışık bazlı tedaviler, selektif fototermoliz yapan tedavilerdir(165). Yüksek maliyetleri ve olası yan etkileri nedeniyle genellikle geleneksel tedavilere yanıt vermeyen melazma hastalarında ve Fitzpatrick deri tipi I-III olan bireylerde tercih edilmektedir(137). Melaninin parçalanması için 630-1100 nm dalga boyuna sahip 1 mikro saniyeden kısa süreli atım yapan bir lazere ihtiyaç vardır(165). Lazerlerle amaçlanan melanosit sayısını azaltmak, keratinositlerde biriken melanini ortadan kaldırmak ve melazmanın gelişiminde rolü olduğu bilinen damarlanma artışını melanin pigmenti ile hedef almaktır(137).

Lazer ve ışık tedavileri sonrasında özellikle koyu tenli hastalarda PIH, melazmanın şiddetinin artması, tekrarlaması veya rahatça seçilemeyen melazmanın belirgin hale gelmesi izlenebilir(133,137,165). Tüm bunlar lazer uygulanırken dermise düşen melanositlerin bu seviyede pigment artışına sebep olması ve bazal hücre tabakasında meydana gelen hasarın sitokinlerin salınımını tetikleyerek epidermal melanositleri uyarmasından kaynaklıdır(124).

Yoğun Atımlı Işık (IPL), melazma tedavisinde FDA onayına sahip geniş spektrumlu bir ışık kaynağıdır(166). Bu tedavi; keratinosit ve melanositlerdeki melaninin ışık enerjisini absorbe etmesiyle ortaya çıkan fototermoliz etkisi ile epidermal koagülasyon yapar ve damarsal yapılar üzerine de etki ederek melazmadaki pigmentasyonu ve vaskülarizasyonu azaltır(133,165). IPL dermal ve mikst tip melazmalarda öne çıkan bir seçenek olup kısa süreli bir hazırlık ile kolay uygulanabilir olması, düşük yan etki profili ve iyileşme süresinin kısa olması gibi sebeplerle de tercih edilir(133). Epidermal tip melazmada 500-550 nm, dermal ve mikst tip melazmada ışığın daha derine penetre olabilmesi için daha yüksek dalga boyuna ihtiyaç vardır(165). IPL, Q-Switched lazerlerle kombine edilebilir ancak PIH riski artabilir(133).

Q-Switched Neodymium: YAG (Nd:YAG) lazer melazma tedavisinde sıkça tercih edilmekte olup yüksek enerji ile ortaya çıkardığı fotoakustik etkiyle melanozomları hasarlar ve içlerindeki melanin granüllerini parçalar. Ayrıca yüzeysel subpapiller pleksusa verdiği hasar ve kolajen üretimini uyarıcı etkileri sayesinde cildin daha genç görünmesini sağlar. 1-2 haftalık periyotlarla uygulanan düşük enerjili Q-Switched Nd: YAG lazer (lazer tonlama) büyük spot aralığı (6-8 mm) ve düşük enerji seviyelerinde (1.6-3.5 J/cm2) hücrelere zarar vermeden melanine yönelik seçici bir fototermoliz yapar(129,165). Lazerden önce Kligman tedavisinin kullanılması etkinliğini arttırır ve işlem sonrası oluşabilecek PIH ihtimalini azaltır(124,165). Bununla birlikte seans sayısının 6-10'u geçmesi ve tedavi sıklığının haftada birden daha kısa sürede olması kızarıklık, ödem, hipo/hiperpigmentasyon, akne benzeri döküntü, kanama odakları, ürtiker ve herpes reaktivasyonu gibi yan etkilerin önüne geçmek amacıyla önerilmemektedir(165).

Q-Switched alexandrite lazer (755 nm) melazmanın mikst tipinde etkili olup düşük enerjili kullanımının Nd: YAG lazer ile benzer tedavi etkinliğine sahip olduğu gösterilmiştir(167).

Q-Switched ruby lazer (694 nm) ise melanin seçiciliği daha yüksek olmasına rağmen etkinliği konusunda daha büyük hasta gruplarında yapılmış kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır(165).

Yeni nesil lazerlerden pikosaniye lazerler, pikosaniyeler seviyesinde kısa bir atım süresinde enerjiyi yaydığından fototermal etki azalırken fotoakustik etki artar, bu da çevre doku için daha güvenlidir. Pikosaniye lazerler 532 nm (KTP), 755 nm (Alexandrite) ve 1064 nm (Nd: YAG) dalga boylarına sahip olabilir. Melazmada etkili sonuçların alındığı bu tedavi sonrası daha az ağrı ve akne benzeri döküntü izlense de nüks oranları fazladır(129).

Erbium: YAG lazer (2940 nm) ve karbondioksit (CO2) lazer (10600 nm) ablatif lazerler olup suyu hedeflerler. Epidermal ablasyon yapan bu lazerler melanin miktarı artmış keratinositleri ve melanositleri buharlaştırarak yok ederler. Yaydığı ısının yüksek olması sebebiyle non-fraksiyone olanlarında diskromi görülebilir(126).

Pulsed dye lazer (PDL) ise koyu tenli bireylerde sık tercih edilmese de melazma etiyolojisindeki damarlanma artışını hedef alan bir tedavidir. Üçlü kombine tedavi ile kullanılması topikalin etkinliğini arttırır(165).

Fraksiyonel lazerler melazma tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek lazer teknolojisi olup daha hızlı iyileşme süresi ve daha düşük skar, hiper/hipopigmentasyon riski sunduğundan sık tercih sebebidir(165). Uzun vadeli kalıcı iyileşme sağlayamaması, kızarıklık, ödem, yanma hissi gibi şikayetler non-ablatif fraksiyonel lazer uygulamasının eksileridir(133). Non-ablatif fraksiyonel thulium lazer (1927 nm) bazal membrana dek ulaşabildiğinden melazmada başarılı sonuçların alınabileceği yeni bir tedavi modalitesidir(168).

Son çalışmalar 675 nm dalga boyundaki RedTouch lazerin melanine afinitesi fazlayken, oksihemoglobin ile etkileşiminin düşük olduğunu, çoğu cilt tipinde işlem sırasında ve sonrasındaki yan etkiler açısından güvenli bir profil çizdiğini ve pigmentasyonun giderilmesinde başarılı olduğunu göstermektedir(129).

Lazerlerin kombine edilmeleri, melazma tedavisinde etkinliği artırmak amacıyla araştırılmaktadır. Alexandrite lazerin, CO2 lazer ve Q-Switched Nd: YAG lazer ile kombinasyonu melazmada iyi sonuçların alındığı ve işlem sonrası komplikasyonun daha az görüldüğü rejimlerdir. Pulsed CO2 lazer ablasyon sağlarken Alexandrite lazer daha derine penetre olarak dermal melanini parçalayabilir böylece her seviyeye ulaşılır(137,169). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma melazma hastalık süresi 2 yıldan uzun olanların tedaviye dirençli olduğunu, açık kahverengi melazması olanların ise tedaviye daha iyi yanıt verdiğini ortaya koymuştur(170). Lazer tedavisinin topikal ajanlar veya dermabrazyon gibi yöntemlerle birleştirilmesi tedavinin daha kalıcı olmasını sağlar ve yan etki profilini kısıtlar(137).

## 2.2. PARMAK ORANI (2D:4D)

### 2.2.1. Parmak Oranı Nedir? Nasıl Ölçülür?

Parmak oranları, antenatal dönemde maruz kalınan cinsiyet hormonlarının etkisiyle belirlenen morfolojik bir özelliktir. Günümüzde en sık bahsi geçen ve diğer parmak oranlarına kıyasla anne karnındaki hormonal maruziyete daha özellikli olduğu bilinen parmak oranı ikinci parmak uzunluğunun (2D), dördüncü parmak uzunluğuna (4D) oranıdır(171). Testosteron hormonu dördüncü parmak gelişimi üzerine, östrojen hormonu ise ikinci parmak gelişimi üzerine pozitif yönde etkilidir; buna göre 2D:4D olarak bilinen işaret parmağının uzunluğunun yüzük parmağının uzunluğuna oranı prenatal dönemde maruz kalınan östrojen/testosteron konsantrasyonuyla ilişkilidir(13,14). Bu bağlamda ilk çalışmalar Manning ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 4. parmağın gelişiminde antenatal dönemdeki testosteron maruziyetinin, 2. parmağın gelişiminde ise yine bu dönemdeki östrojen maruziyetinin etkili olduğu bulunmuştur(15). Doğal olarak 2D:4D oranı cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Kadınlarda intrauterin dönemde daha yüksek östrojen ve daha düşük testosteron miktarıyla korele olarak 2D:4D oranı artarken bu oran yapılan çalışmalarda 0.965 ± 0.026 bulunmuştur. Erkeklerde ise intrauterin dönemdeki yüksek testosteron ve düşük östrojen miktarıyla korele 2D:4D oranı azalırken ve 0.947 ± 0.029 olarak

ölçülmüştür(15,172). Hormonal değişikliklerden etkilenen 2D:4D oranının etnik gruplar arasında da farklılık göstermesi beklenen bir durumdur(173).

Sağ ve sol eldeki parmak uzunlukları çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bunlardan bir tanesi dijital kumpas ile yapılan ölçümdür. Parmak ölçümündeki referans noktalar 2. ve 4. el parmaklarını el ayasından ayıran proksimal çizginin orta noktası ile parmakların distaldeki en uç noktalarıdır. Bu iki nokta arasındaki mesafe düz bir zemin üzerinde elin volar yüzünden dijital kumpas aracılığıyla ölçülmektedir ve ikinci parmak uzunluğu dördüncü parmak uzunluğuna oranlanarak ayrı ayrı sağ ve sol elin 2D:4D oranı bulunmaktadır. Şekil 6'da referans noktalar görülmektedir. Bu ölçüm için radyografik incelemeler, elin fotoğraflanması veya taranmasından sonra ölçüm gibi yöntemler de kullanılabilmektedir(173).



Şekil 6. Parmak ölçümünde referans noktalar

### 2.2.2. Parmak Oranını Etkileyen Faktörler ve Cinsiyet Hormonları Arasındaki İlişki

Anne karnında 10-18. haftalar arasında cinsiyete özgü hormonlar bebekte en belirgin değişiklikleri ortaya koyar(174). Fetal dönemde 14. haftada parmakların tamamen belirginleştiği ve parmak uzunluk oranının bu dönemden itibaren sabitlendiğine dair kanıtlar mevcuttur(14,174,175). Ayrıca bazı çalışmalarda 2D:4D

oranının 2 yaşından sonra değişmediği söylenmektedir(176). Bir araştırmada ise Jamaikalı prepubertal dönemdeki erkek ve kız çocuklarının 2D:4D oranında 4 yıllık izlemde küçük artışlar not edilmiştir(177). Bu oranda yaşam boyu değişiklik olup olmayacağının net bir şekilde ortaya konabilmesi için geniş katılımcılı, farklı toplumlarda çok sayıda longitudinal çalışma yapılmalıdır. Ancak günümüzde literatürde parmak oranlarında postnatal dönemde göz ardı edilebilecek değişikliklere rağmen prenatal dönemle anlamlı bir farklılığın olmadığına dair birden çok sayıda çalışma vardır ve değişmediği kabul görülmektedir(14,174,175). Tüm bunlardan yola çıkarak 2D:4D oranının yaşam boyu maruz kalınan seks steroidlerinden, hormon takviyelerinden veya diğer faktörlerden etkilenmediği yorumu yapılabilir.

Halihazırda cinsiyete özgü olarak antenatal dönemdeki yüksek fetal testosteron organların erkekleşmesine ve 4. parmağın uzunluğunun artmasına sebep olurken, östrojen hakimiyeti ise organların kadınlaşmasına ve 2. parmak uzunluğunun artmasına sebep olmaktadır. Bu da erkeklerde kadınlara kıyasla daha düşük bir 2D:4D oranının elde edilmesine sebep olmaktadır(14,174). Çünkü dördüncü parmağın diğer parmaklara oranla daha fazla androjen reseptörlerine (AR) sahip olduğu, diğer parmaklarda (özellikle 2. parmaklarda) bu tür reseptörlerin daha az olduğu bilinmektedir. Bu bilgiyi doğrular nitelikte bir bulgu olarak 4. parmağın dermisinin, androjene karşı yüksek bir duyarlılık gösterdiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur ve 4. parmaklarımızın dorsal yüzeyleri, diğer tüm el parmaklarımızınkinden daha fazla tüye sahiptir ve de 2. parmaklarımızın dorsal yüzeyi 4. parmaklarımızdan daha az tüylüdür(178). 2011 yılındaki bir hayvan deneyinde 4. parmakta AR ve ER α reseptör aktivitesinin 2. parmağa kıyasla daha fazla olduğu ve AR'nin aktivasyonunun engellenmesi veya ortamda östrojen miktarının artmasının 4. parmağın gelişmesini negatif etkilediği; ER α'nın aktivasyonunun engellenmesi veya ortama testosteron ilavesinin ise 4. parmak gelişimini pozitif etkilediği ve parmak oranının düştüğü ortaya koyulmuştur(179).

Tüm memeli canlılarda görevli Homebox (HOX) genlerinden HOX-a ve HOX-d gen ailesi, over ve testis dahil ürogenital sistemin, hematopoezin ve el ayak parmakları dahil ekstremitelerin gelişiminde etkilidir. HOX-a genindeki mutasyon 2. ve 5. Parmakta anomalilere, 1.parmakta kısa metakarpale, distal falankslarda kısalığa

veya bilek kemiklerinin füzyonuna sebep olurken; HOX-d genindeki mutasyonun 3. ve 4. Parmakta anomalilere sebep olduğu gösterilmiştir(180,181).

Parmak uzunlukları ayrıca X kromozundaki AR genindeki sistein-adenin-guanin (CAG) tekrarlarından da etkilenmektedir. AR genindeki aleller ne kadar fazla CAG tekrarı içeriyorsa reseptör testosterona o kadar duyarsızlaşır. CAG uzunluğundaki artış erkek üremesini olumsuz etkiler ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek 2D:4D oranı ile ilişkilendirilir(182,183).

Sağ ve sol elin 2D:4D oranını ortaya koymadaki hassasiyetleri karşılaştırıldığında sağ elin sol ele kıyasla seks steroidlerine cevaba daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(14,184).

Doğum sonrası parmak oranları ile amniyotik sıvıdaki fetal steroid hormon seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda anne karnında testosterona östrojene kıyasla daha fazla maruz kalan erkek ve kadınlarda sağ el 2D:4D oranının azaldığı gösterilmiştir(185,186). Hamile sıçanlara dışarıdan hormon müdahalesinin yapıldığı bir deneyde, testosteron seviyelerinin yüksek olduğu sıçanların yavrularında daha düşük 2D:4D oranı elde edilmiştir(187). Yapılan bir başka çalışmada konjenital adrenal hiperplazisi (KAH) tanılı çocuklarda ve kadınlarda yüksek androjen maruziyetine bağlı olarak sağ elde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük 2D:4D oranı tespit edilmiştir(176,188). Yine XXY kromozom anomalisi ile giden Klienefelter'li erkek hastalarda daha yüksek bir 2D:4D oranı elde edilmiştir. Erkeklerde parmak oranları arasındaki ilişkinin kadınlara kıyasla daha düşük olması bu oranın bir seksüel dimorfizm olarak kabul görmesine neden olmuştur(14).

2D:4D oranının yetişkin dönemdeki seks steroidlerinin seviyelerinde ve üreme sağlığında belirleyici olduğu ile ilgili çelişkiler vardır. İlk olarak Manning yaş, cinsiyet, vücut kitlesi gibi değişkenleri göz önünde bulundurarak geniş bir yaş aralığında bireylerin hormon seviyeleri ile parmak oranlarını karşılaştırmış; yüksek östrojen, prolaktin, LH ve FSH seviyelerine sahip kadın ve erkek hastalarda daha yüksek bir 2D:4D oranı tespit etmiştir. Ayrıca bu çalışmada germ hücre yetmezliği veya sperm sayısı az olan erkek hastaların daha yüksek 2D:4D oranına sahip olduğunu görmüştür(14). Kadınların menstrüasyon dönemi boyunca foliküler, ovulatuar ve luteal fazlardaki seks steroidleri konsantrasyonu ile parmak oranları arasındaki

ilişkinin incelendiği bir çalışmada, prenatal dönemde daha fazla östrojene ya da daha az androjene maruz kalan yani yüksek 2D:4D parmak oranına sahip kadınlarda tüm döngü boyunca yüksek östradiol seviyeleri ölçülmüştür(189). Bir başka araştırmada doğurganlık çağındaki kadınların 17-betaöstradiol ve progesteron seviyeleri ile parmak oranları karşılaştırılmış ve yukarıdakilerin aksine ilişkilendirilememiştir(190). Yine yapılan bir meta analizde yetişkinlik çağındaki hormon seviyeleri ile parmak oranları korele bulunmamıştır(191).

### 2.2.3. Parmak Oranı Üzerine Yapılan Çalışmalar

2D:4D parmak oranı uzun yıllardır üzerinde çalışılan antropolojik, endokrinolojik, psikolojik, sportif, somatik ve bilişsel özelliklerde değişikliğe sebep olduğu bilinen bir orandır. Yapılan çalışmalarda bazı hastalıkların erken teşhis edilmesinde ya da bazı hastalıklara yatkınlığın göstergesi olarak kullanılabilecek bir belirteç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmalara bakıldığında erkeksi parmak oranına sahip olan yani 2D:4D oranı daha düşük olan bireylerin daha erkeksi yüz morfolojisine, kıllanma artışına ve erkeklerin erekte haliyle daha uzun bir penis boyuna sahip olduğu görülmüştür(192,193). Yine erkeksi parmak oranına sahip olan kişilerin sanatsal ve sportif etkinliklerde daha başarılı olduğu saptanmıştır(194,195). Otizm spektrum bozukluğu, bipolar bozukluk, antisosyal kişilik bozukluk, dikkat ve hiperaktivite eksikliği, bağımlılık gibi psikiyatrik problemlere yatkınlığın bu oranla negatif korele olduğu ve lezbiyenleri içeren bir çalışmada kendini erkeksi olarak tanımlayan kadınlarda sağ elde daha düşük bir 2D:4D oranı saptanması cinsel yönelim konusuyla da ilişkisini ortaya koymuştur(173,196,197). Daha kadınsı parmak oranına sahip yani 2D:4D oranı daha yüksek olan bireylerde ise daha geç başlangıçlı bir menarş yaşı, daha geç bir menopoz yaşı, daha büyük meme boyutları izlenmiştir(198,199). Erkeklerde daha yüksek 2D:4D oranına sahip olanlarda konjenital kalp anomalileri daha sık olup, erken yaşta miyokard infarktüs veya Alzheimer ihtimali ile ilişkilendirilmiştir(200,201). Postmenopozal kadınlarda vazomotor, somatik ve psikolojik yakınmaların şiddeti ile 2D:4D parmak oranı arasındaki ilişki incelenmiş; 2D:4D oranının daha yüksek olduğu kadınlarda vazomotor semptomlar ve somatik belirtilerin daha şiddetli izlendiği görülmüş ve bunu intrauterin östrojen hakimiyeti

olan kadınlarda hormonal geri çekilmenin daha şiddetli olabileceği sonucuna bağlamışlardır(17). Ayrıca 2D:4D oranı ile kemik mineral yoğunluğu arasında da pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur(178). Kanser ve 2D:4D oranı arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta analizde erkeksi parmak oranına sahip olunması prostat, beyin ve mide tümörü ile; kadınsı parmak oranına sahip olunması ise meme ve rahim ağzı kanseri ile bağdaştırılmıştır(202).

Akne, seboreik dermatit, psöriazis, vitiligo gibi dermatolojik hastalıklarda 2D:4D parmak oranı merak edilen ve üzerinde çalışılan bir konudur. Kadın hastalarda akne vulgaris ile 2D:4D oranının ilişkisi incelenmiş ve 2D:4D oranı azaldıkça hastalık süresinin uzadığı gözlemlenmiş; 2D:4D oranının akne vulgariste belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır(203). Androjenik hormonlar tarafından yağ bezi aktivitesinin arttığı ve seboreik dermatit etiyopatogenezinde bu hormonların etkili olduğu bilinmektedir; bu anlamda yapılan bir diğer çalışmada da hastaların 2D:4D oranları sağ eller için kontrollerden önemli ölçüde daha düşük çıkmıştır(204). Bilgiç ve arkadaşları tarafından erkek tip saç dökülmesi ile parmak oranı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir diğer çalışmada yine sağ elde düşük 2D:4D oranı ile anlamlı bir ilişki bulunurken sol el ile ilişkilendirilememiştir(205). Tüm bu çalışmalar 2D:4D oranının antenatal dönemdeki hormonal maruziyetten etkilenerek yaşam boyu değişmediğini ve bazı hastalıklar, davranışlar veya morfolojik özellikler için hem belirleyici olduğunu hem de hastalığın kliniği ortaya çıkmadan tahmin parametresi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ETİK KURUL

Tez konusu T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 10.12.24 tarihli E-96317027-514.10-260887746 sayılı, KAEK/27.11.2024.255 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-2).

Çalışmaya katılacak hasta ve kontrol grubundaki bireyler aydınlatılmış onam formu hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma protokolü, Helsinki bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar çerçevesinde uygulanmıştır.

## 3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

### 3.2.1. Araştırmanın Tipi

Tez çalışmamız prospektif, gözlemsel-vaka kontrol çalışması olarak tek merkezde gerçekleştirilmiştir.

### 3.2.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamızda 12.12.2024 ve 28.02.2025 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, melazma (klinik veya histopatoloji ile tanı konulmuş) tanısı almış veya yeni tanı alan 18-65 yaş arasında olup dışlama kriterlerinin bulunmadığı 60 gönüllü birey hasta grubuna dahil edilmiştir. Polikliniğe başvuran fasiyal dermatoza sebep olabilecek herhangi bir inflamatuar deri hastalığı veya melazması bulunmayan, yaş ve cinsiyet olarak melazma grubu ile eşleştirilmiş 60 gönüllü birey ise kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Her iki gruba da okuma yazması olan, mental retardasyonu

olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onamı bulunan bireyler dahil edilmiştir.

18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük olan, gebelik veya laktasyon döneminde olan, ödem, kırık veya yapısal anomali gibi parmak ölçümüne engel fiziksel durumu olan, yüzde hiperpigmentasyon ile giden sistemik lupus eritematozus, okronozis, addison gibi herhangi bir otoimmün, sistemik veya dermatolojik hastalığı bulunan, konjenital adrenal hiperplazisi tanısı olan bireyler her iki grup için; melazma lezyonlarının değerlendirilmesini engelleyen ek dermatolojik hastalığı bulunan bireyler ise hasta grubu için çalışma dışı bırakılmıştır.

### 3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması

Araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve onamları alınan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim seviyesi, tıbbi özgeçmiş (ek hastalık, operasyon öyküsü, malignite öyküsü, düzenli kullanılan ilaçlar), kilo, boy, vücut kitle indeksi, sigara-alkol kullanımları, melazma için aile öyküsü ve güneşten korunma alışkanlıkları sorgulanmıştır. Hasta grubunda hastalık tanımlayıcı özellikleri ortaya koymak amacıyla hastalık başlangıç yaşı, süresi, yerleşimi (sentrofasiyal, malar, mandibular), yerleşim seviyesi (epidermal, dermal, mikst), etiyolojide rol oynayabilecek fototoksik ilaç kullanımı, gebelik öyküsü ve sayısı, hormon replasman tedavisi veya oral kontraseptif kullanımı, adet düzeni, emzirme öyküsü, menopoz varlığı, hastaya göre başlatıcı faktör ve daha önce melazma nedeniyle kullanılan tedaviler sorgulanarak not alınmıştır.

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden kilolarının metre cinsinden boylarının karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. VKİ değeri 18,5-24,9 arası normal kilolu, 25,0-29,9 arası şişman, 30,0-39,9 arası obez, 40 ve üstü ise morbid obez olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların inspeksiyon ile muayeneleri yapılmış, melazma lezyonlarının yerleşimine göre sentrofasiyal (alın, yanaklar, burun, üst dudak ve çene), malar (burun ve yanaklar) ve mandibular (mandibula ramusunda ve çene) olarak kategorize edilmiştir (Şekil 2).

Melazma lezyonunun histopatolojik olarak yerleşim seviyesini belirlemek amacıyla karanlık bir odada Wood ışığı muayenesi yapılmış; epidermal (lezyonda belirginleşme var), dermal (lezyonda belirginleşme yok) ve mikst (lezyonun bazı yerlerinde belirginleşme var bazı yerlerinde yok) olarak sınıflandırılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cildinin ultraviyoleye duyarlılığını ortaya koymak amacıyla Fitzpatrick deri tipi sınıflaması yapılarak hastalara 1 ile 6 arasında bir değer verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Fitzpatrick deri tipi sınıflaması

| **Deri Tipi** | **Görünüm** | **Güneşe Karşı Reaksiyon** |
|---|---|---|
| **1** | Açık ten rengi, turuncu kızıl veya sarı saçlar, renkli gözler | Oldukça hassas, kolay yanar, bronzlaşmaz ya da çok az bronzlaşır |
| **2** | Açık ten rengi, sarı veya açık kahverengi saçlar, renkli veya ela gözler | Oldukça hassas, kolay yanar ve hafif bronzlaşır |
| **3** | Daha koyu ten rengi ve beyaz ırka dahil kişilerin bilinen tüm özellikleri | Orta derecede hassas, orta derecede yanar ve yavaş bronzlaşır |
| **4** | Açık kahverengi ten, koyu kahverengi saçlar, kahverengi gözler | Orta derecede hassas, kolay bronzlaşır, nadiren ya da çok az yanar |
| **5** | Koyu kahverengi ten, kahverengi gözler | Çok az hassas, kolay bronzlaşır ve nadiren yanar |
| **6** | Siyahi | Yanmaz, oldukça iyi bronzlaşır |

Hasta grubunda hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla mMAŞİ kullanılmıştır (Tablo 2); hastalara 0-24 arasında bir puan verilmiş, toplam mMAŞİ skoru ≤5 olanlar hafif, >5 olanlar orta ve şiddetli olarak değerlendirilmiştir(105).

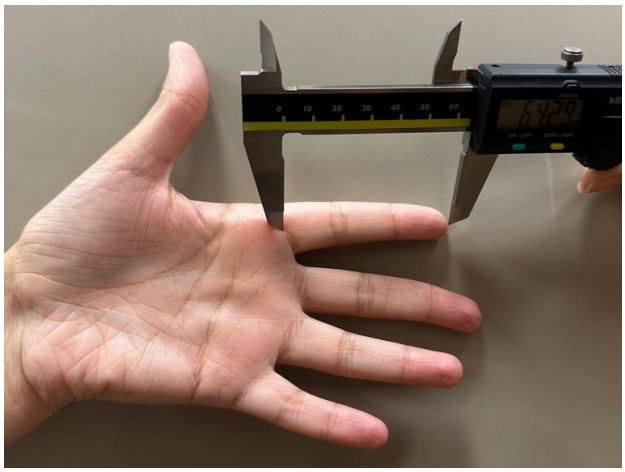
Melazmanın sosyal yaşam, boş zaman ve duygusal iyilik hali üzerine etkilerini göstermek amacıyla hastalara MYKÖ doldurtulmuş (Tablo 3); hastalarda 7 ile 70 arasında bir skorlama elde edilmiştir.

### 3.2.4. Ölçümler




Şekil 7. Mitutoyo marka 0.01 mm'ye duyarlı dijital kumpas

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin sağ ve sol el ikinci (2D) ve dördüncü parmak (4D) uzunlukları, palmar yüzden falanksların avuç içi ile birleştiği çizginin orta noktası başlangıç, parmak pulpasının en uç orta noktası bitiş alınarak (Şekil 6) aradaki en uzun vertikal mesafe düz bir zemin üzerinde 0.01 mm'ye duyarlı Mitutoyo marka dijital kumpas (Şekil 7) ile milimetrik cinsten ölçülmüştür (Şekil 8). Sonuçların güvenilirliği açısından ölçümler aynı kişi tarafından yapılmıştır. Sağ el ve sol el için ayrı ayrı 2D uzunluğu, 4D uzunluğuna bölünerek 2D:4D oranı hesaplanmış ve not edilmiştir.



Şekil 8. Dijital kumpas kullanılarak parmak uzunluklarının ölçümü

Hasta takip formu EK-3'te gösterilmektedir.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 27 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum olarak hesaplandı. Kategorik verilerin arasındaki ilişki testi için Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren gruplar arası karşılaştırmalar ve demografik bilgi formunda yer alan özelliklere ait grup karşılaştırmaları için Independent Sample t test, ANOVA kullanıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları Spearman's-Rho testi kullanılarak hesaplandı. Karşılaştırmaların hepsinde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

### 3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi ve tez danışmanı, tez hazırlık süresince herhangi bir aşamada karar verme biçimini etkileyecek veya çıkar çatışmasına sebep olabilecek tarzda maddi veya manevi herhangi bir ilişik kurmamıştır.

# 4. BULGULAR

## 4.1. MELAZMA HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN, ÖZGEÇMİŞ VERİLERİNİN VE GÜNEŞ KORUMA ALIŞKANLIKLARININ İNCELENMESİ, KONTROL GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve özgeçmiş verileri aşağıda Tablo 8'de karşılaştırılarak özetlenmiştir. Çalışmaya 60 melazma hastası ve 60 kontrol dahil edildi. Gruplar arasında demografik veriler açısından fark olup olmadığını incelemek için Ki-kare testi uygulandı.

Hasta grubu ve kontrol grubunun her ikisi de 57 (%95) kadın ve 3 (%5) erkek katılımcıdan oluşmaktadır. Melazma hastalarının yaşları 22-52 arasında değişmekte olup ortalaması 37,85±7,6; kontrol grubunun yaşları 23-53 arasında değişmekte olup ortalaması 37,65±7,7'dir. Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=1,000, p=0,886).

Hasta grubunun %41,6'sı normal kilolu, %36,6'sı şişman, %21,6'sı obez olup VKİ ortalamasının 26,48±4,46 kg/m$^2$; kontrol grubunun %53,3'ü normal kilolu, %21,6'sı şişman, %8,3'ü obez, %1,6'sı morbid obez olup VKİ ortalamasının 25,37±4,5 kg/m$^2$ olduğu görüldü. VKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi (p=0,181).

Melazma hastalarının %85'i (n=51) evli iken, kontrol grubundaki hastaların %56,7'sinin (n=34) evli olduğu görüldü ve medeni durum açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı (p=0,001).

Grupların meslekleri karşılaştırıldığında melazma hastalarının çoğunluğunun ev hanımlarından (%68,3, n=41), kontrol grubundaki hastaların çoğunluğunun ise memurlardan (%48,3, n=29) oluştuğu görülmektedir. Eğitim seviyelerine bakıldığında ise melazma hastalarının %50'sinin (n=30) ilköğretim, %26,7'sinin (n=16) lise ve %23,3'ünün (n=14) üniversite mezunu olduğu; kontrol grubundaki hastaların %28,3'ünün (n=17) ilköğretim, %13,3'ünün (n=8) lise ve %58,3'ünün (n=35)

üniversite mezunu olduğu görüldü. Meslek ve eğitim durumu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,001).

Melazma hastalarının %66,7'si, kontrol grubu hastalarının %70'i sigara kullanmamakta olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,695). Grupların alkol kullanım alışkanlıkları karşılaştırıldığında hastaların %91,7'si, kontrol grubundakilerin %75'i alkol kullanmamaktaydı ve kontrol grubunun alkol kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,014).

Eşlik eden hastalıklar açısından gruplar karşılaştırıldığında melazma hastalarının 29'unda (%48,3), kontrol grubu hastalarının 15'inde (%25) ek hastalık mevcut idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (p=0,008). Kronik hastalığı olan melazma hastalarının 8'inde (%27,8) tiroit bozuklukları (n=2 hipertiroidi/ n=6 hipotiroidi), 5'inde (%17,2) Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), 4'ünde (%13,8) hipertansiyon, 4'ünde (%13,8) astım, 3'ünde (%10,3) psöriazis tanısı mevcuttu.

Melazma hastalarının %73,3'ü (n=44), kontrol grubundaki hastaların %46,7'si (n=28) hayatlarının herhangi bir döneminde cerrahi bir operasyon geçirmiş olup, melazma hastalarının cerrahi öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,003).

Hasta grubundaki katılımcıların %96,7'sinde, kontrol grubundaki katılımcıların %95'inde malignite öyküsü yok idi ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,648).

Melazma hastalarının %60'ı, kontrol grubu hastalarının %75'i düzenli bir ilaç kullanmaktaydı ve düzenli ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,079).

Antiepileptik, antidepresan, antibiyotik, antiaritmik, antimalaryal gibi fototoksik ilaç kullanım öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=1,000). Hasta grubunun %91,2'sinde, kontrol grubunun %91,2'sinde fototoksik olabilecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı.

Grupların melazma açısından aile öyküleri sorgulandığında melazma hastalarının 19'unda (%31,7), kontrol grubundaki hastaların 9'unda (%15) ailesinde

melazması olan bir birey mevcut olup, melazma hasta grubunda aile öyküsü istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0,031).

Tablo 8. Demografik ve özgeçmiş verilerinin gruplarda karşılaştırılması

| | Grup | | p |
|---|---|---|---|
| | **Melazma (n=60)** | **Kontrol (n=60)** | |
| **Cinsiyet, n (%)** | | | |
| Kadın | 57 (95,0) | 57 (95,0) | 1,000* |
| Erkek | 3 (5,0) | 3 (5,0) | |
| **Yaş, Ort± Sd (min-max)** | 37,85±7,6 (22-52) | 37,65±7,7 (23-53) | ,886** |
| **VKİ, Ort± Sd (min-max)** | 26,48±4,46 (17,6-36,8) | 25,37±4,5 (17,9-44,4) | ,182** |
| **Medeni durum, n (%)** | | | |
| Bekar | 9 (15,0) | 26 (43,3) | **,001*** |
| Evli | 51 (85,0) | 34 (56,7) | |
| **Meslek, n (%)** | | | **,001*** |
| Ev hanımı | 41 (68,3) | 16 (26,7) | |
| Memur | 7 (11,7) | 29 (48,3) | |
| İşçi | 6 (10,0) | 7 (11,7) | |
| Özel sektör | 5 (8,3) | 8 (13,3) | |
| Emekli | 1 (1,7) | 0 | |
| **Eğitim seviyesi, n (%)** | | | **,001*** |
| İlköğretim | 30 (50,0) | 17 (28,3) | |
| Lise | 16 (26,7) | 8 (13,3) | |
| Üniversite | 14 (23,3) | 35 (58,3) | |
| **Sigara kullanma, n (%)** | | | ,695* |
| Hayır | 40 (66,7) | 42 (70,0) | |
| Evet | 20 (33,3) | 18 (30,0) | |
| **Alkol kullanma, n (%)** | | | **,014*** |
| Hayır | 55 (91,7) | 45 (75,0) | |
| Evet | 5 (8,3) | 15 (25,0) | |
| **Ek rahatsızlık, n (%)** | | | |
| Hayır | 31 (51,7) | 45 (75,0) | **,008*** |
| Evet | 29 (48,3) | 15 (25,0) | |
| **Hastalıklar, n (%)** | | | |
| Tiroit | 8 (27,6) | 5 (33,3) | |
| Hipertansiyon | 4 (13,8) | 2 (13,3) | |
| GİS problemleri | 2 (6,9) | 1 (6,7) | |
| Psöriazis | 3 (10,3) | 1 (6,7) | |
| Diyabet | 1 (3,4) | 1 (6,7) | |
| FMF | 5 (17,2) | 0 | |
| Alerji | 4 (13,8) | 2 (13,3) | |
| Vertigo | 2 (6,9) | 0 | |
| Diğer | 4 (13,8) | 4 (26,7) | |
| **Cerrahi öyküsü, n (%)** | | | **,003*** |
| Hayır | 16 (26,7) | 32 (53,3) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Evet | 44 (73,3) | 28 846,7) | |
| **Malignite öyküsü, n (%)** | | | ,648* |
| Hayır | 58 (96,7) | 57 (95,0) | |
| Evet | 2 (3,3) | 3 (5,0) | |
| **Düzenli ilaç kullanımı, n (%)** | | | ,079* |
| Hayır | 36 (60,0) | 45 (75,0) | |
| Evet | 24 (40,0) | 15 (25,0) | |
| **Fototoksik ilaç kullanım öyküsü, n (%)** | | | 1,000* |
| Hayır | 52(91,2) | 52(91,2) | |
| Evet | 5(8,8) | 5(8,8) | |
| **Ailede melazma öyküsü, n (%)** | | | **,031*** |
| Hayır | 41 (68,3) | 51 (85,0) | |
| Evet | 19 (31,7) | 9 (15,0) | |

Ort; ortalama, Sd; standart sapma, Min; alınan en düşük puan, Max; alınan en yüksek puan, VKİ: Vücut kitle indeksi, *; Ki-kare testi p değeri, **; Independent t test

Çalışma gruplarındaki kadın katılımcıların gebelik ve hormonal süreçlerinin incelenerek karşılaştırılması aşağıda Tablo 9'da verilmiştir.

Araştırmada yer alan kadın melazma hastalarının %82,5'inin (n=47), kontrol grubu hastalarının %54,4'ünün (n=31) düşükler dahil gebelik öyküsü mevcut idi. Hasta grubunda gebelik öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,001).

Gebelik sayısını ifade eden gravida açısından gruplar karşılaştırıldığında melazma hastalarının 21'inin (%36,8) tek gebeliğinin (primigravida) olduğu, 36'sının (%63,2) birden fazla gebeliğinin (multigravida) olduğu; kontrol grubu hastalarının ise 32'sinin (%56,1) primigravida, 25'inin (%43,9) multigravida olduğu görüldü. Hasta grubunda multigravida olanlar, kontrol grubunda ise primigravida olanlar istatistiki olarak anlamlı oranda daha fazlaydı (p=0,039). Hasta grubunda katılımcıların %82,5'inin, kontrol grubunda katılımcıların %52,6'sının emzirme öyküsü mevcut idi ve melazma hastalarında emzirme öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,001).

Melazma hastalarının %73,7'sinde (n=42), kontrol grubu hastalarının %82,5'inde (n=47) hormon replasman tedavisi (HRT) veya oral kontraseptif (OKS) kullanım öyküsü bulunmamaktaydı dolayısıyla gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,258).

Melazma hastalarının %66,7'si, kontrol grubundaki katılımcıların %77,2'si düzenli adet görmekteydi. Yine hasta grubunun %91,2'si, kontrol grubunun ise

%82,5'i henüz menopoza girmemiş katılımcılardan oluşmaktaydı. Gruplar arasında düzenli menstrüasyon ve menopoz açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,211, p=0,166).

Tablo 9. Kadınların gebelik ve hormonal süreçlerinin gruplarda karşılaştırılması

| | Grup | | p |
|---|---|---|---|
| | **Melazma (n=57)** | **Kontrol (n=57)** | |
| **Düşükler dahil gebelik öyküsü, n (%)** | | | |
| Yok | 10(17,5) | 26(45,6) | **0,001*** |
| Var | 47 (82,5) | 31(54,4) | |
| **Gravida, n (%)** | | | |
| Primigravida | 21(36,8) | 32(56,1) | **0,039*** |
| Multigravida | 36(63,2) | 25(43,9) | |
| **HRT-OKS kullanımı öyküsü, n (%)** | | | |
| Hayır | 42(73,7) | 47(82,5) | 0,258* |
| Evet | 15(26,3) | 10(17,5) | |
| **Emzirme öyküsü, n (%)** | | | |
| Hayır | 10(17,5) | 27(47,4) | **0,001*** |
| Evet | 47(82,5) | 30(52,6) | |
| **Düzenli menstrüasyon, n (%)** | | | |
| Hayır | 19(33,3) | 13(22,8) | 0,211* |
| Evet | 38(66,7) | 44(77,2) | |
| **Menopoz varlığı, n (%)** | | | 0,16* |
| Hayır | 52(91,2) | 47(82,5) | |
| Evet | 5(8,8) | 10(17,5) | |

*; Ki-kare testi p değeri, p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık, HRT; hormon replasman tedavisi, OKS; oral kontraseptif

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların güneşten korunma alışkanlıklarının incelenerek karşılaştırılması aşağıda Tablo 10'da özetlenmiştir.

Çalışmada yer alan melazma hastalarının 30'u (%50), kontrol grubundaki katılımcıların 41'i (%68,3) her gün düzenli bir şekilde güneş koruyucu kullandığını ifade etti. Kontrol grubunun düzenli güneş koruyucu kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (p=0,041).

Güneşten korunmak amacıyla geniş kenarlı şapka, güneş gözlüğü ya da uzun kollu kıyafet gibi fiziksel ekipmanları tercih edenlerin melazma hastalarındaki oranı %13,3 (n=8), kontrol grubundaki oranı ise %51,7 (n=31) bulundu. Güneşten koruyucu fiziksel ekipman kullanımı kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,001).

Melazma hastalarının %98,3'ü, kontrol grubu hastalarının ise hiçbiri lökotomos gibi güneşten koruyucu tablet veya kapsül kullanmamaktaydı. Gruplar arasında güneşten koruyucu tablet/kapsül kullanımı açısından fark yoktu (p=0,315).

Hasta grubunun %95'i (n=57), kontrol grubunun ise %80'i (n=48) yaz aylarında 11.00-16.00 saatleri arasında direkt güneşe maruz kalmaktan kaçındığını ifade etti ve kontrol grubunda bu saatlerde güneşe maruziyet istatistiksel anlamlı daha yüksekti (p=0,013).

Melazma hastalarının %98,3'ü, kontrol grubu hastalarının ise hepsi çocukluktan beri her gün düzenli bir şekilde güneşe maruziyetinin veya güneşlenme alışkanlığının olmadığını ifade etti, düzenli güneşe maruz kalma veya güneşlenme açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,315).

Tablo 10. Güneşten korunma alışkanlıklarının gruplarda karşılaştırılması

| | **Grup** | | **p** |
|---|---|---|---|
| | **Melazma (n=60)** | **Kontrol (n=60)** | |
| **Düzenli**Güneş Koruyucu Kullanımı, n (%)** | | | |
| Hayır | 30(50,0) | 19(31,7) | **0,041*** |
| Evet | 30(50,0) | 41(68,3) | |
| **Güneşten Koruyucu Fiziksel Ekipman n (%)** | | | |
| Hayır | 52(86,7) | 29(48,3) | **0,001*** |
| Evet | 8(13,3) | 31(51,7) | |
| **Güneşten Koruyucu Tablet/Kapsül Kullanımı, n (%)** | | | |
| Hayır | 59(98,3) | 60(100,0) | 0,315* |
| Evet | 1(1,7) | 0 | |
| **Yazın Öğle Saatlerinde Güneşe Maruziyet, n (%)** | | | |
| Hayır | 57(95,0) | 48(80,0) | **0,013*** |
| Evet | 3(5,0) | 12(20,0) | |
| **Düzenli** Güneşlenme/Maruziyet, n (%)** | | | |
| Hayır | 59(98,3) | 60(100,0) | 0,315* |
| Evet | 1(1,7) | 0 | |

*; Ki-kare testi p değeri, p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık **; Her gün

Fitzpatrick deri tipi açısından gruplar incelendiğinde melazma hastalarının 13'ünü (%21,7) Tip II, 40'ını (%66,7) Tip III ve 7'sini (%11,7) Tip IV fenotip; kontrol grubu hastalarının ise 32'sini (%53,3) Tip II, 28'ini (%46,7) Tip III fenotip oluşturmakta idi (Tablo 11). Fitzpatrick cilt fenotipi açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,001).

Tablo 11. Fitzpatrick deri tipinin gruplarda karşılaştırılması

| | **Grup** | | **p** |
|---|---|---|---|
| | **Melazma (n=60)** | **Kontrol (n=60)** | |
| **Fitzpatrick Deri Tipi, n (%)** | | | **0,001*** |
| Tip II | 13 (21,7) | 32(53,3) | |
| Tip III | 40(66,7) | 28(46,7) | |
| Tip IV | 7(11,7) | 0 | |

*; Ki-kare testi p değeri, p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

## 4.2. MELAZMA HASTALARININ TANIMLAYICI KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmada yer alan melazma hastalarının tümüne klinik olarak tanı konulmuş olup hasta grubundaki tanımlayıcı veriler Tablo 12'de verilmiştir.

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ortalama 31,14±7,9 yıl olarak saptandı. Hasta grubunda cilt fenotipine göre hastaların hastalık başlangıç yaşları sorgulandığında Tip II olanların ortalama 28,7±7,15; Tip III olanların ortalama 31,6±8,02; Tip IV olanların 33±9,36 yıl olarak hesaplandı. Ancak cilt fenotipleri ile hastalık başlangıç yaşları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0,465). Hasta grubunda hastalık süresi sorgulandığında şikayetlerin 6 ay ile 28 yıl arasında var olduğu ve ortalamanın 6,7±6,1 yıl olduğu görüldü.

Kadın melazma hastalarının %38,6'sı şikayetlerinin gebelik ile başladığını ifade etti. Gebelik ile şikâyeti başlayan hastaların %59,1'i şikayetlerinin ilk gebelikte, %40,9'u şikayetlerinin sonraki gebeliklerde başladığını bildirdi.

Melazma hastalarının %45'ine (n=27) göre UVR hasarı, %23,3'üne (n=14) göre gebelik, %8,3'üne (n=5) göre peeling/lazer öyküsü, %10'una (n=6) göre stres,

%5'ine göre OKS/HRT kullanımı, %3,3'üne (n=2) göre ağda, %3,3'üne (n=2) göre A vitamini derivesi ilaç kullanımı, %1,7'sine (n=1) göre Covid-19 hastalığı başlatıcı ya da alevlendirici faktördü.

Hasta grubundaki katılımcıların melazmaya yönelik tedavileri sorgulandığında 28'i (%46,7) topikal tedavi gördüğünü; bunlardan 8'inin (%28,6) üçlü kombinasyon tedavisi (Kligman), 5'inin (%17,9) azelaik asit tedavisi, 16'sının (%57,1) monoterapi olarak hidrokinon tedavisi ve 5'inin (%17,9) diğer topikal ajanları (retinoid, vitamin C, arbutin, niasinamid) kullandığı görüldü. Hasta grubunda sistemik tedavi ajanı kullanan katılımcı yok idi. Hastaların %20,2'si (n=12) diğer tedavi yöntemlerinden faydalandığını ifade etti. Diğer tedavi yöntemlerine bakıldığında 5'i (%41,7) lazer, 4'ü (%33,3) dermapen, 4'ü (%33,3) kimyasal peeling, 2'si (%16,7) PRP, mezoterapi gibi kozmetik işlemlere başvurmuş idi.

Melazma yerleşim yeri açısından hasta grubu değerlendirildiğinde hastaların %53,3'ünde (n=32) sentrofasiyal tip, %45'inde (n=27) malar tip ve %1,7'sinde (n=1) mandibular tip melazma izlendi.

Wood ışığı muayenesi sonucunda melazma yerleşim seviyesi incelendiğinde hastaların %65'inde (n=39) epidermal tip, %35'inde (n=21) mikst tip melazma izlendi.

Tablo 12. Melazma hastalarının hastalık tanımlayıcı özellikleri

| | **n** | **%** |
|---|---|---|
| **Hastalık Süresi (yıl) Ort± ss (min-max)** | 6,7±6,1 (0,5-28) | |
| **Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl) Ort±ss (min-max)** | 31,14±7,9 (15-47) | |
| **Şikayetlerin Gebelikte Başlaması** | | |
| Hayır | 35 | 61,4 |
| Evet | 22 | 38,6 |
| **Şikâyetin Başladığı Gebelik** | | |
| İlk gebelik | 13 | 59,1 |
| Sonraki gebelik | 9 | 40,9 |
| **Hastaya Göre Başlatan/Alevlendiren Faktör** | | |
| OKS/HRT kullanımı | 3 | 5,0 |
| UVR hasarı | 27 | 45,0 |

| | | |
|---|---|---|
| Gebelik | 14 | 23,3 |
| A vitamini derivesi ilaç kullanımı | 2 | 3,3 |
| Peeling/Lazer | 5 | 8,3 |
| Covid-19 | 1 | 1,7 |
| Ağda | 2 | 3,3 |
| Stres | 6 | 10,0 |
| **Melazma Nedeniyle Kullanılan Tedaviler** | | |
| **Topikal tedavi** | 28 | 46,7 |
| Kligman Tedavisi | 8 | 28,6 |
| Azelaik Asit Tedavisi | 5 | 17,9 |
| Hidrokinon Tedavisi | 16 | 57,1 |
| Diğer Tedavi | 5 | 17,9 |
| **Diğer Tedavi** | 12 | 20,2 |
| Dermapen | 4 | 33,3 |
| Kimyasal peeling | 4 | 33,3 |
| Lazer | 5 | 41,7 |
| Diğer | 2 | 16,7 |
| **Melazma Yerleşim Yeri** | | |
| Sentrofasiyal | 32 | 53,3 |
| Malar | 27 | 45,0 |
| Mandibular | 1 | 1,7 |
| **Melazma Yerleşim Seviyesi** | | |
| Epidermal | 39 | 65,0 |
| Mikst | 21 | 35,0 |

Ort; ortalama, Sd; standart sapma, Min; alınan en düşük puan, Max; alınan en yüksek puan, UVR; ultraviyole, OKS; oral kontraseptif, HRT; hormon replasman tedavisi

Hasta grubunda hastalık şiddeti mMAŞİ ölçeği kullanılarak ölçüldü. Melazma hastalarının toplam mMAŞİ skoru 0,4 ile 6,7 arasında değişmekte olup, ortalama değer 2,97 ± 1,72 olarak hesaplandı. Melazma hastalarının 9'unun (%15) toplam mMAŞİ skoru >5 olduğu için hastalık şiddeti orta ve şiddetli, 51'inin (%75) toplam mMAŞİ skoru <5 olduğu için hastalık şiddeti hafif olarak değerlendirildi.

Melazma hastalarının yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde ise MYKÖ kullanıldı. Melazma hastalarının yaşam kaliteleri değerlendirildiğinde MYKÖ'den 10 ile 70 arasında puan aldığı ve ortalama puanın 37,2 ± 18,3 olduğu görüldü. Tüm bu veriler Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Melazma hastalarının hastalık şiddeti ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

| | Ort ± ss | M (Min-Max) |
|---|---|---|
| **mMAŞİ** | | |
| Alın | 0,55 ± 0,82 | 0 (0- 2,7) |
| Sağ malar | 1,21 ± 0,88 | 1,2 (0-3,6) |
| Sol malar | 1,11 ± 0,84 | 1,05 (0-3,6) |
| Çene | 0,09 ± 0,17 | 0 (0-0,9) |
| **Toplam** | 2,97 ± 1,72 | 2,85 (0,4-6,7) |
| **MYKÖ** | 37,2 ± 18,3 | 33,5(10-70) |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; medyan, Min; alınan en düşük puan, Max; alınan en yüksek puan, mMAŞİ; modifiye Melazma Alan ve Şiddet İndeksi, MYKÖ; Melazma Yaşam Kalitesi Ölçeği

## 4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNDA 2D:4D PARMAK ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarında parmak uzunlukları mm cinsinden ölçülerek kaydedildi. Gruplarda parmak uzunlukları ve parmak oranları normal dağılım gösterdiğinden, gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı independent t testi kullanılarak incelendi. Tablo 14'te tüm bu veriler özetlenmiştir.

Tablo 14. Melazma ve kontrol grubunda parmak uzunlukları ve oranlarının karşılaştırılması

| | Melazma (n=60) Ort± ss (mm) | Kontrol (n=60) Ort± ss (mm) | p |
|---|---|---|---|
| Sağ 2D | 68,96 ± 3,63 mm | 67,33 ± 3,87 mm | **0,019*** |
| Sol 2D | 68,82 ± 3,76 mm | 67,82 ± 3,82 mm | 0,149 |
| Sağ 4D | 67,96 ± 4,24 mm | 69,24 ± 3,89 mm | 0,087 |
| Sol 4D | 67,26 ± 4,30 mm | 68,36 ± 4,03 mm | 0,153 |
| Sağ 2D:4D | 1,01 ± 0,02 | 0,97 ± 0,03 | **0,001*** |
| Sol 2D:4D | 1,02 ± 0,03 | 0,99 ±0,03 | **0,001*** |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, 2D; 2.parmak uzunluğu, 4D; 4.parmak uzunluğu, 2D:4D; 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı, mm; milimetre, *p değeri; independent t testi istatistiksel anlamlılık

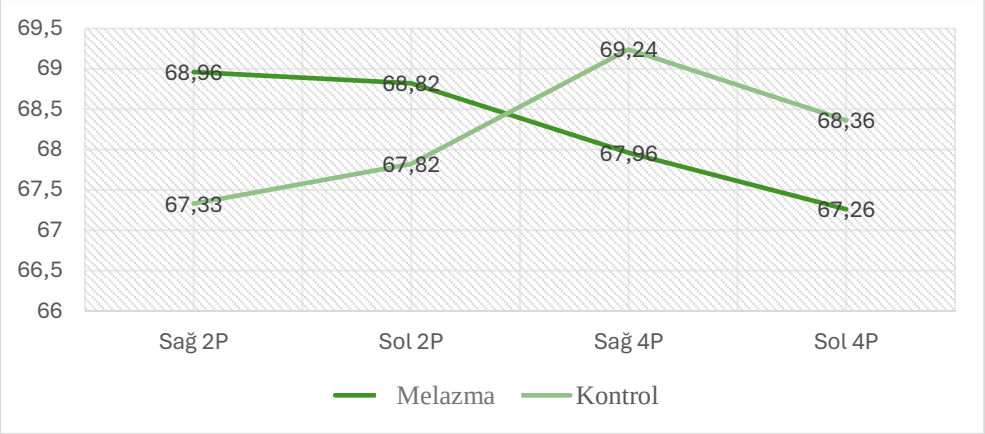
Melazma hastalarının sağ 2D uzunluk ortalaması 68,96 ± 3,63 mm; kontrol grubu sağ 2D uzunluk ortalaması 67,33 ± 3,87 mm olarak ölçüldü (Şekil 9). Melazma

hastalarının sağ el 2D, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha uzun saptandı (p=0,019).

Melazma hastalarının sol 2D uzunluk ortalaması 68,82 ± 3,76 mm; kontrol grubu sol 2D uzunluk ortalaması 67,82 ± 3,82 mm olarak ölçüldü (Şekil 9). Gruplar arasında sol el 2D açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,149).

Melazma hastalarının sağ 4D uzunluk ortalaması 67,96 ± 4,24 mm; kontrol grubu sağ 4D uzunluk ortalaması 69,24 ± 3,89 mm olarak ölçüldü (Şekil 9). Gruplar arasında sağ el 4D açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,087).

Melazma hastalarının sol 4D uzunluk ortalaması 67,26 ± 4,30; kontrol grubu sol 4D ortalaması 68,36 ± 4,03 olarak ölçüldü (Şekil 9). Gruplar arasında sol el 4D açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,153).

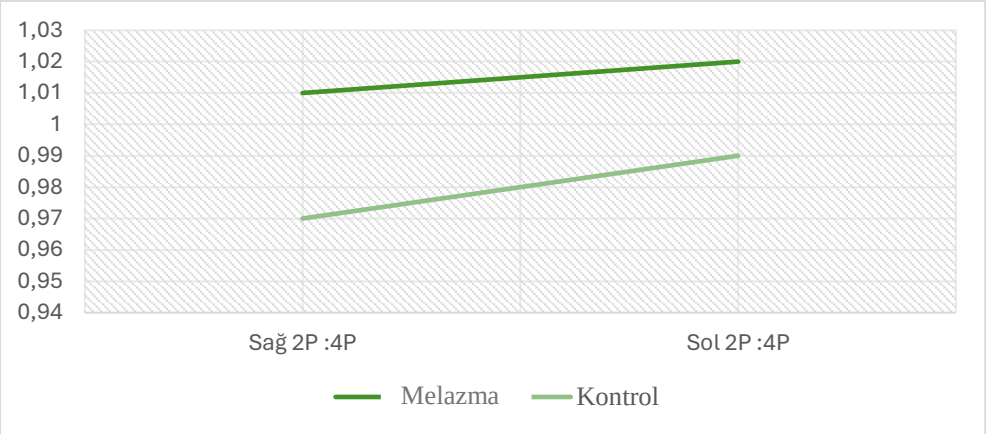



2P; 2. Parmak uzunluğu, 4P; 4.parmak uzunluğu

Şekil 9. Sağ ve sol el 2. ve 4. parmak uzunluklarının gruplarda karşılaştırılması

2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı olan 2D:4D parmak oranı açısından tüm örneklemde gruplar incelendiğinde melazma hastalarının sağ el 2D:4D ortalaması 1,01 ± 0,02; kontrol grubunun sağ el 2D:4D ortalaması 0,97 ± 0,03 olarak hesaplandı (Şekil 10). Sağ el 2D:4D oranı, melazma hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p=0,001).

Sol el için 2D:4D oranı incelendiğinde tüm örneklemde melazma hastalarının sol el 2D:4D ortalamasının 1,02 ± 0,03; kontrol grubunun sol el 2D:4D ortalamasının ise 0,99 ±0,03 olduğu görüldü (Şekil 10). Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla sol el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,001).




2P:4P; 2.parmak uzunluğunun 4.parmak uzunluğuna oranı

Şekil 10. Sağ ve sol el için 2. ve 4. parmak oranının gruplarda karşılaştırılması

Kadın ve erkek cinsiyette melazma ve kontrol gruplarının parmak uzunlukları mm cinsinden ölçülerek kaydedildi. Tablo 15'te ayrı ayrı cinsiyetlerde melazma ve kontrol gruplarında parmak uzunlukları ve oranları karşılaştırılarak özetlenmiştir.

Tablo 15. Kadın ve erkek cinsiyette melazma ve hasta gruplarının parmak uzunlukları ve oranlarının karşılaştırılması

| | **Kadın (n=114)** | | **Erkek (n=6)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Melazma Ort± ss** | **Kontrol Ort± ss** | **Melazma Ort± ss** | **Kontrol Ort± ss** |
| Sağ 2D | 68,67 ± 3,35mm | 67,03±3,70mm | 74,55±4,95mm | 72,98±2,90mm |
| p | **,015*** | | ,660 | |
| Sol 2D | 68,45±3,36mm | 67,58±3,72mm | 76,05±4,34mm | 72,48±2,95mm |
| p | ,193 | | ,304 | |
| Sağ 4D | 67,55±3,87mm | 68,96±3,72mm | 75,84±3,71mm | 74,63±3,84mm |
| p | **,049*** | | ,714 | |
| Sol 4D | 66,80±3,80mm | 68,10±3,94mm | 76,00±4,57mm | 73,25±2,85mm |
| p | ,076 | | ,427 | |
| Sağ 2D :4D | 1,02±0,02 | 0,97±0,03 | 0,98±0,02 | 0,98±0,01 |
| p | **,001*** | | ,772 | |
| Sol 2D :4D | 1,03±0,03 | 0,99±0,03 | 1,00±0,04 | 0,99±0,00 |
| *p* | **,001*** | | ,597 | |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, 2D; 2.parmak uzunluğu, 4D; 4.parmak uzunluğu, 2D:4D; 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı, mm; milimetre, *p değeri; independent t testi istatistiksel anlamlılık

Kadın melazma hastalarının sağ 2D ortalaması 68,67 ± 3,35 mm; kontrol grubundaki kadınların sağ 2D ortalaması 67,03±3,70 mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında sağ 2D açısından anlamlı fark saptandı (p=0,015). Melazma hastası olan kadınların sağ el 2D daha uzundur.

Kadın melazma hastalarının sol 2D ortalaması 68,45±3,36 mm; kontrol grubundaki kadınların sol 2D ortalaması 67,58±3,72 mm olduğu tespit edildi. Gruplar arasında sol 2D açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,193).

Kadın melazma hastalarının sağ 4D ortalaması 67,55±3,87 mm; kontrol grubundaki kadınların sağ 4D ortalaması 68,10±3,94 mm olduğu tespit edildi. Gruplar arasında sağ 4D açısından anlamlı fark saptandı (p=0,049). Melazma hastası olan kadınların sağ el 4D daha uzundur.

Kadın melazma hastalarının sol 4D ortalaması 66,80±3,80 mm; kontrol grubundaki kadınların sol 4D ortalaması 68,10±3,94 mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında sol 4D açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,074).

Kadın melazma hastalarının sağ el 2D:4D ortalaması 1,02±0,02; kontrol grubundaki kadınların sağ el 2D:4D ortalaması 0,97±0,03 olarak saptandı. Kadın melazma hastalarının sağ 2D:4D oranları kontrol grubundaki kadınların sağ 2D:4D oranından istatiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0,001).

Kadın melazma hastalarının sol el 2D:4D ortalaması 1,03±0,03; kontrol grubundaki kadınların sol el 2D:4D ortalaması 0,99±0,03 olarak tespit edildi. Kadın melazma hastalarının sol el 2D:4D oranları kontrol grubundaki kadınların sol el 2D:4D oranından istatiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0,001).

Melazma ve kontrol grubundaki erkek hastaların sağ ve sol el parmak uzunlukları ve 2D:4D oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

### 4.4. 2D:4D PARMAK ORANI İLE DEMOGRAFİK VERİLER, HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ VE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Grupların demografik verilerinin 2D:4D parmak oranı ile ilişkisi Tablo 16'te verilmiştir.

Tablo 16. Gruplar içerisinde 2D:4D oranlarının demografik veriler ile karşılaştırılması

| | | 2D:4D | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Melazma Ort± Sd** | **p** | **Kontrol Ort± Sd** | **p** |
| **Cinsiyet** | | | | | |
| **Sağ El** | Kadın | **1,02±0.02*** | 0,017 | 0,97±0,03 | 0,712 |
| | Erkek | **0,98±0,02*** | | 0,98±0,02 | |
| **Sol El** | Kadın | 1,03±0,03 | 0,193 | 0,99±0,03 | 0,832 |
| | Erkek | 1,0±0,04 | | 0,99±0,01 | |
| **Meslek** | | | | | |
| **Sağ El** | Ev hanımı | 1,02±0,02 | 0,066 | **0,95±0,03*** | 0,001 |
| | Memur | 1,01±0,03 | | 0,98±0,02 | |
| | İşçi | 0,99±0,03 | | 0,98±0,03 | |
| | Özel sektör | 1,03±0,01 | | 0,99±0,02 | |
| | Emekli | 1,02 | | 0,99±0,03 | |
| **Sol El** | Ev hanımı | 1,03±0,02 | 0,089 | 0,98±0,03 | 0,226 |
| | Memur | 1,03±0,03 | | 0,99±0,02 | |
| | İşçi | 1,0±0,03 | | 1,0±0,04 | |
| | Özel sektör | 1,0±0,04 | | 0,99±0,02 | |
| | Emekli | 1,04 | | 0,99±0,03 | |
| **Eğitim seviyesi** | | | | | |
| **Sağ El** | İlköğretim | 1,02±0,02 | 0,117 | **0,96±0,03*** | 0,001 |
| | Lise | 1,0±0,03 | | 0,97±0,02 | |
| | Üniversite | 1,02±0,02 | | **0,98±0,02*** | |
| **Sol El** | İlköğretim | 1,03±0,03 | 0,729 | 0,99±0,03 | 0,338 |
| | Lise | 1,03±0,04 | | 0,98±0,03 | |
| | Üniversite | 1,02±0,03 | | 0,99±0,02 | |
| **Sigara kullanma** | | | | | |
| **Sağ El** | Hayır | 1,02±0,02 | 0,517 | 0,97±0,03 | 0,505 |
| | Evet | 1,01±0,01 | | 0,97±0,03 | |
| **Sol El** | Hayır | 1,03±0,03 | 0,788 | 0,99±0,03 | 0,436 |
| | Evet | 1,02±0,03 | | 0,99±0,03 | |
| **Alkol kullanma** | | | | | |
| **Sağ El** | Hayır | 1,02±0,03 | 0,790 | 0,97±0,03 | 0,460 |
| | Evet | 1,02±0,02 | | 0,98±0,01 | |
| **Sol El** | Hayır | 1,02±0,03 | 0,729 | 0,99±0,02 | 0,520 |
| | Evet | 1,03±0,03 | | 0,99±0,02 | |

Ort; ortalama, Sd; standart sapma, 2D:4D; 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı
*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Grupların kendi içlerinde parmak oranı ile cinsiyetleri karşılaştırıldığında; melazma hasta grubunda kadın hastaların sağ el 2D:4D ortalaması 1,02±0,02 iken, erkek hastaların sağ el 2D:4D ortalaması 0,98±0,02 idi. Melazma hasta grubunda kadın hastaların sağ el 2D:4D oranı erkek hastalardan anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,017). Melazma hasta grubunda sol el 2D:4D oranında ise cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Melazma hastalarında meslek, eğitim seviyesi, sigara kullanımı ve alkol kullanımı ile sağ ve sol el 2D:4D parmak oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Kontrol grubunda ise meslekler ve eğitim seviyesi ile sağ el 2D:4D oranı arasında istatistiki anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,001). Ortalama değerlere bakıldığında en düşük sağ el 2D:4D oranının ev hanımlarında olduğu ve ev hanımı olanlar ile diğer meslek grubundakiler arasında sağ el 2D:4D oranı açısından anlamlı fark görüldü (p<0,05). İlköğretim mezunu olanların sağ el 2D:4D oranı üniversite mezunlarına göre daha düşük hesaplandı ve ilköğretim mezunu olanlar ile üniversite mezunu olanların sağ el 2D:4D oranı arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,05).

Tablo 17. Gruplar içerisinde 2D:4D oranlarının hormonal süreçler ile karşılaştırılması

| | | **2D:4D** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Melazma Ort± Sd** | **p** | **Kontrol Ort± Sd** | **p** |
| **Düşükler Dahil Gebelik Öyküsü** | | | | | |
| **Sağ El** | Yok | 1,02±0,02 | 0,668 | **0,98±0,02** | **0,002** |
| | Var | 1,02±0,03 | | **0,96±0,03** | |
| **Sol El** | Yok | 1,03±0,04 | 0,359 | 0,99±0,02 | 0,251 |
| | Var | 1,02±0,03 | | 0,99±0,03 | |
| **Gravida** | | | | | |
| **Sağ El** | Primigravida | 1,02±0,02 | 0,835 | **0,98±0,02** | **0,001** |
| | Multigravida | 1,02±0,02 | | **0,96±0,03** | |
| **Sol El** | Primigravida | 1,03±0,04 | 0,746 | 0,99±0,02 | 0,175 |
| | Multigravida | 1,02±0,03 | | 0,98±0,03 | |
| | Evet | 1,02±0,03 | | 0,99±0,03 | |

Ort; ortalama, Sd; standart sapma, 2D:4D; 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı
*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Gruplar içerisinde kadınların gebelik ve hormonal süreçleri 2D:4D oranı ile karşılaştırıldığında; melazma hasta grubunda gebelik öyküsü ve gravida sayısı açısından anlamlı fark yok iken, kontrol grubunda gebelik öyküsü olmayanların gebelik geçirmiş katılımcılara göre ve primigravida olanların multigravida olan katılımcılara göre sağ el 2D:4D oranları daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,001). Bu veriler Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 18. Hasta grubunda 2D:4D oranları ile tanımlayıcı özellikler arasındaki ilişki

| | | 2D:4D | |
|---|---|---|---|
| | | **Melazma Ort± Sd** | **p** |
| **Şikayetlerin Gebelikte Başlaması** | | | |
| **Sağ El** | Hayır | 1,01±0,02 | 0,122 |
| | Evet | 1,02±0,03 | |
| **Sol El** | Hayır | 1,03±0,03 | 0,883 |
| | Evet | 1,02±0,03 | |
| **Şikâyetin Başladığı Gebelik** | | | |
| **Sağ El** | İlk gebelik | 1,02±0,03 | 0,682 |
| | Sonraki gebelik | 1,03±0,03 | |
| **Sol El** | İlk gebelik | 1,03±0,04 | 0,515 |
| | Sonraki gebelik | 1,02±0,01 | |
| **Melazma Yerleşim Yeri** | | | |
| **Sağ El** | Sentrofasiyal | 1,02±0,03 | 0,860 |
| | Malar | 1,01±0,03 | |
| | Mandibular | 1,02 | |
| **Sol El** | Sentrofasiyal | 1,02±0,03 | 0,341 |
| | Malar | 1,03±0,03 | |
| | Mandibular | 1,03 | |
| **Melazma Yerleşim Seviyesi** | | | |
| **Sağ El** | Epidermal | 1,02±0,03 | 0,752 |
| | Mikst | 1,01±0,02 | |
| **Sol El** | Epidermal | 1,03±0,03 | 0,751 |
| | Mikst | 1,02±0,04 | |

Ort; ortalama, Sd; standart sapma, 2D:4D; 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı

Hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri ile 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişki incelenerek Tablo 18'de özetlenmiştir. Melazma hastalarında sağ ve sol el 2D:4D parmak oranı ile şikayetlerin ilk veya sonraki gebeliklerde başlaması, melazmanın yerleşim yeri ve histopatolojik olarak yerleşim seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05).

Melazma hastalarının sağ ve sol el 2D:4D parmak oranı ile yaş, VKİ, melazma hastalık şiddetinin göstergesi olan mMAŞİ skoru ve hastaların yaşam kalitesinin göstergesi olan MYKÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubunda 2D:4D oranları ile yaş, vücut kitle indeksi, hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

| Ölçekler | Sağ 2D:4D | | Sol 2D:4D | |
|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p |
| **Yaş** | ,109 | ,405 | ,133 | ,310 |
| **VKİ** | ,068 | ,608 | -,073 | ,581 |
| **mMAŞİ(toplam)** | ,020 | ,880 | -,205 | ,116 |
| Alın | ,052 | ,695 | -,021 | ,871 |
| Sağ malar | -,007 | ,959 | -,246 | ,058 |
| Sol malar | -,053 | ,687 | -,126 | ,339 |
| Çene | ,249 | ,055 | -,088 | ,550 |
| **MYKÖ** | -,066 | ,619 | -,156 | ,233 |

2D:4D; 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, mMAŞİ; modifiye Melazma Alan ve Şiddet İndeksi, MYKÖ; Melazma Yaşam Kalitesi Ölçeği, r; korelasyon katsayısı, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

## 4.5. HASTALIK ŞİDDETİ İLE DEMOGRAFİK VERİLER, HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Melazma hasta grubunda hastalık şiddetini gösteren mMAŞİ skoru ile bireylerin cinsiyet, meslek ve eğitim seviyeleri gibi demografik verileri arasında istatistiki anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalık şiddeti ile demografik verilerin karşılaştırılması

| | mMAŞİ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alın Ort ± ss** | **Sağ malar Ort ± ss** | **Sol malar Ort ± ss** | **Çene Ort ± ss** | **Toplam Ort ± ss** |
| **Cinsiyet** | | | | | |
| Kadın | 0,56±0,83 | 1,18±0,84 | 1,06±0,79 | 0,10±0,17 | 2,91±1,6 |
| Erkek | 0,40±0,69 | 1,9±1,38 | 1,90±1,38 | 0 | 4,2±3,2 |
| **p** | ,739 | ,166 | ,092 | | ,209 |
| **Meslek** | | | | | |
| Ev hanımı | 0,48±0,8 | 1,16±0,85 | 1,05±0,8 | 0,09±1,44 | 2,77±1,67 |
| Memur | 0,17±0,45 | 0,9±0,3 | 1,16±0,65 | 0,04±0,08 | 2,27±0,79 |
| İşçi | 0,95±1,01 | 1,55±0,96 | 1,15±1,21 | 0,07±0,1 | 3,72±2,24 |
| Özel sektör | 1,14±0,7 | 1,8±1,4 | 1,26±1,03 | 0,3±0,4 | 4,5±1,92 |
| Emekli | 1,2 | 0,9 | 1,8 | | 3,9 |
| p | ,161 | ,371 | ,907 | ,072 | ,131 |
| **Eğitim seviyesi** | | | | | |
| İlköğretim | 0,37±0,68 | 1,2±0,96 | 1,13±0,88 | 0,06±0,12 | 2,75±1,75 |
| Lise | 0,93±1,04 | 1,2±0,57 | 0,97±0,85 | 0,12±0,14 | 3,19±1,79 |
| Üniversite | 0,51±0,69 | 1,33±1,00 | 1,2±0,76 | 0,16±0,26 | 3,2±1,65 |
| p | ,077 | ,858 | ,750 | ,182 | ,612 |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, mMAŞİ; modifiye Melazma Alan ve Şiddet İndeksi, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Melazma hastalarında gebelik durumu, HRT-OKS kullanımı ve emzirme öyküsü durumları arasında mMAŞİ skorları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Primigravida olanların sol malar ortalaması 1,34±0,8; multigravida olanların sol malar ortalaması 0,9±0,78 olarak hesaplandı. Hasta grubunda primigravida olanların sol malar skorları ile multigravida olanların sol malar skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,042). Melazma hastalarında primigravida olanların toplam mMAŞİ ortalaması 3,54±1,45; multigravida olanların toplam mMAŞİ ortalaması 2,54±1,65 olarak hesaplandı. Primigravida olanların toplam mMAŞİ skoru multigravida olan katılımcılara göre istatiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0,025) (Tablo 21).

Tablo 21. Kadın melazma hastalarının hastalık şiddeti ile gebelik ve hormonal süreçlerinin karşılaştırılması

| | mMAŞİ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alın Ort ± ss** | **Sağ malar Ort ± ss** | **Sol malar Ort ± ss** | **Çene Ort ± ss** | **Toplam Ort ± ss** |
| **Düşükler Dahil Gebelik Öyküsü** | | | | | |
| Yok | 0,84±1,09 | 1,2±0,58 | 1,11±0,68 | 0,07±0,09 | 3,22±1,5 |
| Var | 0,50±0,76 | 1,17±0,89 | 1,05±0,82 | 0,11±0,19 | 2,84±1,68 |
| **p** | ,248 | ,932 | ,840 | ,505 | ,513 |
| **Gravida** | | | | | |
| Primigravida | 0,63±0,87 | 1,43±0,81 | 1,34±0,8 | 0,14±0,23 | 3,54±1,45 |
| Multigravida | 0,53±0,81 | 1,03±0,84 | 0,9±0,78 | 0,08±0,13 | 2,54±1,65 |
| p | ,653 | ,088 | **,042*** | ,253 | **,025*** |
| **HRT-OKS kullanım öyküsü** | | | | | |
| Hayır | 0,59±0,86 | 1,24±0,83 | 1,06±0,76 | 0,11±0,18 | 3,01±1,73 |
| Evet | 0,48±0,75 | 1,02±0,89 | 1,06±0,91 | 0,07±0,14 | 2,63±1,37 |
| p | ,654 | ,401 | ,986 | ,437 | ,453 |
| **Emzirme öyküsü** | | | | | |
| Hayır | 0,84±1,09 | 1,2±0,58 | 1,11±0,68 | 0,07±0,09 | 3,22±1,47 |
| Evet | 0,50±0,76 | 1,17±0,89 | 1,05±0,82 | 0,11±0,19 | 2,84±1,68 |
| p | ,248 | ,932 | ,840 | ,505 | ,513 |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, mMAŞİ; modifiye melazma alan ve şiddet indeksi, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık, OKS; oral kontraseptif, HRT; hormon replasman tedavisi

Melazma hasta grubundaki katılımcıların Fitzpatrick cilt tipleri ile mMAŞİ skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastalık şiddeti ile Fitzpatrick cilt tiplerinin karşılaştırılması

| | mMAŞİ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alın Ort ± ss** | **Sağ malar Ort ± ss** | **Sol malar Ort ± ss** | **Çene Ort ± ss** | **Toplam Ort ± ss** |
| **Fitzpatrick Deri Tipi** | | | | | |
| Tip II | 0,78±0,92 | 1,18±0,96 | 0,78±0,68 | 0,10±0,15 | 2,85±1,47 |
| Tip III | 0,53±0,83 | 1,21±0,83 | 1,19±0,86 | 0,09±0,18 | 3,02±1,75 |
| Tip IV | 0,26±0,44 | 1,33±1,11 | 1,2±0,96 | 0,14±0,15 | 2,93±2,26 |
| **p** | ,377 | ,932 | ,301 | ,756 | ,949 |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, mMAŞİ; modifiye melazma alan ve şiddet indeksi, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Melazma hastalarının hastalık tanımlayıcı özellikleri ile mMAŞİ skorlarının karşılaştırılması Tablo 23'te özetlenmiştir. Melazma hastalarında şikayetlerin

gebelikte başlaması ile mMAŞİ skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Melazma yerleşim seviyesi epidermal olan hastaların sağ malar ortalaması 1,03±0,8, total mMAŞİ ortalaması 2,61±1,59 olarak; mikst olan hastaların sağ malar ortalaması 1,56±0,93, total mMAŞİ ortalaması 3,65±1,8 olarak hesaplandı. Epidermal tip melazma hastalarının mikst tip melazma hastalarına kıyasla sağ malar skorları ve total mMAŞİ skorları istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,025, p=0,024).

Tablo 23. Hastalık şiddeti ile hastalık tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

| | **mMAŞİ** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alın Ort ± ss** | **Sağ malar Ort ± ss** | **Sol malar Ort ± ss** | **Çene Ort ± ss** | **Toplam Ort ± ss** |
| **Şikayetlerin Gebelikte Başlaması** | | | | | |
| Hayır | 0,72±0,95 | 1,15±0,78 | 1,02±0,72 | 0,09±0,13 | 2,98±1,65 |
| Evet | 0,32±0,51 | 1,23±0,95 | 1,13±0,91 | 0,12±0,22 | 2,80±1,65 |
| **p** | ,071 | ,735 | ,610 | ,515 | ,683 |
| **Şikâyetin Başladığı Gebelik** | | | | | |
| İlk gebelik | 0,61±0,87 | 1,21±0,86 | 1,06±0,8 | 0,11±0,18 | 2,99±1,66 |
| Sonraki gebelik | 0,33±0,51 | 1,00±0,79 | 1,07±0,77 | 0,08±0,13 | 2,48±1,53 |
| p | ,369 | ,493 | ,989 | ,631 | ,395 |
| **Melazma Yerleşim Seviyesi** | | | | | |
| Epidermal | 0,50±0,74 | 1,03±0,8 | 0,98±0,83 | 0,1±0,19 | 2,61±1,59 |
| Mikst | 0,66±0,95 | 1,56±0,93 | 1,34±0,82 | 0,09±0,13 | 3,65±1,8 |
| p | ,482 | **,025** | ,107 | ,919 | **,024** |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, mMAŞİ; modifiye melazma alan ve şiddet indeksi, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Hasta gubunun mMAŞİ skorları ile güneşten korunma alışkanlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastalık şiddeti ile güneşten korunma alışkanlıklarının karşılaştırılması

| | **mMAŞİ** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alın Ort ± ss** | **Sağ malar Ort ± ss** | **Sol malar Ort ± ss** | **Çene Ort ± ss** | **Toplam Ort ± ss** |
| **Düzenli(hergün) Güneş Koruyucu Kullanımı** | | | | | |
| Hayır | 0,65±0,89 | 1,28±0,91 | 1,08±0,86 | 0,11±0,20 | 3,14±1,63 |
| Evet | 0,48±0,76 | 1,08±0,77 | 1,04±0,74 | 0,09±0,14 | 2,69±1,65 |
| **p** | ,423 | ,353 | ,861 | ,648 | ,309 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Güneşten Koruyucu Fiziksel Ekipman Kullanımı** | | | | | |
| Hayır | 0,56±0,81 | 1,12±0,79 | 1,39±0,7 | 0,13±0,32 | 2,79±1,59 |
| Evet | 0,56±0,97 | 1,01±0,81 | 0,1±0,14 | 0,13±0,31 | 3,61±1,89 |
| p | ,998 | ,198 | ,217 | ,709 | **,**193 |
| **Yaz Aylarında Öğle Saatlerinde Güneşe Maruziyet/Güneşlenme** | | | | | |
| Hayır | 0,54±0,78 | 1,22±0,90 | 1,09±0,85 | 0,10±0,17 | 2,94±1,72 |
| Evet | 0,90±1,56 | 1,2±0 | 1,4±0,69 | 0,07±0,11 | 3,57±2,11 |
| p | ,458 | ,976 | ,536 | ,744 | ,545 |

Ort; ortalama, ss; standart sapma, mMAŞİ; modifiye melazma alan ve şiddet indeksi, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Son olarak hastalık şiddeti ile melazma hastalarının yaşı, hastalık süreleri, vücut kitle indeksleri ve yaşam kalitelerini gösteren MYKÖ skoru arasında ilişki incelenerek Tablo 25'te özetlenmiştir. Hasta grubunda hastalık şiddetinin göstergesi olan mMAŞİ skoru ile yaş, hastalık süresi ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05). Melazma hastalarının mMAŞİ ölçeğindeki sağ malar skorları ile yaşam kalitesi ölçeği arasında pozitif ve düşük derecede bir ilişki bulunurken, mMAŞİ ölçeğindeki sağ malar skor arttıkça yaşam kalitesi ölçeği puanı da yükselmekte idi(r=0,270). Total mMAŞİ skoru ile MYKÖ arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (r=0,222).

Tablo 25. Hastalık şiddeti ile yaş, hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve yaşam kalitesinin karşılaştırılması

| Ölçekler | Alın<br>**r** | Sağ malar<br>**r** | Sol malar<br>**r** | Çene<br>**r** | **mMAŞİ**<br>**r** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | ,162 | -,017 | -,130 | ,043 | ,010 |
| **VKİ** | ,056 | ,197 | ,046 | -,073 | ,142 |
| **Hastalık Süresi** | -,069 | ,117 | -,008 | -,150 | ,008 |
| **MYKÖ** | ,069 | **,270*** | ,107 | ,006 | ,222 |

mMAŞİ; modifiye melazma alan ve şiddet indeksi, VKİ; vücut kitle indeksi, MYKÖ; melazma yaşam kalitesi ölçeği, r; korelasyon katsayısı, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

# 5. TARTIŞMA

Melazma, başta yüz olmak üzere ışığa maruziyetin yoğun olduğu bölgelerde, açık-koyu kahverengi ya da gri renkli simetrik yamalarla karakterize, genellikle doğurganlık çağındaki bireyleri etkileyen kronik, tekrarlayıcı, tedavisi zor, edinsel bir pigmentasyon bozukluğudur. Sık nüks etmesi, tedavilere dirençli olması, kozmetik bir sorun teşkil etmesi ve tüm bunların hastalar üzerinde psikososyal etkilerinden dolayı uzun yıllardır melazma üzerinde pek çok çalışma yürütülmüştür. Multifaktöriyel bir etiyolojisi olan bu hastalığın patogenezinde ultraviyole maruziyeti, hormonlar, aile öyküsü, ırk vb. pek çok faktör sorumlu tutulmakta ve ışıktan koruyucu önlemler ile inflamasyon, damarlanma artışı, hiperpigmentasyon ve hormonal süreçleri hedefleyen çok basamaklı bir tedavi yaklaşımının benimsenmesi önerilmektedir. Son yıllarda, melazmanın etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasının yeni ve hedefe yönelik tedavi modalitelerinin gelişmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir(75).

Melazmanın puberte sonrasında, oral kontraseptif kullananlarda veya hamilelerde sıklığının artışı östrojen gibi seks hormonlarının patogenezdeki etkisini kanıtlar niteliktedir. Yapılan çalışmalar çeşitli yolaklar üzerinden östrojenin ciltte sayıca artan östrojen reseptörleri vasıtasıyla melanogenezi uyardığını ortaya koymuştur(41). Ancak her melazma hastasında bu süreç benzer ilerlememekte ve benzer klinik ortaya çıkmamaktadır. Dolayısıyla melazmada seks hormonlarının etkisini daha net ortaya koyabilmek amacıyla, hormon reseptörlerinin ve melanositlerin etkileşiminin detaylı araştırılmasına, bireylerin anne karnından itibaren başlayan seks steroidlerine maruziyetinin bu süreçte etkili olup olmadığının irdelenmesine ihtiyaç vardır.

İkinci parmak uzunluğunun (2D), dördüncü parmak uzunluğuna (4D) oranı (2D:4D), anne karnındaki östrojen ve androjen maruziyetinin ölçülebilir anatomik bir belirtecidir(206). Anne karnında daha yüksek androjen maruziyeti bu oranı düşürürken, östrojen maruziyeti ise bu oranın artmasına sebep olmaktadır(184). Bu da 4. parmaktaki androjen ve östrojen reseptör aktivitesinin 2.parmağa göre hormonal değişikliklere daha hassas olmasına bağlanmaktadır(179). Prenatal östrojen-androjen maruziyetinin göstergesi olan ve yaşam boyu sabit kaldığı kabul görülen bu 2D:4D

oranının, akne vulgaris, androjenik alopesi gibi dermatolojik hastalıklar; osteoporoz; meme, prostat kanseri gibi çeşitli maligniteler; koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi dahili problemler; bipolar bozukluk, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar; saldırganlık, cinsel yönelim gibi davranış biçimleri; sportif başarı, akademik başarı, kavrama yeteneği gibi bilişsel fonksiyonlar ve diğer pek çok klinik veya özellik ile ilişkisi araştırılmış, tüm bunlara bireylerin yatkınlığı konusunda bir tahmin parametresi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Melazmaya yatkınlığın öngörülebilir olması, risk altındaki bireylerin belirlenmesine, bu bireylerin semptomları başlamadan gerekli önlemleri almasına ve şikayetler başladıktan sonra hastalık seyrinin daha kontrollü ve konforlu geçirilmesine, hastaların yaşam kalitesinin artmasına fayda sağlar. Literatüre baktığımızda seks hormonlarının patolojisinde rol oynadığı pek çok hastalık ve durumda 2D:4D oranı araştırılmış, ancak melazma ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Biz de çalışmamızda melazma hastalarının demografik ve klinik özelliklerini ortaya koyarken, intrauterin dönemde maruz kalınan cinsiyet hormonlarının hastalık patogenezindeki rolünü aydınlatmak için 2D:4D oranını ölçmeyi, melazma ile bu oranın ilişkisini araştırmayı ve melazma için uyarıcı bir parametre olup olamayacağını belirlemeyi amaçladık.

Yapılan çalışmalarda melazmanın kadın baskınlığı dikkat çekmekte olup Türkiye'de 2020 yılındaki bir çalışmada diğer epidemiyolojik çalışmalara benzer şekilde 9:1 kadın:erkek oranı bulunmuştur(19,207). Farklı ülkelerde, genetik ve çevresel nedenlerle kadın erkek oranı değişmekte olup Brezilya merkezli bir çalışmada bu oran 39:1, Singapur merkezli bir çalışmada ise 21:1 şeklinde tespit edilmiştir(3,208). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu 60 melazma hastasının 57'si kadın, 3'ü erkek olup kadın erkek oranı 19:1 olarak saptandı.

Hexsel ve arkadaşlarının 953 katılımcı ile yaptığı bir epidemiyoloji çalışmasında hastaların ortalama yaşı 40,2±8,9 (15–83), hastalığın başlangıç yaşı 29,8±8,8, ortalama hastalık süresi 10,3±8,4 yıl; Rahimi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise ortalama yaş 36,3±5,5 (24-52), hastalığın başlangıç yaşı 32,6±6,77, ortalama hastalık süresi 4,3±3,9 yıl olarak tespit edilmiştir(3,209). Ülkemizde 2023 yılında yayımlanan ve 293 melazma hastasının dahil edildiği çalışmada ortalama yaş 37,17±7,97 (20-69), hastalık başlangıç yaşı 30,28±7,60 yıl

olarak bulunmuş; yine ülkemizden bir başka çalışmada ise ortalama yaş 37,76±5,81 (23-50) yıl olarak ölçülmüştür(36,210). Çalışmamızdaki hastaların yaşları ise 22 ile 52 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 37,85±7,6, hastalık başlangıç yaşı ortalama 31,14 yıl olarak hesaplandı ve ülkemizdeki çalışmalar ile uyumlu bulundu. Brezilya merkezli bir çalışmada ortanca hastalık süresi 6(2-15) yıl olarak, Latin toplumunda ise ortalama hastalık süresi 7,3±5,7 yıl olarak saptanmıştır(211,212). Bizim çalışmamızda bu literatürlere benzer olacak şekilde ortalama hastalık süresi 6,7±6,1 yıl olarak saptandı.

Amerika'da yaşayan Latin kökenli melazma hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların %75,8'i evli, %7,1'i bir ilişki içerisinde, %12,1'i bekar ve %5'i boşanmış/dul olarak bildirilmiştir(211). Çalışmamızdaki melazma hastalarının çoğunluğu da literatür ile uyumlu olarak evli (%85, n=51) idi.

Doğramacı ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları MYKÖ'nün Türkçe validasyonu çalışmasında hastaların %12,3'ü hiç eğitim almamış, %60,5'u ilköğretim mezunu, %19,3'ü lise mezunu, %7,9'u üniversite mezunu olarak raporlanmıştır(111). Sarkar ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı bir çalışmada ise katılımcıların %19,18'i hiç eğitim almamış, %24,6'sı birincil eğitim almış, %24,7'si sekonder eğitim almış, %30,2'si ise üniversite mezunu olarak saptanmıştır(2). Bizim çalışmamızda hastaların %50'si ilköğretim, %26,7'si lise, %23,3'ü ise üniversite mezunu idi. Çalışmamızdaki melazma hastalarının çoğunluğu literatürle benzer şekilde düşük eğitim seviyesine sahip hastalardan oluşmakta olup, ilköğretim sonrası eğitimine devam etmiş hasta sayının fazla olması çalışmamızın 2025 yılında yapılmış olmasına ve İstanbul'un büyükşehir olmasına bağlanabilir.

Melazma tanılı 100 Hintli kadının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %64'ü işsiz, %36'sı iş sahibi iken, Dominguez ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların %66,7'si işsiz, %32,3'ü iş sahibi olarak bildirilmiştir(211,213). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu hastaların %68,3'ü ev hanımı olup çalışmamakta, %30'u meslek sahibi olup aktif çalışmakta, %1,7'si ise emekli idi; kontrol grubunun ise sadece %26,7'si ev hanımı, %73,3'ü aktif çalışmakta idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001). Bu bilgilerden yola çıkarak bireylerin sosyokültürel seviyesi arttıkça güneşten korunma bilincinin arttığı, dolayısıyla güneşten korunma

alışkanlıkları erken yaşta başlayan bireylerin melazma riskinin azaldığı yorumu yapılabilir.

Çalışmamızdaki melazma hastalarının %66,7'si sigara kullanım öyküsü tariflerken, kontrol grubunda bu oran %70 olarak saptandı. Ülkemizde 80 hasta ve 80 kontrol ile yapılan bir başka melazma çalışmasında ise hastaların %33,8'i, kontrol grubunun ise %37,5'i sigara kullandığını ifade etmiştir(214). Her iki çalışmada da gruplar arasında istatiksel anlamlı fark saptanmamış olup, sigaranın melazma etiyolojisindeki yerinin netleştirilmesinde daha büyük hasta gruplarında yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

2025 yılında yayımlanan diyet ve yaşam biçiminin melazma üzerine etkisinin araştırıldığı 150 Çinli hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %88'i alkol kullanmakta iken (Odds oranı; 20,05, %95 güven aralığı; 1,17-343,17), alkol alımı melazma için yeni bir tetikleyici olarak tanımlanmıştır(87). Bizim çalışmamızda ise melazma hastalarının yalnızca %8'i alkol kullandığını ifade etmekteydi. Bu farklılık, ülkemizin dini inanış ve kültürel yapısındaki değişiklik ile açıklanabilir.

Melazma hastalarının eşlik eden sistemik hastalık öyküleri sorgulandığında Hindistan merkezli bir çalışmada hastaların %36'sının ek hastalık öyküsü varken, ülkemizde yapılan bir başka çalışmada bu oran %36,2 olarak saptanmıştır(109,214). Bu çalışmada ise 60 melazma hastasının 29'u (%48,3), 60 kontrol hastasının ise 15'i (%25) ek bir kronik hastalığa sahip idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,008). Melazma hasta grubundaki bireylerin 8'i (%13,3) hiper/hipotiroidi, 5'i (%8,3) FMF, 4'ü (%6,6) hipertansiyon, 4'ü (%6,6) astım, 3'ü (%5) ise psöriazis tanılı idi. Ikino ve arkadaşlarının 51 melazma hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %7,8'inin tiroit hastalığı saptanmıştır(215). Ülkemizdeki bir başka melazma çalışmasında da çalışmamız ile benzer şekilde en sık görülen ek hastalık tiroit bozuklukları olarak belirtilmiştir(216). Çalışmamızda melazma hasta grubunda FMF sıklığının %8,3 oluşu, Türk toplumlarında FMF prevalansının fazla oluşuna ve son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konan fotosensitivitenin tanı kriterlerinden biri olduğu lupus eritematosus ile FMF birlikteliğine bağlanabilir(217). Melazma hastalarının %96,7'sinde, kontrol hastalarının ise %95'inde herhangi bir kanser öyküsü yok idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,648).

Çalışmamızdaki melazma hastalarının 44'ü (%73,3), kontrol hastalarının ise 28'i (%46,7) yaşamları boyunca en az bir cerrahi operasyon öyküsü geçirmiş idi ve gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0,003). Literatürde hasta ve kontrol gruplarında cerrahi öyküsünün karşılaştırıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda cerrahi operasyon öyküsü olan hastalarda melazma sıklığının fazla oluşu, cerrahi operasyonların hastalar için bir stres kaynağı oluşuna, hastaların bu süreç boyunca melazma için tetikleyici olabilecek antidepresan veya anksiyolitik kullanma ihtimallerine bağlanabilir. Ayrıca stres ve anksiyetenin, HHA ekseninin işlevini bozduğu, bu eksenin aktivasyonunu arttırarak pigment bozukluklarına sebep olduğu da bilinmektedir(84).

Genetik faktörler melazma üzerinde etkili olsa da kliniğin ortaya çıkmasında tek başına yeterli değildir(19). Çevresel ve genetik farklılıklar popülasyonlarda aile öyküsü oranında farklılıklara sebep olmaktadır. Shakya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aile öyküsü oranı %56,2 olarak raporlanmıştır(106). 2009 yılında 9 farklı ülkeden 11 merkezin dahil edildiği global araştırmada aile öyküsü oranı %48, ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %28,7 olarak bulunmuştur(25,214). Bizim çalışmamızda melazma aile öyküsü hasta grubunda %31,7 (n=19) katılımcıda, kontrol grubunda ise %15 (n=9) katılımcıda mevcut idi ve hasta grubunda aile öyküsü oranı anlamlı yüksek saptandı (p=0,031). Bulgularımız ile benzer Rahimi ve arkadaşlarının çalışmasında da aile öyküsü oranı hasta grubunda %32 olarak tespit edilmiştir(209). Elde edilen bulgular, aile öyküsünün melazmaya zemin hazırlayan etiyolojik bir faktör olduğu fikrini destekler niteliktedir.

Ülkemizde melazma hastalarında metabolik sendrom sıklığının araştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda kontrollere kıyasla VKİ zayıf derecede anlamlı yüksek bulunmuştur (25,6±4,8 kg/m2 vs. 24,0±3,4 kg/m2; p= 0,048)(216). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında VKİ değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı (hasta; 26,48±4,46 kg/$m^2$ vs. kontrol; 25,37±4,5 kg/$m^2$). Bu bilgiler doğrultusunda melazmada metabolik faktörlerden ziyade hormonların özellikle de seks hormonlarının etiyolojide önemli bir rol oynadığı yorumu yapılabilir.

Hamilelik sırasında melazmanın yaygınlık oranı %36,4 ile %75 arasında değişmekte olup, hastaların %30'unun şikâyeti doğum sonrası ilk 10 yıla kadar devam

edebilmektedir. Yapılan çalışmalarda çoğul gebeliği olan veya multipar olan kadın hastalarda primaparlara göre melazma sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir(78). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda multigravida olanlar, kontrol grubunda ise primigravida olanlar çoğunluktaydı ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,039). Türkiye'de 1000 gebenin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada melazma prevalansı %23,5 olarak bulunmuş, önceki gebeliklerinde melazma öyküsü olan kadınların sonraki gebeliklerinde melazma ile karşılaşma ihtimalleri 44 kat daha fazla olarak bildirilmiştir(218). Çalışmamızda da şikayetleri gebelikte başlayan hastaların %59,1'i ilk gebeliğinden itibaren melazmasının olduğunu bildirdi. 324 melazma hastası ile yapılan küresel bir çalışmada hastaların 245'inin (%75) en az bir gebelik öyküsü varken, hastaların %42'si gebeliği başlatıcı faktör olarak suçlamıştır(25). Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada ise melazma hastalarının %89,3'ünün bir gebelik öyküsü olduğu ve bu hastaların %54,7'si lezyonlarının gebelikte tetiklendiğini bildirmiştir(212). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise %80,6 hastada gebelik öyküsü mevcut iken, %56,5'i gebeliğin başlatıcı faktör olduğunu belirtmiştir(219). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu melazma hastalarının %82,5'inin düşükler dahil en az bir gebeliği vardı ve kontrol grubundan anlamlı daha yüksekti (p=0,001). Çalışmamızda elde edilen bulgular gebeliğin melazma için bir tetikleyici olduğunu destekler niteliktedir ve risk grubunda gebelik sayısı arttıkça melazma sıklığının da arttığını göstermektedir. 57 kadın hastanın 22'si (%38,6) şikayetlerinin gebelikte başladığını ifade ederken, hastaların yalnızca %23,3'ü gebeliği başlatıcı faktör olarak suçlamaktaydı. Diğer çalışmalara kıyasla bu oranın bizim çalışmamızda daha düşük bulunmasının sebebi hastalara başlatıcı faktör olarak sunulan seçeneklerin fazlalığına, ülkemizin ekvatora yakın bir konumda yer almasından dolayı UVR maruziyetinin diğer seçeneklerin önüne geçmesine bağlanabilir.

Melazma hastalarında menopoz ve adet düzenlerinin sorgulandığı bir çalışmada hastaların %2,5'i menopoza girmiş iken, %8,7'si adetlerinin düzenli olmadığını ifade etmiş ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,681, p=0,167). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde menopoz ve adet düzensizliği ile melazma arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı (sırasıyla p=0,166, p=0,211).

Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavileri de melazma için etiyolojik faktörlerden biri olarak suçlanmaktadır. Oral kontraseptif kullanımından sonra ilk 3 yıl içerisinde melazmanın başladığı ve ilaç kesilse dahi gebelikte başlayan melazmaya göre daha yavaş gerileyerek tedavi başarısının daha düşük olduğu bilinmektedir(31). Tamega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %38,1'i OKS kullandığını ifade ederken, %16,2'si başlatıcı faktör olarak OKS kullanımını bildirmiştir(35). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hasta grubunda %15,6 OKS kullanım öyküsü varken; %3,4'ü OKS kullanımını, %4,3'ü HRT'yi tetikleyici faktör olarak suçlamıştır. Ancak bu çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır(219). Çalışmamızda ise kadın melazma hastalarının %26,3'ü, kontrol grubunun ise %17,5'i OKS kullanımı veya HRT aldığını ifade etmekteydi. Ülkemizdeki diğer çalışma ile benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,258). Çalışmamızda katılımcıların yalnızca %5'i yine ülkemizdeki diğer çalışmaya yakın olarak OKS kullanımı veya HRT'yi başlatıcı faktör olarak bildirdi. Küresel çalışmalar da dahil diğer çalışmalara bakıldığında OKS kullanımı %5,4-32,7 arasında değişen oranlarda bildirilmiş ve çoğunda OKS agreve edici olarak suçlanmıştır(36). Bu aralığın geniş olması toplumlardaki kontrasepsiyon yöntemlerinin farklılığından ve ülkemizdeki hastaların çeşitli sebepler ile OKS veya HRT kullanımına karşı önyargısından kaynaklanıyor olabilir.

Ünlü ve arkadaşlarının epidemiyoloji çalışmasında melazma için tetikleyici olabilecek ilaç kullanımları (nonsteroid antiinflamatuar, antitiroit, oral isotretinoin, antidepresan, antiepileptik, hidroksiklorokin vb.) sorgulandığında hastaların %16,7'si fototoksik bir ilaç kullanımı tariflemiştir(36). Yine ülkemizden bir başka çalışmada hasta ve kontrol grubundan ayrı ayrı %5'lik bir kesim benzeri ilaç kullanım öyküsü tariflemiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır(214). Çalışmamızda hasta grubunun %8,8'i, kontrol grubunun ise yine %8,8'i fototoksik bir ilaç kullanmaktaydı ve literatür ile benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=1,000).

Güneşe maruziyet, melazmada en önemli tetikleyici ve şiddetlendirici faktör olarak bilinmektedir(19). Guinot ve arkadaşlarının 187 Tunuslu melazma hastası ile yaptığı çalışmada katılımcıların 95'i (%51,1), Hindistan merkezli bir çalışmada 312 melazma hastasının %55'i, Brezilya merkezli bir çalışmada ise melazma hastalarının %44,4'ü kontrolsüz güneş maruziyeti tariflemiştir(3,31,220). Çalışmamızda kontrol

grubunda 12 katılımcı (%20), hasta grubunda ise 3 katılımcı (%5) yaz aylarında öğle saatlerinde kontrolsüz güneşe maruz kaldığını ifade etmekteydi ve bu oran kontrol grubunda anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,013). Düzenli güneşlenme alışkanlıkları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda melazma hasta grubunda güneşlenme alışkanlıklarının literatürdeki çalışmaların aksine sonuçlanması, bu hastaların şikayetleri başladıktan sonra güneşlenme alışkanlıklarını değiştirmesine ve günlük yaşamda güneşe maruziyete karşı daha dikkatli davranmasına bağlanabilir. Çalışmamıza katılan melazma hastalarının 27'si (%45) şikayetlerinin başlamasına neden olan faktör olarak UVR maruziyetini bildirdi ve en sık UVR başlatıcı faktör olarak suçlandı. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da UVR maruziyetini tetikleyici olarak bildiren hasta oranı katılımcıların %37,7'si olarak saptanmıştır(219). Tunus'ta yapılan çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da melazma için tetikleyici en önemli faktörler sırasıyla UVR maruziyeti (%45, n=27) ve gebelik (%23,3, n=14) olarak belirlendi(31).

Melazma etiyolojisinde UVA, UVB haricinde görünür ışığın da etkili olduğu bilinmekle birlikte, güneş kremi veya güneşten koruyucu kapsül kullanmak, gölge aramak, koruyucu giysiler giymek gibi güneşten koruyucu davranışları uygulamak melazma tedavisinin en önemli ve ilk basamağıdır. Bu güneşten koruyucu uygulamaları tam ve doğru yapmak hem hastalığın alevlenmelerini engellemekte hem de tedavi maliyetlerini düşürerek hastaların konforunu arttırmaktadır(221). Ülkemizde 293 melazma hastası ile yapılan çalışmada hastaların %57'si (n=167) güneş koruyucu kullanmadığını, %36,5'i (n=107) ara ara kullandığını, %6,5'u (n=19) ise düzenli bir şekilde kullandığını ifade etmiştir, yine bu çalışmada Fitzpatrick tip II olan hastaların en sık güneş koruyucu kullanan grup olduğu tespit edilmiş ve bu durum grubun güneşe karşı daha hassas olmasına bağlanmıştır(36). Çalışmamızda hasta grubundaki 30 hasta (%50) düzenli bir şekilde güneşten koruyucu krem kullandığını ifade etmekteydi. Çalışmamızdaki oranın yüksek oluşu, melazma hasta grubunda güneş koruyucunun doğru kullanılmaması, sadece 8 hastanın (%13,3) ek olarak gözlük, şapka gibi fiziksel ekipman kullanması veya melazma tanısından sonra hastaların her gün düzenli güneş kremi kullanma alışkanlığı kazanmasına bağlanabilir. Bu sonuç, Tamega ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %57,3'ünün; Taş ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %52,1'inin düzenli güneş koruyucu kullanması

ile benzerdi(35,222). Ancak çalışmamızda kontrol grubunda güneş koruyucu krem kullanımı ve güneşten koruyucu fiziksel ekipman kullanımı anlamlı daha yüksek bulundu (sırasıyla %68,3, p=0,041; %51,7, p=0,001), bu da melazma etiyolojisinde ışığa maruziyetin etkisini kanıtlar nitelikteydi. Çalışmamızda güneşten koruyucu tablet kullanan hasta grubunda yalnızca 1 kişi vardı, kontrol grubunda ise kullanan saptanmadı. Bu veri, toplumun lökotomas gibi güneşten korunma amaçlı sistemik ilaç kullanımı konusunda yeterli bilgi sahibi olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Melazma tüm cilt foto tiplerinde görülebilmekle birlikte Fitzpatrick III, IV ve V olanlarda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır(223). Farklı popülasyonlarda etnik kökene göre değişiklik göstermekle birlikte Brezilya merkezli iki çalışmada Fitzpatrick III ve IV cilt tipine sahip olan hastalar ile sıklıkla karşılaşılırken, Tunus merkezli bir çalışmada hastaların çoğunluğu Tip IV ve V cilt foto tipinden oluşmaktadır(3,31,35). Cilt foto tipi açısından ülkemizle benzer olan Yunan toplumunda yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında 150 hastanın 78'i (%52) Fitzpatrick tip III, 36'sı (%24) Fitzpatrick tip II, 33'ü (%22) Fitzpatrick tip IV olarak saptanmıştır(5). Bizim çalışmamızda da Yunan çalışması ile benzer hastaların çoğunluğunu Fitzpatrick tip II (n=13, %21,7) ve III (n=40, %66,7) hastalar oluşturmaktaydı. Bu bulguların diğer literatürlerden farklı oluşu toplumumuzdaki bireylerin etnik kökenine bağlı olarak daha açık cilt foto tipine sahip olmasına bağlanabilir. Yapılan çalışmalarda daha açık cilt foto tiplerinde melazmanın daha erken yaşlarda izlendiği, koyu cilt tipine sahip olan hastalarda ise melaninin koruyucu etkisinden dolayı hastalık başlangıç yaşının daha geç olduğu bildirilmiştir(35,223). Çalışmamızda da hasta grubundaki katılımcıların cilt tipleri ile hastalık başlangıç yaşları karşılaştırıldığında cilt tipi azaldıkça yani daha açık tenlilerde hastalık başlangıç yaşı düşmekteydi ancak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Melazma etiyolojisinde stresin etkili olduğu bilinmektedir ve bu yönde Brezilya merkezli yapılan bir çalışmada hastaların %6,6'sı melazmasının stresle tetiklendiğini bildirmiştir(35). Türkiye merkezli bir çalışmada ise hastaların %2,9'u stresin hastalığı başlatıcı faktör olduğunu ifade etmiştir(219). Biz de hastalara göre şikayetlerinin başlamasına sebep olan ilk faktörü sorguladığımızda %10'u (n=6) stres cevabını verdi. Hasta grubundakilerin 5'i (%8,3) peeling ve lazer uygulamalarını, 2'si (%3,3) ağda kullanımını, 2'si (%3,3) topikal retinoid derivesi ilaç kullanımını başlatıcı

faktör olarak bildirdi. Çalışma grubumuzdaki 1 hasta ise Covid-19 enfeksiyonundan sonra şikayetlerinin başladığını ifade etti. Covid-19 enfeksiyonu ile ciltte pigmentasyon artışının izlendiği vaka bildirimleri var olsa da Covid-19 pandemisi sırasında iç mekân aktivitelerinin artışının ve yüz maskelerinin kullanımının güneşe maruz kalma ve foto koruma aktivitelerini azalttığı, melazma dahil olmak üzere fotodermatozların alevlenmesini engellediği gösterilmiştir(224,225).

Melazma nükslerin sık görüldüğü, hastaların yaşamları boyunca birden çok tedavi modalitesini monoterapi veya kombine olarak deneyimlediği dirençli bir hastalıktır. 112 melazma hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %56,6'sı başvurusundan önce melazma sebebiyle topikal veya sistemik olarak herhangi bir tedavi ajanı kullandığını bildirmiştir(211). Yine Freitag ve arkadaşlarının 85 melazma hastası ile gerçekleştirdiği kesitsel çalışmada önceden tedavi alma oranı %71,8 olarak saptanmıştır(212). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 52 hastanın 32'sinin üçlü kombinasyon tedavisi, 15'inin hidrokinon, 1'inin dermapen, 4'ünün de kombinasyon tedavileri (toplam %52'si) kullandığı bildirilmiştir(226). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde 60 hastanın 30'u (%50'si) başvurusundan önce melazmaya yönelik herhangi bir tedavi rejimini deneyimlediğini ifade etmekteydi. Bu 60 hastanın 28'inde (%46,7) topikal tedavi kullanma öyküsü (hidrokinon; n=16, kligman; n=8, azelaik asit; n=5, diğer topikaller; n=12); 12'sinde (%20) dermapen, lazer, kimyasal peeling uygulama öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbirinin daha önce sistemik bir tedavi ajanı kullanmaması ise ülkemizde oral traneksamik asit, piknogenol vb. içeriklerin kullanımı konusunda fazla deneyimin olmamasıyla, ülkemiz dermatologlarının bu ilaçları reçetelendirirken daha temkinli davranmasıyla ve yine ülkemizdeki hastaların sistemik ilaç kullanım konusunda çekingen olmasıyla açıklanabilir. Ülkemizde melazmada kullanılan sistemik tedavi ajanlarının yan etki profillerinin ve tedavi başarılarının gözlemlenmesi için daha geniş popülasyonlarda yapılmış boylamsal çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Yapılan çalışmalarda melazmanın en sık yerleştiği bölge değişiklik gösterebilmektedir. Moin ve arkadaşlarının İran merkezli ve yine Yalamanchili ve arkadaşlarının Hindistan merkezli çalışmalarında malar yerleşimli melazma en sık görülen tip olarak bildirilmiştir(32,227). Guinot ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubunun %76'sında sentrofasiyal, %23'ünde malar, %1'inde mandibular tip; Kang

ve arkadaşlarının Kore merkezli çalışmasında hasta grubunun %52'sinde sentrofasiyal, %48'inde malar tip; Achar ve arkadaşlarının 312 hasta ile yaptığı Hindistan merkezli çalışmasında ise %54,4'ünde sentrofasiyal, %43,26'sında malar, %1,6'sında mandibular tip melazma saptanmıştır(31,54,220). Çalışmamızda Achar ve arkadaşlarının sonuçlarına yakın şekilde en sık olmak üzere %53,3 hastada sentrofasiyal tip, %45 hastada malar tip, %1,7 hastada ise mandibular tip melazma saptandı. Açık tenli melazma hastalarında sentrofasiyal patern baskınken, daha koyu tenlilerde malar patern sıklığı daha fazladır(92,93). Çalışmamızda Fitzpatrick cilt tipi II ve III olan hastaların çoğunlukta olması ve sentrofasiyal paternin sık görülmesi bu bulguyu destekler niteliktedir. Mandibular tip melazma diğer tiplere kıyasla daha geç başlangıç yaşı ile ilişkilidir(228). Çalışmamızda bu veriyi tartışacak mandibular tip melazmaya sahip yeterli hasta bulunmamakla birlikte, mandibular tip melazmaya sahip olan yalnızca 1 hastanın hastalık başlangıç yaşı 27 olup bu bilgi ile örtüşmemektedir.

Wood ışığı muayenesi ile belirlenen melazma yerleşim seviyesi ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. En sık izlenen histopatolojik varyant epidermal tip olarak bilinmektedir(26,95). Literatüre baktığımızda Hindistan merkezli iki çalışmada sıklıklarına göre sırasıyla dermal, epidermal ve mikst tip olarak bildirilmiştir(220,227). Ülkemizde 80 melazma hastası ile yapılan bir çalışmada da hastaların 46'sında (%57,5) epidermal tip, 13'ünde (%16,3) dermal tip, 21'inde (%26,3) mikst tipte melazma izlenmiştir(214). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde epidermal ve mikst tip melazma sıklıkla saptandı. Literatürdeki bu çelişkili sonuçlar Wood ışığı muayenesinin muayeneyi yapan hekimin yorumuna bağlı olmasına, subjektif bir değerlendirmeye dayanmasına, Wood muayenesi için uygun karanlık ortamın tam ve doğru ayarlanmamasına ve hastaların kullandığı kozmetik ürünlerin cilt üzerinden tam olarak temizlenmeden muayenelerinin yapılmasına bağlanabilir.

Melazma hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtının takibinde MAŞİ skorlaması uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda MAŞİ skorlamasında yer alan homojenitenin subjektif bir ölçüt olması sebebiyle bu ölçütün çıkarıldığı modifiye MAŞİ skorlama sistemi kullanılması önerilmektedir(104). Bu yeni ölçeğin kullanıldığı sınırlı literatür olsa da Shakya ve arkadaşlarının çalışmasında medyan mMAŞİ puanı 5,40(3,6-6,75) hesaplanmış, hastaların %88,42'si 5 ve altında

puan alarak hafif melazma olarak değerlendirilmiştir(106). Ülkemizden Matur ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama mMAŞİ puanı 5,5±3,4, medyan mMAŞİ puanı ise 5(2-16) olarak hesaplanmış, hastaların %60,4'ü 5 ve altında puan alarak hafif melazma olarak tanı almıştır(216). Çalışmamızda ise ortalama mMAŞİ puanı 2,97±1,72 olarak, medyan mMAŞİ puanı ise 2,85(0,4-6,7) olarak hesaplandı. Yukarıdaki literatürlere benzer şekilde çalışmamızda da 5 ve altında puan alarak hafif melazma olarak değerlendirilen hasta sayısı çoğunluktaydı (5 ve altı; %85, n=51, 5 üstü; %15, n=9). Çalışmamızdaki toplam mMAŞİ skorunun literatürlere kıyasla daha düşük tespit edilmesinin sebebi, hastaların çoğunun 3. basamak sağlık kuruluşuna başvurusundan önce herhangi bir tedavi kullanmış olmasına ve hasta grubumuzun diğer çalışmalara kıyasla tip II ve III olmak üzere daha açık tenli katılımcılardan oluşmasına bağlanabilir(31).

Verilerimizde kadınların mMAŞİ skorunun ortalama değeri 2,91±1,6, erkeklerin ortalama değeri 4,2±3,2 olarak saptandı ve cinsiyet açısından mMAŞİ skoru karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu, bu bulgu literatürdeki veriler ile örtüşmekteydi(222,226). Çalışmamızda melazma hastalarının yaş, VKİ, meslek ve eğitim seviyeleri ile mMAŞİ skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Literatürde yaş ve hastalık şiddetinin karşılaştırıldığı çalışmalar çelişkilidir. Tunus merkezli MAŞİ ölçeğinin kullanıldığı bir çalışmada hastaların yaşının artması ile hastalık şiddeti pozitif korelasyon gösterirken, Shakya ve arkadaşlarının mMAŞİ ölçeği kullanarak yaptıkları çalışmada hasta yaşı ile mMAŞİ arasında anlamlı ancak zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır(31,106). Bu çelişkili sonuçlar sebebiyle, mMAŞİ ölçeği yakın zamanda çalışmalara dahil olduğundan bu indeksle karşılaştırmaların yapıldığı daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Guinot ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 30 yaş altında melazma şikayetleri başlayan hastaların hastalık şiddetinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir(31). Ancak hastalık süresi ile hastalık şiddetinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ikisi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ve çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmiştir(209,219). Melazma hastalık şiddetini sadece hastalık süresi ile ilişkilendirmenin doğru olmadığını; etiyolojide yer alan etmenler, hastaların genetik özellikleri, yaşadıkları yer dahil yaşam biçimleri vb. birçok faktörün birlikte etkisi altında olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki 57 kadın melazma hastasından gebelik öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında mMAŞİ skorları arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgu ülkemizdeki iki melazma çalışması ile uyumludur(222,229). Güleryüz ve arkadaşlarının çalışmasında primigravida olan melazma hastalarının hastalık şiddeti ile multigravida olan melazma hastalarının hastalık şiddeti arasında anlamlı fark saptanmamış iken, çalışmamızda yaşamları boyunca yalnızca bir gebeliği olan melazma hastalarının hastalık şiddeti anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,025)(229). Ayrıca çalışmamızda melazma şikayetleri ilk gebeliğinden itibaren olan hastaların mMAŞİ ortalaması sonraki gebeliklerinde melazma şikâyetleri başlayan hastalara göre daha yüksek hesaplansa da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hexsel ve arkadaşlarının Brezilya'da gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada OKS kullanımının melazmayı kötüleştirmediği saptanmıştır(3). Benzer şekilde Güleryüz ve arkadaşlarının çalışmasında da OKS kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında hastalık şiddeti açısından anlamlı fark bulunamamıştır(229). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde OKS kullanımının hastalık şiddetini arttırmadığı saptandı.

Çalışmamızda Fitzpatrick tip III olan hastaların ortalama mMAŞİ skorları Fitzpatrick tip II olan hastaların ortalama mMAŞİ skorundan daha yüksek saptandı. Ancak gruplarda hastalık şiddeti ile cilt foto tipleri arasında anlamlı fark yoktu. Karakaş ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde hastalık şiddeti ile deri foto tipi arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır(226). Guinot ve arkadaşları çalışmasında özellikle Fitzpatrick tip V olan koyu tenli hastaların hastalık şiddetinin daha yüksek olduğunu saptamıştır(31). Bizim çalışmamızda tip IV cilt foto tipine sahip yalnızca 7 melazma hastası mevcutken, tip V foto tipe sahip hasta başvurusu mevcut değildi. Dolayısıyla hasta grubumuzda hastanın cilt renginin koyulaşması ile hastalık şiddetinin arttığı yorumunun yapılabileceği yeterli veri yoktu ve bu karşılaştırmanın daha büyük hasta gruplarında çalışılması gerektiği kanaatindeyiz.

Güleryüz ve arkadaşlarının çalışmasında epidermal tip melazmaya sahip olan hastaların MAŞİ skoru 7,3±4,3, dermal melazması olanların MAŞİ skoru 11,5±5,8, mikst tip melazması olanların MAŞİ skoru ise 11,6±5,5 olarak hesaplanmış ve epidermal tip melazmaya sahip hastaların hastalık şiddeti anlamlı daha düşük

bulunmuştur(229). Biz de çalışmamızda epidermal tip melazması olan hastaların mMAŞİ skorunu (2,61±1,59), mikst tip melazması olan hastaların mMAŞİ skorundan (3,65±1,8) daha düşük saptadık ve bulgularımız Güleryüz ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu idi.

Çalışmamızda yaz aylarında kontrolsüz güneşe maruziyet veya düzenli güneşlenme alışkanlığı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Güleryüz ve arkadaşları da bizim bulgularımız ile benzer şekilde güneşe maruziyet ile hastaların MAŞİ skorları arasında fark saptamamışlardır(229). Nepal ve Tunus merkezli iki farklı çalışmada düzenli güneş koruyucu kullanımı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(31,106). Yine ülkemizde melazma hastalarının güneşten korunma davranışlarının incelendiği bir çalışmada hastaların MAŞİ skorları ile güneşten korunma davranışları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(222). Biz de çalışmamızda düzenli güneş koruyucu krem veya fiziksel ekipman kullanan melazma hastaları ile güneşten koruyucu davranışları uygulamayan hastalar arasında hastalık şiddeti açısından anlamlı bir fark saptamadık. Bu bulgular doğrultusunda melazma hastalık şiddetini belirleyen birden fazla faktörün bulunduğu ve melazma hastalık şiddetinin yalnızca güneşten korunma davranışlarındaki değişikliklerden etkilenmediği sonucuna varılabilir.

Melazma, asemptomatik bir hastalık olmasına rağmen genellikle fasiyal bir tutulum göstermesinden dolayı hastalarda çirkinlik duygusunun gelişmesine, sosyal iletişimin ve özgüvenin azalmasına sebep olabilmektedir(230). Melazmanın hastalar üzerindeki psikososyal etkilerini inceleyen spesifik bir yaşam kalite ölçeği olan MYKÖ Balkrishnan tarafından geliştirilmiştir ve bu çalışmada melazma hastalarının toplam MYKÖ skoru 36 olarak saptanmıştır(109). Misery ve arkadaşlarının MYKÖ'nün Fransızca validasyon çalışmasında toplam MYKÖ skoru 20,9; Freitag ve arkadaşlarının Brezilya merkezli çalışmasında ise toplam MYKÖ skoru 37,5 olarak tespit edilmiştir(212,231). MYKÖ'nün ülkemizde Doğramacı tarafından yapılan Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında ise bu skor 30 olarak saptanmıştır(111). Bizim çalışmamızda melazma hastalarının toplam MYKÖ skoru ortalama 37,2±18 olarak saptandı ve Brezilya merkezli çalışma ile benzer bulundu. Hastalık şiddeti ile hastaların yaşam kaliteleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda farklı ülkelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Dominguez ve arkadaşlarının Latin melazma

hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada hastalık şiddeti ile yaşam kalitesi arasında korelasyon saptanmışken, Freitag ve arkadaşlarının Brezilya merkezli çalışmasında MAŞİ ile MYKÖ arasında ilişki kurulamamıştır(211,212). Doğramacı ve arkadaşlarının ülkemizdeki MYKÖ validasyon çalışmasında ise hastalık şiddeti ile MYKÖ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(111). Bizler de Freitag ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hastaların yaşam kaliteleri ile toplam mMAŞİ skorları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Hastaların yaşam kalitelerini etkileyen birden fazla faktör olduğunu ve tek başına hastalık şiddeti ile ilişkilendirmenin doğru olmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda mMAŞİ ölçeğindeki sağ malar skor toplamı ile yaşam kalite ölçeği skoru arasında düşük dereceli pozitif anlamlı bir ilişki saptandı (r=0,270). Bu bulgu, hastaların sağ malarında tutulum arttıkça yaşam kalitelerinin düştüğünü göstermekteydi. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışma bireylerin fotoğraf çekilirken veya poz verirken sol yanak pozlarını sağ yanak pozlarından daha etkileyici ve sağ taraf görünümlerini daha az çekici bulduklarını gösterdi(232). Elde edilen bulgular, sağ yüz bölgesindeki tutulum ile yaşam kalitesi arasındaki zayıf ilişkinin, bireylerde sağ taraf görünümüne yönelik gelişmiş estetik bir önyargının etkisiyle şekillenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Melazmanın toplumlardaki sıklığı, tekrarlayıcı karakteri, tedavisindeki zorluklar ve hastalar üzerindeki psikososyal etkileri göz önüne alındığında daha efektif tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için etiyolojide etkili olan UVR, aile öyküsü, cinsiyet hormonları gibi faktörlerin detaylandırılmasına ve kapsamlı bir şekilde irdelenmesine ihtiyaç vardır. Östrojen ve progesteron gibi cinsiyet hormonlarının etkisiyle melanositlerin UVR'ye daha duyarlı hale geldiği bilinmektedir(233). Yapılan çalışmalarda östrojen seviyeleri ile melazma arasındaki ilişki çelişkilidir; bazı çalışmalarda melazma hastalarında östrojen düzeyleri sağlıklı popülasyondan yüksek bulunmuş olsa da bazılarında normal ya da düşük saptanmıştır(234,235). Dolayısıyla melazmada östrojenin seviyelerinden ziyade reseptör düzeyinde değişiklik gösterdiği düşünülmektedir(235). Bizler de çalışmamızda ikinci ve dördüncü parmaklarımızda farklılık gösteren östrojen ve androjen reseptör duyarlılıklarına bağlı olarak anne karnında maruz kalınan cinsiyet hormonlarıyla belirlenen 2D:4D oranının; melazmadaki rolünü incelemeyi, bu oranın melazmadaki cinsiyet hormon

reseptörlerinin duyarlılıkları hakkında bizlere yol gösterici bir parametre olup olamayacağını, genetik faktörlerin de etkili olduğu melazma patogenezinde anne karnından itibaren başlayan bir süreçle hormonal düzeyde melazmaya yatkınlığımızın belirlenip belirlenemeyeceğini ve 2D:4D oranını melazma için bir tahmin belirteci olarak kullanabilir miyiz sorusunu cevaplandırmayı amaçladık.

İkinci parmak uzunluğunun, dördüncü parmak uzunluğuna oranı olarak bilinen 2D:4D oranı, antenatal dönemde anne karnında maruz kalınan östrojen ve androjen konsantrasyonu, Hox genleri ve CAG tekrarı ile ilişkili androjen reseptöründeki alellik ile belirlenmektedir. Bu oranın anne karnında 14. haftada tam olarak belirginleştiği ve yaşam boyu maruz kalınan hormonal faktörler de dahil herhangi bir faktörden etkilenmeyerek 2 yaşından sonra sabit kaldığı fikri kabul edilmektedir(14,176). İntrauterin dönemde östrojen maruziyetinin fazlalığı 2D:4D oranını 2. parmak lehine arttırırken, androjen maruziyetinin fazlalığı ise 2D:4D oranını 4. parmak lehine etkilemektedir. Dolayısıyla halihazırda kadın ve erkeklerde 2D:4D oranı cinsel dimorfik bir özellik olarak farklılık göstermektedir (kadın; >0,98, erkek; <0,98)(14). Ancak yapılan çalışmalarda cinsiyetten bağımsız olarak yüksek fetal östrojen veya düşük fetal testosteronun daha yüksek bir 2D:4D oranına, düşük fetal östrojen veya yüksek fetal testosteronun ise daha düşük bir 2D:4D oranına sebep olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada sağ elin sol ele kıyasla bu orana daha hassas olduğu tespit edilmiştir(185). Zheng ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir hayvan deneyinde, erkek ve kadınların 4. parmaklarında aktif AR ve ER α reseptörlerinin daha fazla olduğu, 2. parmaklarındaki aktif reseptör seviyelerinin 4. parmağa göre cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmaya göre 2D ve 4D arasındaki AR aktivitesindeki fark erkeklerde daha fazlayken, ER α aktivitesinde 2D:4D farkı kadınlarda daha fazla tespit edilmiştir. AR'nin inaktivasyonu veya ortama östrojen ilavesi daha yüksek bir 2D:4D oranına neden olan 4. parmağın büyümesini azaltırken; ER α'nın inaktivasyonu veya ortama androjen eklenmesi daha düşük bir 2D:4D oranına yol açan 4. parmağın büyümesini arttırmıştır. Bu çalışma yetişkin dönemde bireylerin karşılaşacağı hastalıkların fetal kökenlerinin, anne karnındaki dönemde değişen endokrin sinyallerin göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur(179).

İşaret parmağının yüzük parmağına oranı olan 2D:4D oranı ile ilgili literatürde çalışılmış pek çok hastalık vardır ve yapılan çalışmalar 2D:4D oranına bakılarak bu

hastalıklar için riskli bireylerin belirlenebileceğini göstermiştir. 2D:4D oranı düşük olan bireylerin, şizofreni, bipolar bozukluk, antisosyal kişilik bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklara; koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklara; primer beyin tümörleri, prostat, mesane kanseri gibi malignitelere yatkın olduğu saptanmıştır. Yüksek 2D:4D oranına sahip bireylerin ise daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu belirlenmiş, yeme bozuklukları, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklara; erkeklerde doğumsal kalp hastalıkları, erken yaşta miyokard infarktüs gibi kardiyovasküler hastalıklara; obezite, metabolik sendrom gibi dahili problemlere; kadınlarda Alzheimer ve demans gibi nörolojik hastalıklara; meme kanseri gibi malignitelere yatkınlığı arttırdığı ortaya konmuştur(17,173,178). Yine düşük oranlar, saldırganlık, hetero seksüalite gibi davranış biçimleri, erkeklerde sperm kalitesinde artış ve daha iyi sayısal, görsel, müzikal ve sportif yetenekler ile ilişkilendirilmiştir(173). 2D:4D oranı bu ve benzeri hastalık ve durumlar için bir tahmin aracı olup; hastaların genetik yatkınlıkları hakkında yorum yapabilmeyi, gerekli taramalara yönlendirilerek hastalıklara erken aşamalarda tanı koyabilmeyi ve uygun tedbirlerin alınarak hastaların hastalık süreçlerini daha rahat geçirebilmesini sağlamıştır. 2D:4D oranı bazı hastalıklarda da tedavi yanıtı ve tercihleri konusunda yol gösterici olmuştur. Cansız ve arkadaşları, 2020 yılında bipolar bozukluğu olan hastalarla yaptıkları çalışmada lityum tedavisine dirençli hastaların 2D:4D oranını diğer hastalara kıyasla daha düşük bulmuşlardır. Bu da 2D:4D oranı daha düşük olan bipolar bozukluğa sahip hastaların tedavisinde lityum alternatifi rejimlerin seçilmesini sağlamıştır(236).

Literatürde dermatolojik hastalıklar ile 2D:4D oranının incelendiği çalışmalara da rastlanmaktadır. Bilgiç ve arkadaşlarının 251 akne vulgaris hastası ile yaptıkları çalışmada, kadın hastalarda her iki elde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bir 2D:4D oranı ölçülmüş ve akne şikayetlerinin süresi ile parmak oranları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ortalama 2D:4D oranı ile hastalık şiddeti pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışma ile akne vulgaris hastalarında prenatal androjen maruziyeti veya androjen duyarlılığını destekleyici veriler elde edilmiş; 2D:4D oranının kadın hastalarda akne gelişimi, hastalık süresi ve şiddeti için belirleyici olabileceği ortaya konmuştur(203). Akne vulgaris hastalarında 2D:4D oranı ile AR ekspresyonu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise, akne vulgaris

hastalarının sağ el, sol el ve ortalama 2D:4D oranları kontrollere kıyasla düşük bulunmuş; hastalardan alınan biyopsi materyallerinde immunohistokimyasal yöntem ile AR ekspresyonu incelenmiştir. Çalışma sonucunda 2D:4D oranının kutanöz AR'lerin düzenlenmesinde etkili olduğu ve sağ el 2D:4D oranı ile keratinosit, kıl folikülü ve fibroblastlardaki AR ekspresyonunun negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır(237). Ülkemizde psöriazis ile parmak oranı ilişkisinin incelendiği bir çalışmada Özer ve arkadaşları, erkek psöriazis hastalarında her iki elde daha yüksek bir 2D:4D oranı tespit etmiş ve prenatal dönemde cinsiyet hormon maruziyetindeki farklılığın erkeklerde psöriazis için bağımsız bir predispozan faktör olabileceğini saptamışlardır(238). Demirbaş ve arkadaşları ise bu oranı vitiligo hastalarında çalışmış; hasta grubunda sağ elde daha düşük bir 2D:4D oranı ölçülmüş ve bu oranın vitiligo gelişiminin bir belirleyicisi olabileceğini ifade etmişlerdir(239). Dermatolojik malignitelerden biri olan skuamöz hücreli karsinom olgularında da prenatal dönemde yüksek androjen ve düşük östrojen maruziyetine işaret eden daha düşük 2D:4D oranı saptanmış ve anne karnındaki hormonal maruziyetin oral ağız kanseri riski ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır(240). 2025 yılında yayımlanan bir başka çalışmada ise bazal hücreli karsinom tanısı almış hastaların cilt sebum seviyeleri ile 2D:4D oranı arasındaki ilişki incelenmiş ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır(241). Literatürde cinsiyet hormonlarının etkili olduğu pek çok klinik ve durumda bu oran çalışılmışken, melazma ile 2D:4D oranının ilişkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık ve bu anlamda çalışmamız ülkemizde ve dünyada literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda melazma hastalarının ve kontrol grubunun parmak uzunlukları ve 2D:4D oranları normal dağılım gösterdiğinden gruplar arasında istatistiksel farkı saptayabilmek için independent t testi tercih edildi. Elde ettiğimiz veriler her iki el için hem tüm örneklemde hem de her iki cinsiyet grubu içerisinde değerlendirildi. Cinsiyet farkı gözetmeksizin tüm örneklem ele alındığında, araştırmamızda beklediğimiz şekilde melazma hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla her iki el için daha yüksek bir 2D:4D oranı saptandı. Melazma hastalarının sağ el 2D:4D ortalaması (1,01 ± 0,02), kontrol grubu sağ el 2D:4D ortalamasından (0,97 ± 0,03) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001). Yine hastaların sol el 2D:4D ortalaması (1,02 ± 0,03), kontrol grubunun sol el 2D:4D ortalamasından (0,99 ±0,03) anlamlı derecede yüksek saptandı

(p=0,001). Melazma ve kontrol grubunda kadın katılımcıların 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, melazmalı kadınların her iki el için 2D:4D oranları kontrol grubundaki sağlıklı kadınlardan istatiksel anlamlı yüksek saptandı (her iki el için p=0,001). Melazmalı kadın hastaların sağ el 2D:4D ortalaması 1,02±0,02, sol el 2D:4D ortalaması 1,03±0,03 iken; sağlıklı kadın hastaların sağ el 2D:4D ortalaması 0,97±0,03, sol el 2D:4D ortalaması 0,99±0,03 idi. Erkek katılımcılarda ise melazma ve kontrol grubunda 2D:4D oranları arasında her iki elde de anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Tüm örneklem ve kadın hastalar için her iki elde 2D:4D oranının melazmalı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunması, intrauterin dönemde maruz kalınan cinsiyet hormonlarının melazma üzerinde etkili olabileceği hipotezimizi destekler niteliktedir. Erkek hastalarda 2D:4D oranının doğru bir şekilde karşılaştırılabilmesi için çalışmamızdaki hasta ile kontrol grubundaki erkek katılımcı sayısının yeterli olmadığını ve erkek melazma hastalarından oluşan daha geniş hasta gruplarında bu oranın tekrar çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda melazma hastalarında her iki elde 2D:4D oranının sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunması, anne karnında maruz kalınan östrojen konsantrasyonun da melazma patogenezinde etkili ve melazma için belirleyici olabileceğini göstermektedir. Melazma hastalarının sağ ve sol el 2D:4D oranının yüksek bulunması, hastaların antenatal dönemde testosterona kıyasla östrojene daha fazla maruz kaldığı şeklinde yorumlanabilir. Bizler anne karnında östrojen baskın maruziyetin 2D:4D oranını 2D lehine arttırırken, melazma patogenezinde iki farklı yolakla etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Wood ve arkadaşları (2020) tarafından gerçekleştirilen hayvan modeline dayalı bir çalışmada, 2D:4D ile hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksının stres yanıtı üzerindeki ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada akut stres faktörüne maruz bırakılan Hint şebekelerinde, HHA aksı aktivasyonu sonucunda plazma kortizol düzeyleri ölçülmüş; elde edilen bulgular, cinsiyete bağlı olarak kortizol düzeylerinde farklılık olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle daha düşük 2D:4D oranına sahip dişi bireylerde stres sonrası kortizol düzeylerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ile prenatal dönemde daha yüksek androjen maruziyeti olan dişi bireylerin, HHA aksı aracılığıyla verdikleri stres yanıtının daha kontrollü ve düşük düzeyde

gerçekleştiği ve bu bireylerde stres karşısında plazma kortizol düzeylerinin daha az arttığı sonucuna varılmıştır(242). Stresin HHA aksını aktive ederek ACTH, α-MSH gibi hormonların salınımını artırdığı; bunun da melanogenez sürecini etkileyerek pigmentasyon bozukluklarına yol açabildiği literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır(84). Mevcut çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunun 2D:4D oranları melazma hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük tespit edildi. Bu bulgu, melazma hastalarına kıyasla daha düşük 2D:4D oranına sahip bireylerin HHA aksı aracılığıyla strese karşı daha sınırlı ve düzenli bir yanıt verdiği, bunun sonucunda stresin pigmentasyon üzerindeki olası etkilerinden daha az etkilendikleri şeklinde yorumlanabilir. Bu çerçevede, düşük 2D:4D oranının HHA aksı üzerinden daha kontrollü bir stres yanıtı ile melanogeneze karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Östrojen, melazma gelişimi üzerindeki etkilerini ER α ve ER β reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. Melazmalı ciltte, epidermis ve üst dermiste ER β'nın aşırı ekspresyonu dikkat çekmektedir. Östrojen, ER β'yı aktive ederek doğrudan melanositler üzerinden melanogenezi uyarır. Östrojenin bir formu olan östradiol ise keratinositlerde Wnt/β-katenin sinyal yolu üzerinden melazma patogenezinde rol oynamaktadır. Ayrıca östradiol, ER α aktivasyonu aracılığıyla VEGF seviyelerini arttırarak endotel hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır. Artan vaskülarizasyon da bilindiği üzere melazma patogenezinin önemli basamaklarından biridir(243). Hayvan modeline dayalı bir çalışmada, 4.parmakta daha fazla bulunan aktif AR ve ER α reseptörlerinden AR'nin inaktivasyonu ve ER α'nın baskın hale gelmesinin veya ortamdaki östrojen konsantrasyonunun artmasının bireylerde daha yüksek 2D:4D oranına sebep olduğu gösterilmiştir(179). Farag ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada prenatal dönemdeki östrojen ve androjen seviyeleri ile belirlenen 2D:4D oranının ciltteki AR'lerin düzenlenmesinde etkili olduğunu ve parmak oranı düştükçe kutanöz AR ekspresyonunun arttığını saptamışlardır(237). Melazma hastalarında saptanan daha yüksek 2D:4D oranı, bu bireylerin prenatal dönemde artmış östrojen maruziyetine sahip olduğunu veya androjen reseptörlerinin inaktive olmasıyla ER α'nın baskın ve daha duyarlı hale geldiğini düşündürmektedir. Ayrıca daha yüksek 2D:4D oranına sahip melazma hastalarının kutanöz AR ekspresyonunun görece daha düşük olduğu yorumu yapılabilir. Bu bulgular ışığında, melazmalı bireylerin anne karnından itibaren başlayan süreçte cinsiyet hormonlarından etkilendiği öne

sürülebilir. Melazma hastalarında prenatal dönemde AR inaktivasyonu ve ER α baskınlığı ile başlayan bu sürecin, yaşam boyu ER α'nın substratlarına karşı artmış bir duyarlılık ve aktivasyonu ile devamı söz konusu olabilir. Bu durum, melazma hastalarında östrojen reseptör duyarlılığının sağlıklı bireylere kıyasla artmış olabileceğini ve östrojenin neden yalnızca melazmalı hastalarda ER α üzerinden melanogenezi uyardığını açıklayabilir. Ancak bu hipotezlerin doğrulanabilmesi için prenatal dönemde yüksek östrojen maruziyetine sahip fetüslerin yaşam boyu takip edildiği geniş popülasyonla boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca melazma lezyonlu ciltte tıpkı parmaklarda olduğu gibi AR inaktivasyonu ve ER α duyarlılığının hormon reseptör düzeyinde incelendiği deneysel çalışmalar da gereklidir.

Tüm örneklem ile kadın hastalarda melazma hasta grubunda sağ ve sol el için ayrı ayrı 2D:4D oranlarının sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunması, cinsiyet hormonlarının etkisiyle prenatal dönemde başlayan bir yatkınlığın melazma gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sağ ve sol elde yüksek 2D:4D oranı, henüz doğurganlık çağında olmayan, gebelik geçirmemiş ya da melazma semptomları henüz başlamamış genç bireylerde erken dönem bir tahmin parametresi olarak kullanılabilir. Bu sayede, hekimler hastalara şikayetler başlamadan önce melazma etiyolojisinde etkili olan UVR ve VL'ye karşı foto koruyucu önlemler önerilebilir; OKS-HRT, gebelik gibi hormonal süreçler ya da antidepresan ve antiepileptik gibi fototoksik ilaç kullanımları ile hastalığın alevlenebileceği konusunda bireyleri bilgilendirilebilir. Böylece melazmanın ortaya çıkışı gecikebilir, hastalık süreci yavaşlatılabilir veya daha kontrollü bir şekilde yönetilebilir.

Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde melazma hasta grubunda kadın hastaların sağ el 2D:4D oranı (1,02±0,02), erkek hastaların sağ el 2D:4D oranından (0,98±0,02) anlamlı derecede yüksekti ve cinsiyet açısından sağ elde anlamlı fark saptandı (p=0,017). Melazma hasta grubunda sol el 2D:4D oranında, kontrol grubunda ise hem sağ hem de sol elde cinsiyetler arası anlamlı fark yoktu. Bu bulgumuz, 2D:4D oranının antropolojik olarak kadın bireylerde erkek bireylerden daha yüksek olduğunu ve sağ elin, sol ele kıyasla 2D:4D oranını yansıtmada daha hassas olduğunu destekler niteliktedir(14,184).

Ek olarak çalışmamızda 2D:4D oranı ile melazma ve kontrol gruplarının ayrı ayrı demografik verileri karşılaştırıldığında; yaş, VKİ, sigara ve alkol kullanımı açısından her iki grupta da anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubu içerisinde sağ el 2D:4D oranı daha düşük olan katılımcıların çoğunlukla ilkokul mezunu ve ev hanımı olduğu görüldü ve anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Literatüre baktığımızda Avşar ve arkadaşlarının bir çalışmasında kadın ve erkek cinsiyette spesifik öğrenme bozukluğu olan bireylerde düşük 2D:4D oranı saptanmıştır(244). Bu bulgu bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonucu destekler niteliktedir.

Manning ve arkadaşları, 2D:4D oranının üreme başarısındaki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada kadın hastalarda 2D:4D oranı ile pozitif korelasyon, erkek hastalarda ise bu oran ile negatif korelasyon saptamışlardır(245). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda sağ elde düşük 2D:4D oranına sahip olan bireylerin hiç gebelik geçirmemiş veya primigravida olması bu çalışma sonucu ile benzerdir.

Çalışmamızda melazma hasta grubunda 2D:4D oranı ile melazmanın yeri, yerleşim seviyesi ve hastaların hastalık şiddetleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Melazmalı bireylerde yüksek 2D:4D oranları, doğum öncesi dönemde artmış östrojen etkisinin, hastalığa yatkınlıkta belirleyici olabileceğini ve bu oranın klinikte erken dönem tanımlayıcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu veriler ışığında 2D:4D oranının melazma lezyonlarının yerleşim yeri, seviyesi ve hastalık şiddeti hakkında tek başına yorum yapmayı sağlayan bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Melazma hastalık şiddeti sadece hormonal faktörlerden etkilenmemektedir, dolayısıyla daha geniş ve farklı cilt tipine sahip popülasyonlarda bu oran ile hastalık şiddetinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın temel kısıtlılıklarına baktığımızda; küçük bir örneklemi kapsaması, hasta ve kontrol grubunda erkek katılımcı sayısının az olması, melazma etiyolojisinin multifaktöriyel olması, 2D:4D oranı yaşam boyu hormonal süreçlerden etkilenmeyip sabit kalıyor olsa dahi melazma hastalık şiddeti ve sürecini etkileyebilecek diğer faktörlerin dışlanamaması ve 2D:4D oranının cinsiyet hormon maruziyeti haricinde genetik faktörler ile de belirlenmesi sayılabilir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla melazma hastalarının demografik ve klinik özellikleri tanımlanırken, karmaşık bir patogenezi olan melazmada cinsiyet hormonlarının prenatal dönemden itibaren etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ülkemiz ve dünya literatüründe, anne karnındaki hormon maruziyetinin göstergesi olarak kabul edilen 2D:4D oranı ile melazma arasındaki ilişkinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Melazma hastalarında sağ ve sol el 2D:4D oranlarının sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunması, bu bireylerin gebelik döneminde artmış östrojen etkisine maruz kaldığını ve bu durumun melazmaya yatkınlıkta belirleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, melazmaya yatkınlığın doğum öncesi dönemde başladığı, melazmalı bireylerde östrojen reseptör duyarlılığının artmış olabileceği ve bireyin hormonal duyarlılığının yaşam boyu sürebileceği hipotezini desteklemektedir.

Özetle yüksek 2D:4D oranı, melazma gelişiminde özellikle kadınlarda klinikte erken dönem tanımlayıcı bir belirteç olarak kullanılabilir; böylece hastalık henüz ortaya çıkmadan koruyucu önlemler alınabilir ve melazma gelişimi yavaşlatılabilir. Çalışmamız melazmanın neden yalnızca belirli bireylerde geliştiğini açıklamada literatürde yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Melazmaya sadece bir cilt sorunu değil, anne karnından itibaren şekillenen çok yönlü bir biyolojik süreç olarak yaklaşmak, yeni tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirebilecek bir adımdır. Bu çerçevede, prenatal hormon maruziyeti ve hormon-reseptör düzeyinde yapılacak ileri araştırmalar ile uzun süreli izlem çalışmaları, melazmanın daha iyi anlaşılmasına ve yönetilmesine katkı sağlayacaktır.

# 6. SONUÇ

- Çalışmamıza 60 melazma hastası ile yaş ve cinsiyet bakımından eş 60 kontrol dahil edildi. Gruplarda katılımcıların 57'si kadın (%95), 3'ü erkekti (%5). Hasta grubunda yaş ortalaması 37,85 yıl, hastalık süresi ise ortalama 6,7 yıl olarak hesaplandı.

- Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu demografik veriler açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunda evli olanlar kontrol grubuna göre fazlaydı (p=0,001). Katılımcıların meslekleri sorgulandığında hasta grubunda ev hanımı olanlar kontrol grubuna göre, kontrol grubunda ise memur olanlar hasta grubuna göre fazlaydı (p=0,001). Eğitim seviyesi açısından gruplar karşılaştırıldığında hasta grubunda ilköğretim mezunu olanlar, kontrol grubunda ise üniversite mezunu olanlar çoğunluktaydı (p=0,001). Hasta ve kontrol gruplarının sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları karşılaştırıldığında; sigara kullanımı açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Kontrol grubunda melazma hasta grubuna kıyasla alkol kullanan katılımcı sayısı daha fazlaydı (p=0,014).

- Grupların özgeçmiş verileri sorgulandığında melazma hasta grubundaki katılımcıların kontrol grubundakilere kıyasla ek hastalık öyküleri daha fazlaydı ve en sık tiroit bozuklukları eşlik etmekteydi (p=0,008). Melazma hasta grubunda cerrahi operasyon öyküsü kontrol grubuna göre daha sık saptandı (p=0,003). Gruplar arasında malignite öyküsü ve düzenli ilaç kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

- Melazma hastalarının %31,7'sinde aile öyküsü mevcuttu ve melazma hasta grubunda aile öyküsü kontrol grubuna göre daha fazlaydı (p=0,031).

- Melazma hastalarının VKİ ortalaması 26,48 $kg/m^2$ olarak saptandı ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

- Çalışmamız hasta ve kontrol grubundaki kadın hastaların gebelik ve hormonal süreçleri karşılaştırıldığında; gruplar arasında HRT/OKS kullanım öyküsü,

fototoksik ilaç kullanım öyküsü, adet düzenleri ve menopoz açısından anlamlı fark saptanmadı. Melazma hasta grubunda düşükler dahil en az bir gebelik öyküsü olan katılımcı sayısı kontrol grubundan fazlaydı (p=0,001). Melazma ve kontrol grubundaki katılımcıların başvurularına dek gebelik sayıları karşılaştırıldığında melazma hasta grubunda multigravida olanlar, kontrol grubunda ise primigravida olanlar çoğunluktaydı (p=0,039). Dolayısıyla melazma hasta grubundaki bireylerin emzirme öyküsü daha fazlaydı (p=0,001).

- Katılımcıların güneş maruziyetleri sorgulandığında, kontrol grubunda melazma hasta grubuna göre yaz aylarında öğle saatlerinde güneşlenme alışkanlığı olanların sayısı anlamlı daha yüksekti (p=0,013).

- Melazmanın önlenmesinde ve tedavisinde ilk ve en önemli adım güneşten korunma davranışlarını uygulamaktır. Kontrol grubunda melazma hastalarına göre güneş koruyucu krem kullanımı ve güneşten koruyucu şapka, güneş gözlüğü gibi fiziksel ekipman kullanımı anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p=0,041, p=0,001). Güneşten koruyucu tablet kullanımı ise her iki grupta da en az tercih edilen fotoprotektif yöntemdi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgu, ağızdan alınan güneş koruyucuların ülkemizde yaygın kullanımda olmadığını göstermektedir.

- Melazma hasta grubundaki bireylerin 40'ı (%66,7) Fitzpatrick tip III cilt tipine, 13'ü (%21,7) Fitzpatrick tip II cilt tipine, 7'si (%11,7) Fitzpatrick tip IV cilt tipine sahipti. Koyu tenli bireyler kontrol grubuna göre melazma hasta grubunda daha fazlaydı (p=0,001).

- Melazma hastalarının 22'si (%38,6) şikayetlerinin gebelikte başladığını, bu 22 hastanın da 13'ü (%59,1) ilk gebeliğinden itibaren, 9'u (%40,9) ise sonraki gebeliklerinde şikayetlerinin başladığını ifade etmekteydi.

- Melazma hastalarına şikayetlerini başlatıcı faktörün ne olduğu sorulduğunda en sık UVR hasarı (%45, n=27) cevabı verildi. Bunu sırasıyla %23,3 (n=14) gebelik, %10 (n=6) stres, %8,3 (n=5) peeling/lazer uygulamaları, %5 (n=3)

OKS/HRT kullanımı, %3,3 (n=2) A vitamini derivesi ilaç kullanımı ve %3,3 (n=2) ağda izledi.

- Melazma hastalarının tanı aldıklarından itibaren kullandıkları tedaviler sorgulandığında 28'i (%46,7) topikal bir ajan kullandığını, 12'si (%20) ise dermapen, kimyasal peeling, lazer gibi kozmetik yöntemlere başvurduğunu ifade etti. Melazma hasta grubunda hekimler tarafından en çok reçete edilen ajan monoterapi ajanı olarak hidrokinon (%57,1) idi; bunu sırasıyla Kligman tedavisi (%28,6), azelaik asit tedavisi (%17,9) ve arbutin, vitamin c, niasinamid gibi diğer ajanlar (%17,9) izlemekteydi.

- Melazma hasta grubunda hastalarda en sık görülen melazma tipi sentrofasiyal paterndi (%53,3). Bunu sırasıyla malar patern (%45) ve mandibular patern (%1,7) izlemekteydi.

- Wood ışığı muayenesiyle melazma lezyonlarının yerleşim seviyesi incelendiğinde, hastaların %65'inde epidermal tip, %35'inde ise mikst tip melazma saptandı.

- Çalışmamızda melazma hastalarının hastalık şiddetleri modifiye MAŞİ skoru kullanılarak ölçülmüş olup, toplam mMAŞİ skoru ortalama 2,97 olarak hesaplandı. Hastaların mMAŞİ skorları 0,4 ile 6,7 arasında değişmekteydi ve 9 hastada (%15) mMAŞİ skoru 5 üzerinde saptanarak hastalık şiddetleri orta ve şiddetli olarak değerlendirildi.

- Melazma hastalık şiddeti ile hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim seviyesi, VKİ, Fitzpatrick cilt tipi, melazma hastalık süresi, gebelik öyküsü olup olmaması, şikayetlerin gebelikte başlayıp başlamaması, OKS/HRT kullanımı, emzirme öyküsü, güneşten korunma alışkanlıkları ve melazma yerleşim seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Melazma hasta grubunda primigravida olanların mMAŞİ skoru multigravida olanlardan anlamlı daha yüksekti (p=0,025). Hastaların hastalık şiddeti ile sağ el ve sol el 2D:4D oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- Çalışmamızda hasta grubunun yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde MYKÖ kullanıldı. Hasta grubunun ortalama MYKÖ skoru 37,2 olarak saptandı.

Hastaların sağ malardaki lezyonlarının şiddeti arttıkça MYKÖ skorları pozitif düşük bir korelasyon ile artmaktaydı (r=0,270). Ancak toplam mMAŞİ skoru ile hastaların yaşam kaliteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ve hastalık şiddetinden bağımsız olarak melazmanın hastaların yaşam kalitesini negatif yönde etkilediği sonucuna varıldı.

- Çalışmamız melazma hastalarında prenatal dönemde cinsiyet hormon maruziyetinin bir göstergesi olan 2D:4D oranının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda melazma hastalarının sağ el 2D:4D ortalaması 1,01±0,02, sol el 2D:4D ortalaması 1,02±0,03 olarak saptandı.

- Çalışmamızda melazma tanısı alan bireylerin hem sağ hem de sol el 2D:4D oranları sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001). Bu bulgu, intrauterin dönemde artmış östrojen maruziyetinin melazma patogenezinde etkili olabileceğini göstermektedir. Prenatal dönemde artmış östrojen etkisinin melazma üzerinde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta kontrolsüz aktivasyon veya ömür boyu sürebilecek hormon reseptör duyarlılığı aracılığıyla etkili olduğunu düşünmekteyiz.

- Kadın melazma hastalarının sağ ve sol el 2D:4D oranları, kontrol grubundaki kadın katılımcılar ile karşılaştırıldığında her iki el için de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (her iki el için p=0,001). Buna karşın, melazma ve kontrol grubunda yer alan erkek bireyler arasında parmak oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,001). Kadın hastalarda gözlemlenen sağ ve sol eldeki yüksek 2D:4D oranının, kadın popülasyonunda melazma öngörüsünde potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar çalışmamızda, tüm örneklem grubunda melazma hastalarının kontrol grubuna kıyasla 2D:4D oranı her iki el için yüksek olarak saptanmış olsa da erkek katılımcı sayısının yetersizliği nedeniyle bu ilişkinin erkek bireyler açısından değerlendirilmesi ve erkek bireylerde oranların belirteç olarak kullanabilirliğinin test edilmesi için daha geniş çaplı erkek melazma hastalarını kapsayan yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

- 2D:4D oranı ile hastalığın klinik karakteristikleri (melazmanın yerleşim yeri, histopatolojik tipi ve hastalık şiddeti) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum, söz konusu oranın melazmanın gelişiminde etkili olabileceği ancak hastalığın klinik varyasyonlarını belirlemede tek başına yeterli bir parametre olamayacağı şeklinde yorumlandı.

- Elde edilen veriler doğrultusunda, 2D:4D oranı melazmaya yatkınlık açısından biyobelirteç potansiyeli taşıyan, invaziv olmayan ve klinikte uygulanabilir bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Özellikle doğurganlık çağı öncesinde bu oran üzerinden risk altındaki bireylerin belirlenmesi, koruyucu hekimlik uygulamaları açısından önem arz etmektedir. Melazmanın yalnızca kazanılmış bir dermatolojik hastalık değil, aynı zamanda doğum öncesi dönemde şekillenmeye başlayan kompleks bir biyolojik süreç olduğunu ve bu bağlamda melazmaya yaklaşımın sadece tedavi değil, risk öngörüsü ve korunma odaklı olması gerektiğini düşünmekteyiz.

- Prenatal hormon maruziyetini temsil eden 2D:4D oranı, melazmaya doğuştan gelen bir yatkınlık olduğunu göstermesi bakımından literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. Literatürde, dermatolojik hastalıklarla 2D:4D oranı ilişkisini ele alan çalışmalar mevcut olmakla birlikte, melazma ile bu oran arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma olması bakımından araştırmamız özgün ve öncüdür.

- Sonuç olarak, 2D:4D oranı, melazmanın erken dönemde öngörülmesini sağlayabilecek, özellikle risk altındaki bireylerde koruyucu stratejilerin planlanmasına olanak tanıyabilecek bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu ilişkinin doğruluğunun teyidi için daha geniş örneklem gruplarında, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

# KAYNAKÇA


1. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part I: Pathogenesis. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Sep 29;12(9):1967–88.

2. 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. Int J Dermatol. 2019 Nov 11;58(11):1305–10.

3. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Filho CASM, Kalil CLP V., Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. Int J Dermatol. 2014 Apr 22;53(4):440–4.

4. Demirkan S, Gündüz Ö, Sayan CD. Retrospective analysis of endemic melasma patients. Dermatol Reports. 2017;9(1):31–3.

5. Platsidaki E, Markantoni V, Nicolaidou E, Katoulis A, Rigopoulos D, Stratigos AJ, et al. Melasma: A Clinical and Epidemiological Single-Group Observational Study in the Greek Population. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Nov 1;

6. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, King LE, Ellis DL. Oestrogen receptor-β expression in melanocytic lesions. Exp Dermatol. 2006 Dec 22;15(12):971–80.

7. 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. Journal of Investigative Dermatology. 1998 Apr;110(4):364–7.

8. Im S, Kim S, On WY, Kang W H. Increased expression of α-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. British Journal of Dermatology. 2002 Jan;146(1):165–7.

9. Scott MC, Suzuki I, Abdel-Malek ZA. Regulation of the Human Melanocortin 1 Receptor Expression in Epidermal Melanocytes by Paracrine and Endocrine Factors and by Ultraviolet Radiation. Pigment Cell Res. 2002 Dec 23;15(6):433–9.

10. Jang Y, Lee J, Kang H, Lee E, Kim Y. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2010 Nov 23;24(11):1312–6.

11. Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash RJ. Melasma in Men: A Hormonal Profile. J Dermatol. 2000 Jan 9;27(1):64–5.

12. Cordan Yazıcı A, Baz K, İkizoğlu G, Üzümlü H, Demirseren Deniz, Tamer L, et al. The Role of Sex and Thyroid Hormones in the Etiopathogenesis of Melasma in Men. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2006;26(3).

13. Neave N, Laing S, Fink B, Manning JT. Second to fourth digit ratio, testosterone and perceived male dominance. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2003 Oct 22;270(1529):2167–72.

14. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. Human Reproduction. 1998 Nov 1;13(11):3000–4.

15. Manning JT, Martin S, Trivers RL, Soler M. 2nd to 4th Digit Ratio and Offspring Sex Ratio. J Theor Biol. 2002 Jul;217(1):93–5.

16. Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones DI, Trivers RL, Singh D, et al. The 2nd:4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. Evolution and Human Behavior. 2000 May;21(3):163–83.

17. Kara T. Postmenopozal Kadınlarda Vazomotor, Somatik ve Psikolojik Yakınmaların Şiddeti ile El 2-4. Parmak Oranı Arasındaki İlişki. [Ankara]: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.

18. Manning JT, Stewart A, Bundred PE, Trivers RL. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. Early Hum Dev. 2004 Nov;80(2):161–8.

19. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014;89(5):771–82.

20. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981 Jun;4(6):698–710.

21. Plenck JJ. Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingtur. In: Doctrina de Morbis Cutaneis. Vienna; 1776.

22. Newcomer VD. A Melanosis of the Face ("Chloasma"). Arch Dermatol. 1961 Feb 1;83(2):284.

23. Yao H, Shen S, Gao X, Feng J, Song X, Xiang W. Definition of refractory melasma and its treatment: a review. Lasers Med Sci. 2024 Apr 29;39(1):118.

24. Doolan BJ, Gupta M. Melasma. Aust J Gen Pract. 2021 Dec 1;50(12):880–5.

25. Ortonne J, 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. 2009 Nov;23(11):1254–62.

26. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part i. Vol. 65, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2011. p. 689–97.

27. Miot LDB, Miot HA, Silva MG da, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. An Bras Dermatol. 2009 Dec;84(6):623–35.

28. Ferreira I, Videira S, Lima Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. An Bras Dermatol. 2013;88(1):76–83.

29. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol. 1995 Dec 1;131(12):1453–7.

30. Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. Melasma in Men: A Review of Clinical, Etiological, and Management Issues. J Clin Aesthet Dermatol. 2018 Feb;11(2):53–9.

31. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui M, 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. 2010 Sep 2;24(9):1060–9.

32. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. Int J Dermatol. 2006 Mar 20;45(3):285–8.

33. Martin AG, Leal-Khouri S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. Int J Dermatol. 1992 Jun 31;31(6):375–8.

34. Alves GF, Nogueira LSC, Varella TCN. Dermatologia e gestação. An Bras Dermatol. 2005 Apr;80(2):179–86.

35. Tamega A de. A, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013 Feb 3;27(2):151–6.

36. Ünlü E, Demirci Saadet E. Evaluation of Epidemiological and Clinical Features of Melasma Patients. Journal of Ankara University Faculty of Medicine. 2023 Oct 24;76(3):220–6.

37. Piętowska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Understanding Melasma-How Can Pharmacology and Cosmetology Procedures and Prevention Help to Achieve Optimal Treatment Results? A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 24;19(19).

38. Bolognia J, Murray M, Pawelek J. UVB-Induced Melanogenesis May Be Mediated Through the MSH-Receptor System. Journal of Investigative Dermatology. 1989 May;92(5):651–6.

39. Hou L, Panthier JJ, Arnheiter H. Signaling and transcriptional regulation in the neural crest-derived melanocyte lineage: interactions between KIT and MITF. Development. 2000 Dec 15;127(24):5379–89.

40. Khanna R, Nowah A, Morris D, Desai SR. Pathogenesis of melasma. Dermatological Reviews. 2023 Feb 24;4(1):12–6.

41. Rajanala S, Maymone MB de C, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. Dermatol Online J. 2019;25(10):1–6.

42. Carsberg CJ, Ohanian J, Friedmann PS. Ultraviolet radiation stimulates a biphasic pattern of 1,2-diacylglycerol formation in cultured human melanocytes and keratinocytes by activation of phospholipases C and D. Biochem J. 1995 Jan 15;305 ( Pt 2)(Pt 2):471–7.

43. Kwon S, Na J, Choi J, Park K. Melasma: Updates and perspectives. Exp Dermatol. 2019 Jun 21;28(6):704–8.

44. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2016 May 26;17(6):824.

45. Chen VL, Fleischmajer R, Schwartz E, Palaia M, Timpl R. Immunochemistry of Elastotic Material in Sun-Damaged Skin. Journal of Investigative Dermatology. 1986 Sep;87(3):334–7.

46. Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Chanprapaph K, Rattananukrom T. Dermal Pathology in Melasma: An Update Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Jan;Volume 15:11–9.

47. Imokawa G, Yada Y, Morisaki N, Kimura M. Biological characterization of human fibroblast-derived mitogenic factors for human melanocytes. Biochemical Journal. 1998 Mar 15;330(3):1235–9.

48. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. Pigment Cell Melanoma Res. 2018 Jul 12;31(4):461–5.

49. Espósito ACC, de Souza NP, Miot LDB, Miot HA. Expression of OPN3 in fibroblasts, melanocytes, and keratinocytes of skin with facial melasma in comparison with unaffected adjacent skin. An Bras Dermatol. 2021;96(3):367–9.

50. Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovitch L, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. J Cosmet Dermatol. 2021 Nov 19;20(11):3432–45.

51. Seçkin HY, Kalkan G, Baş Y, Akbaş A, Önder Y, Özyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. Cutan Ocul Toxicol. 2014 Sep 22;33(3):212–7.

52. Sarkar R, Arora P, Garg Kv. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? J Cutan Aesthet Surg. 2013;6(1):4.

53. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. Genes Cancer. 2011 Dec 1;2(12):1097–105.

54. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. British Journal of Dermatology. 2002 Feb;146(2):228–37.

55. Imokawa G, Kobayashi T, Miyagishi M, Higashi K, Yada Y. The Role of Endothelin-1 in Epidermal Hyperpigmentation and Signaling Mechanisms of Mitogenesis and Melanogenesis. Pigment Cell Res. 1997 Aug 28;10(4):218–28.

56. Lee S, Kim JM, Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Upregulation of protease-activated receptor-2 in keratinocytes by epidermal vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. Exp Dermatol. 2017 Mar 9;26(3):286–8.

57. Pillaiyar T, Manickam M, Jung SH. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. Cell Signal. 2017 Dec;40:99–115.

58. Jo H, Kim C, Suh I, Ryu S, Ha K, Kwon Y, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. J Dermatol. 2009 Jan 4;36(1):10–6.

59. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. British Journal of Dermatology. 2012 Mar;166(3):684–6.

60. Inomata S, Takada K, Tsunenaga M, Fukuda M, Matsunaga Y, Amano S, et al. Possible Involvement of Gelatinases in Basement Membrane Damage and Wrinkle Formation in Chronically Ultraviolet B-exposed Hairless Mouse. Journal of Investigative Dermatology. 2003 Jan;120(1):128–34.

61. Kim N, Choi S, Lee T, Lee C, Lee A. Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. Acta Dermato Venereologica. 2016;96(5):635–40.

62. Hasegawa K, Fujiwara R, Sato K, Shin J, Kim SJ, Kim M, et al. Possible Involvement of Keratinocyte Growth Factor in the Persistence of Hyperpigmentation in both Human Facial Solar Lentigines and Melasma. Ann Dermatol. 2015;27(5):626–9.

63. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Dec;26(12):1533–7.

64. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. British Journal of Dermatology. 2006 Jun;154(6):1094–9.

65. Gledhill K, Rhodes LE, Brownrigg M, Haylett AK, Masoodi M, Thody AJ, et al. Prostaglandin-E2 is produced by adult human epidermal melanocytes in response to UVB in a melanogenesis-independent manner. Pigment Cell Melanoma Res. 2010 Jun;23(3):394–403.

66. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. Med Hypotheses. 2017 Apr;101:1–5.

67. Natale CA, Li J, Zhang J, Dahal A, Dentchev T, Stanger BZ, et al. Activation of G protein-coupled estrogen receptor signaling inhibits melanoma and improves response to immune checkpoint blockade. Elife. 2018 Jan 16;7.

68. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 Upregulation in Estrogen-Related Hyperpigmentation in Melasma. Journal of Investigative Dermatology. 2012 Nov;132(11):2622–31.

69. Cario M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: An in vitro perspective. Exp Dermatol. 2019 Jun 15;28(6):709–18.

70. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. Photochemical & Photobiological Sciences. 2012 Jan 1;12(1):54–64.

71. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullàs C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022 Nov;38(6):515–21.

72. Duteil L, Queille-Roussel C, Lacour JP, Montaudié H, Passeron T. Short-term exposure to blue light emitted by electronic devices does not worsen melasma. J Am Acad Dermatol. 2020 Sep;83(3):913–4.

73. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014 Feb 3;30(1):35–42.

74. Lee A. Recent progress in melasma pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 2015 Nov 8;28(6):648–60.

75. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Sep 19;7(3):305–18.

76. Resnik SS. Melasma and other skin manifestations or oral contraceptives. Trans N Engl Obstet Gynecol Soc. 1967;21:101–7.

77. Matin AG, Leal–Khouri S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. Int J Dermatol. 1992 Jun 31;31(6):375–8.

78. Zhao L, Fu X, Cheng H. Prevention of Melasma During Pregnancy: Risk Factors and Photoprotection-Focused Strategies. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024 Oct;Volume 17:2301–10.

79. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal Milieu in the Maintenance of Melasma in Fertile Women. J Dermatol. 1998 Aug 9;25(8):510–2.

80. Craig G. B. Chloasma in a Man Due to Oral Hormone Replacement. SKINmed: Dermatology for the Clinician. 2006 Jan 6;5(1):46–7.

81. Ameneh Y, Banafsheh H. Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study. Iranian Journal of Dermatology. 2010;13(2):51–3.

82. Çakmak SK, Özcan N, Kılıç A, Koparal S, Artüz F, Çakmak A, et al. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. Advances in Dermatology and Allergology. 2015;5:327–30.

83. Kour P, Soodan PS, Singh M, Arora R, Gupta U. Anxiety and Depression among patients with melasma: A cross-sectional study. Telangana Journal of Psychiatry. 2024 Jan;10(1):22–6.

84. Ascsillán AA, Kemény L V. The Skin–Brain Axis: From UV and Pigmentation to Behaviour Modulation. Int J Mol Sci. 2024 Jun 4;25(11):6199.

85. Xerfan EMS, Andersen ML, Facina AS, Tufik S, Tomimori J. Sleep loss and the skin: Possible effects of this stressful state on cutaneous regeneration during nocturnal dermatological treatment and related pathways. Dermatol Ther. 2022 Feb;35(2).

86. Bouchard KV, Costin GE. Promoting New Approach Methodologies (NAMs) for research on skin color changes in response to environmental stress factors: tobacco and air pollution. Frontiers in Toxicology. 2023 Oct 10;5.

87. Shi Y, Guo S, Tan C. Diet and Living Environment as Novel Etiological Factors for Melasma: The Results Form a Retrospective Case-Control Study of 150 Chinese Patients. J Cosmet Dermatol. 2025 Feb;24(2):e70038.

88. Liu C, He D, Yu A, Deng Y, Wang L, Song Z. Correlation analysis between gut microbiota characteristics and melasma. Front Microbiol. 2022 Nov 17;13.

89. Prabha N, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Gupta M. Cosmetic Contact Sensitivity in Patients with Melasma: Results of a Pilot Study. Dermatol Res Pract. 2014;2014:1–9.

90. Giménez García RM, Carrasco Molina S. Drug-Induced Hyperpigmentation: Review and Case Series. The Journal of the American Board of Family Medicine. 2019 Jul 12;32(4):628–38.

91. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of Hyperpigmentation. Dermatol Clin. 2000 Jan;18(1):91–8.

92. Young Kang H, Ortonne JP. Melasma Update. Actas Dermosifiliogr. 2009 Dec;100:110–3.

93. Victor FrankC, Gelber J, Rao B. Melasma: A Review. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology. 2004 Apr 4;8(2):97–102.

94. Ritter CG, Fiss DVC, Borges da Costa JAT, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013 Sep 24;27(9):1088–94.

95. Katsambas A, Antoniou Ch. Melasma. Classification and treatment. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1995 Jun 28;4(3):217–23.

96. Gomez-Martinez S, Ibaceta Ayala J, Morgado-Carrasco D. Luz de Wood en dermatosis inflamatorias, autoinmunes, infecciones y cáncer cutáneo. Actas Dermosifiliogr. 2024 Sep;

97. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light Microscopic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Alterations in Patients with Melasma. Am J Dermatopathol. 2005 Apr;27(2):96–101.

98. Sonthalia S, Jha AK, Langar S. Dermoscopy of Melasma. Indian Dermatol Online J. 2017;8(6):525–6.

99. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. Exp Dermatol. 2010 Aug 21;19(8).

100. Guida S, Longo C, Ronga R, Stabile G, Podo Brunetti A, Bigotto GD, et al. Melasma and reflectance confocal microscopy: from baseline to treatment monitoring. Int J Dermatol. 2024 Aug 6;63(8):1007–12.

101. Yang CY, Lin JH, Chen CM. Optical Coherence Tomography as a Diagnosis-Assisted Tool for Guiding the Treatment of Melasma: A Case Series Study. Diagnostics. 2024 Sep 20;14(18):2083.

102. Kılınç F, Metin A. Yüzün Hiperpigmentasyon Hastalıkları. Dermatoz. 2011;2(1):245–53.

103. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):78-83.e2.

104. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). JAMA Dermatol. 2016 Sep 1;152(9):1051.

105. Ocampo-Candiani J, Alas-Carbajal R, Bonifaz-Araujo JF, Marín-Castro H, Valenzuela-Ahumada F, Véliz-Barandiarán JL, et al. Latin American consensus on the treatment of melasma. Int J Dermatol. 2025 Mar;64(3):499–512.

106. Shakya S, Pathak BD, Lamichhane R, Ghimire B, Devkota S, Ghimire S, et al. Risk factors and severity of melasma in patients attending dermatology outpatient department of a tertiary care hospital: A cross-sectional study. Medicine. 2024 Sep 13;103(37):e39674.

107. Chen W, Wan Y, Sun Y, Gao C, Li J. Prevalence of depression in melasma: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry. 2023;14:1276906.

108. Lieu TJ, Pandya AG. Melasma Quality of Life Measures. Dermatol Clin. 2012 Apr;30(2):269–80.

109. 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. British Journal of Dermatology. 2003 Sep;149(3):572–7.

110. Doğramacı AÇ. Melazma ve Yaşam Kalitesi. Turkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology - Special Topics. 2012;4(2).

111. Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R. Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: The MelasQoL-TR study. Journal of Dermatological Treatment. 2009 Jan 1;20(2):95–9.

112. Mun SJ, Lee V, Gupta M. Sunscreens in pigmentary disorders: time to revise the message. Photochemical & Photobiological Sciences. 2025 Feb 24;

113. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, Kassir M, Konnikov N, Gold MH, et al. Medical therapies for melasma. J Cosmet Dermatol. 2022 Sep 31;21(9):3707–28.

114. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, Hamzavi IH, Lim HW. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. J Am Acad Dermatol. 2021 May;84(5):1393–7.

115. Zhou C, Lee C, Salas J, Luke J. Guide to tinted sunscreens in skin of color. Int J Dermatol. 2023 Dec 10;

116. Kaye ET, Levin JA, Blank IH, Arndt KA, Anderson RR. Efficiency of opaque photoprotective agents in the visible light range. Arch Dermatol. 1991 Mar;127(3):351–5.

117. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Lacour JP, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: A prospective randomized comparative trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):189-190.e1.

118. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of Long-Wavelength UVA and Visible Light on Melanocompetent Skin. Journal of Investigative Dermatology. 2010 Aug;130(8):2092–7.

119. Maghfour J, Ceresnie M, Olson J, Lim HW. The association between frontal fibrosing alopecia, sunscreen, and moisturizers: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2022 Aug;87(2):395–6.

120. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. Br J Dermatol. 2019 Nov;181(5):916–31.

121. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, Kassir M, Konnikov N, Gold MH, et al. Medical therapies for melasma. J Cosmet Dermatol. 2022 Sep 31;21(9):3707–28.

122. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part II. Vol. 65, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2011. p. 699–714.

123. Ghasemiyeh P, Fazlinejad R, Kiafar MR, Rasekh S, Mokhtarzadegan M, Mohammadi-Samani S. Different therapeutic approaches in melasma: advances and limitations. Front Pharmacol. 2024;15.

124. Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller B. An Overview on Melasma. J Pigment Disord. 2015;2(10).

125. Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches. Int J Cosmet Sci. 2011 Jun 25;33(3):210–21.

126. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part II: Treatment. Vol. 12, Dermatology and Therapy. Adis; 2022. p. 1989–2012.

127. Rendon MI. Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. J Drugs Dermatol. 2004;3(5):27–34.

128. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. Dermatol Ther. 2007 Nov 28;20(5):308–13.

129. Gan C, Rodrigues M. An Update on New and Existing Treatments for the Management of Melasma. Am J Clin Dermatol. 2024 Sep;25(5):717–33.

130. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2006 Dec;55(6):1048–65.

131. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne J. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2009 Jul 3;23(7):760–72.

132. Picardo M, Carrera M. New and Experimental Treatments of Cloasma and Other Hypermelanoses. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):353–62.

133. Zaleski L, Fabi S, Goldman MP. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review. J Drugs Dermatol. 2012 Nov;11(11):1316–20.

134. Jo JY, Chae SJ, Ryu HJ. Update on Melasma Treatments. Ann Dermatol. 2024;36(3):125.

135. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. Arch Dermatol. 1975 Jan;111(1):40–8.

136. Sarkar R, Handog EB, Das A, Bansal A, Macarayo MJ, Keshavmurthy V, et al. Topical and Systemic Therapies in Melasma: A Systematic Review. Indian Dermatol Online J. 2023;14(6):769–81.

137. Sarkar R, Garg V, Chugh S. Newer and upcoming therapies for melasma. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(4):417.

138. Zachary CM, Wang J V, Saedi N. Kojic Acid for Melasma: Popular Ingredient in Skincare Products. Skinmed. 2020;18(5):271–3.

139. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2011 Dec;10(4):282–7.

140. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. Exp Dermatol. 2005 Aug 13;14(8):601–8.

141. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. Clin Exp Dermatol. 2016 Jul;41(5):480–5.

142. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. J Res Med Sci. 2014 Aug;19(8):753–7.

143. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2012 Jun 16;14(3):150–4.

144. Janney M, Subramaniyan R, Dabas R, Lal S, Das N, Godara S. A randomized controlled study comparing the efficacy of topical 5% tranexamic acid solution versus 3% hydroquinone cream in melasma. J Cutan Aesthet Surg. 2019;12(1):63.

145. El-Husseiny R, Rakha N, Sallam M. Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: A split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. Dermatol Ther. 2020 Nov 14;33(6).

146. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. J Cosmet Dermatol. 2004 Apr 19;3(2):88–93.

147. Zhu W, Gao J. The Use of Botanical Extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2008 Apr;13(1):20–4.

148. Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J, Robinson LR, Matts PJ, Berge CA, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and *N* -acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. British Journal of Dermatology. 2010 Feb;162(2):435–41.

149. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. Indian J Dermatol. 2009;54(4):303.

150. Hayakawa R, Ueda H, Nozaki T, Izawa Y, Yokotake J, Yazaki K, et al. Effects of combination treatment with vitamins E and C on chloasma and pigmented contact dermatitis. A double blind controlled clinical trial. Acta Vitaminol Enzymol. 1981;3(1):31–8.

151. Desai S, Hartman C, Grimes P, Shah S. Topical Stabilized Cysteamine as a New Treatment for Hyperpigmentation Disorders: Melasma, Post-Inflammatory Hyperpigmentation, and Lentigines. Journal of Drugs in Dermatology. 2021 Dec 1;20(12):1276–9.

152. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. Journal of Investigative Dermatology. 2019 Aug;139(8):1691-1698.e6.

153. Sarkar R, Devadasan S, Choubey V, Goswami B. Melatonin and oxidative stress in melasma – an unexplored territory; a prospective study. Int J Dermatol. 2020 May 5;59(5):572–5.

154. Bissett DL, Robinson LR, Raleigh PS, Miyamoto K, Hakozaki T, Li J, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. J Cosmet Dermatol. 2007 Mar 5;6(1):20–6.

155. Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):352–65.

156. Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the Inhibitory Effect of Tranexamic Acid on Melanogenesis in Cultured Human Melanocytes in the Presence of Keratinocyte-conditioned Medium. Journal of Health Science. 2007;53(4):389–96.

157. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. J Cutan Aesthet Surg. 2013 Jul;6(3):139–43.

158. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol®. Phytotherapy Research. 2002 Sep 17;16(6):567–71.

159. Sarkar R, Bansal S, Garg V. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. J Cutan Aesthet Surg. 2012;5(4):247.

160. Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Chemical Peeling: A Useful Tool in the Office. Actas Dermosifiliogr. 2017 May;108(4):315–22.

161. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. J Am Acad Dermatol. 2019 Aug;81(2):313–24.

162. Sharquei KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashadani SA. Lactic Acid Chemical Peels as a New Therapeutic Modality in Melasma in Comparison to Jessner's Solution Chemical Peels. Dermatologic Surgery. 2006 Dec;32(12):1429–36.

163. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. Dermatologic Surgery. 2004 May;30(5):756–60.

164. Kunachak S, Leelaudomlipi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: A Curative Treatment for Melasma. Aesthetic Plast Surg. 2001 Mar 1;25(2):114–7.

165. Arora P, Sarkar R, Garg V, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. J Cutan Aesthet Surg. 2012;5(2):93.

166. Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of Intense Pulsed Light in the Treatment of Dermatologic Disease: A Systematic Review. Dermatologic Surgery. 2014 Apr;40(4):359–77.

167. Fabi SG, Friedmann DP, Niwa Massaki AB, Goldman MP. A randomized, split-face clinical trial of low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser versus low-fluence Q-switched alexandrite laser (755 nm) for the treatment of facial melasma. Lasers Surg Med. 2014 Sep;46(7):531–7.

168. Wanitphakdeedecha R, Sy-Alvarado F, Patthamalai P, Techapichetvanich T, Eimpunth S, Manuskiatti W. The efficacy in treatment of facial melasma with thulium 1927-nm fractional laser-assisted topical tranexamic acid delivery: a split-face, double-blind, randomized controlled pilot study. Lasers Med Sci. 2020 Dec 6;35(9):2015–21.

169. 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. 1999 Jun;25(6):494–7.

170. Wang HW, Liu KY. Efficacy and safety of low-energy QS Nd:YAG and QS alexandrite laser for melasma. Acta Academiae Medicinae Sinicae. 2009 Feb;31(1):45–7.

171. Evardone M, Alexander GM. Anxiety, Sex-Linked Behaviors, and Digit Ratios (2D:4D). Arch Sex Behav. 2009 Jun 18;38(3):442–55.

172. Loehlin JC, Medland SE, Martin NG. Is CAG sequence length in the androgen receptor gene correlated with finger-length ratio. Pers Individ Dif. 2012 Jan;52(2):224–7.

173. Jeevanandam S. 2D:4D Ratio and its Implications in Medicine. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Jan;10(12).

174. McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. Reproductive Biology and Endocrinology. 2006 Dec 26;4(1):10.

175. Garn SM, Burdi AR, Babler WJ, Stinson S. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. Am J Phys Anthropol. 1975 Nov 3;43(3):327–32.

176. Brown WM, Hines M, Fane BA, Breedlove SM. Masculinized Finger Length Patterns in Human Males and Females with Congenital Adrenal Hyperplasia. Horm Behav. 2002 Dec;42(4):380–6.

177. Trivers R, Manning J, Jacobson A. A longitudinal study of digit ratio (2D:4D) and other finger ratios in Jamaican children. Horm Behav. 2006 Feb;49(2):150–6.

178. Koç F. Parmak Oranları (2P:4P) ile Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. [Ankara]: Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2022.

179. Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 27;108(39):16289–94.

180. Manning JT, Callow M, Bundred PE. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. Med Hypotheses. 2003 Mar;60(3):340–3.

181. Manning J. Digit Ratio: A Pointer to Fertility, Behavior, and Health. 2002.

182. Romano M, Leoni B, Saino N. Examination marks of male university students positively correlate with finger length ratios (2D:4D). Biol Psychol. 2006 Feb;71(2):175–82.

183. Slavotinek A, Schwarz C, Getty JF, Stecko O, Goodman F, Kingston H. Two cases with interstitial deletions of chromosome 2 and sex reversal in one. Am J Med Genet. 1999 Sep 3;86(1):75–81.

184. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. American Journal of Human Biology. 2010 Sep 19;22(5):619–30.

185. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. Early Hum Dev. 2004 Apr;77(1–2):23–8.

186. Richards G, Browne W V., Constantinescu M. Digit ratio (2D:4D) and amniotic testosterone and estradiol: an attempted replication of Lutchmaya et al. J Dev Orig Health Dis. 2021 Dec 21;12(6):859–64.

187. Talarovičová A, Kršková L, Blažeková J. Testosterone enhancement during pregnancy influences the 2D:4D ratio and open field motor activity of rat siblings in adulthood. Horm Behav. 2009 Jan;55(1):235–9.

188. Richards G, Browne W V., Aydin E, Constantinescu M, Nave G, Kim MS, et al. Digit ratio (2D:4D) and congenital adrenal hyperplasia (CAH): Systematic literature review and meta-analysis. Horm Behav. 2020 Nov;126:104867.

189. Richards G, Klimek M, Jasienska G, Marcinkowska UM. Digit ratio (2D:4D) and circulating testosterone, oestradiol, and progesterone levels across the menstrual cycle. Early Hum Dev. 2018 Feb;117:68–73.

190. Klimek M, Galbarczyk A, Colleran H, Thune I, Ellison PT, Ziomkiewicz A, et al. Digit ratio (2D:4D) does not correlate with daily 17β-estradiol and progesterone concentrations in healthy women of reproductive age. American Journal of Human Biology. 2015 Sep 10;27(5):667–73.

191. Hönekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels: New data and a meta-analytic review. Psychoneuroendocrinology. 2007 May;32(4):313–21.

192. Choi IH, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Kim SW, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of adult penile length. Asian J Androl. 2011 Sep 4;13(5):710–4.

193. Burriss RP, Little AC, Nelson EC. 2D:4D and Sexually Dimorphic Facial Characteristics. Arch Sex Behav. 2007 Jun 3;36(3):377–84.

194. Crocchiola D. Art as an indicator of male fitness: does prenatal testosterone influence artistic ability? Evol Psychol. 2014 May 28;12(3):521–33.

195. Eklund E, Ekström L, Thörngren JO, Ericsson M, Berglund B, Hirschberg AL. Digit Ratio (2D:4D) and Physical Performance in Female Olympic Athletes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 12;11.

196. Brown WM, Finn CJ, Cooke BM, Breedlove SM. Differences in finger length ratios between self-identified "butch" and "femme" lesbians. Arch Sex Behav. 2002;31(1):123–7.

197. Tomulescu I. M., Nicoraş G.L. Comparative study of finger lengths and digit ratio in men of Ancona, Italy and Oradea, Romania. Studia Universitatis "Vasile Goldiş." 2015;25(3).

198. Li T, Meng Y, Yao R, Han H, Wu L, Zhou Y, et al. The associations between left-hand digit ratio (2D:4D) and puberty characteristics among Chinese girls. Early Hum Dev. 2019 Mar;130:22–6.

199. Kirchengast S, Dottolo E, Praxmarer E, Huber J. Low digit ratio (2D:4D) is associated with early natural menopause. Am J Hum Biol. 2020 May;32(3):e23374.

200. Vladeanu M, Giuffrida O, Bourne VJ. Prenatal Sex Hormone Exposure and Risk of Alzheimer Disease. Cognitive and Behavioral Neurology. 2014 Jun;27(2):102–6.

201. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: A new predictor of disease predisposition? Med Hypotheses. 2000 May;54(5):855–7.

202. Bunevicius A. The Association of Digit Ratio (2D : 4D) with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Markers. 2018;2018:1–9.

203. Bilgiç Ö, Doğdu M, İslamoğlu GK, Altınyazar C. The relationship between the second to fourth digit ratio and acne vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014 Oct 18;28(10):1340–3.

204. İslamoğlu ZGK. Second-to-fourth digit ratio and seborrheic dermatitis in males: a cross-sectional study*. An Bras Dermatol. 2019 May;94(3):327–30.

205. Bilgic Ö, Altınyazar HC, Eryılmaz D, Tuğrul ZA. Are 2D:4D finger-length ratios an indicator of androgenetic alopecia in males? An Bras Dermatol. 2016 Apr;91(2):156–9.

206. Evin F, Ayrancı İ. Evaluation of Digit Ratios in Youth With Polycystic Ovary Syndrome. Cureus. 2024 Aug;16(8):e67168.

207. Balık ZB, Balık AR, Yüksel S, Karaosmanoğlu N, Ekşioğlu HM. Evaluation of Demographic Features, Clinical Characteristics and Quality of Life in Melasma Patients as Compared to the Control Group. Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology. 2020;30(3):81–7.

208. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. Singapore Med J. 1999 Jul;40(7):455–8.

209. Rahimi H, Mirnezami M, Yazdabadi A, Hajihashemi A. Evaluation of systemic oxidative stress in patients with melasma. J Cosmet Dermatol. 2024 Jan 18;23(1):284–8.

210. Ertam İ, Özkapu T, Akçay Y, Yıldırım Sözmen E, Ünal İ. Antioxidant activity in melasma. TURKDERM. 2018 Mar 29;52(1):33–6.

211. 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. J Am Acad Dermatol. 2006 Jul;55(1):59–66.

212. Freitag F, Cestari T, Leopoldo L, Paludo P, Boza J. 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. 2008 Jun 10;22(6):655–62.

213. Sarkar R, Garg S, Dominguez A, Balkrishnan R, Jain R, Pandya A. Development and validation of a Hindi language health-related quality of life questionnaire for melasma in Indian patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82(1):16.

214. Küçüker ZB. Melazma Hastalarında Epidemiyolojik, Klinik Özellikler ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. [Ankara]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2017.

215. Ikino JK, Nunes DH, Silva VPM da, Fröde TS, Sens MM. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. An Bras Dermatol. 2015 Apr;90(2):196–200.

216. Matur MA. Melazma Hastalarında Metabolik Durumun ve Serum Adipokin Düzeylerinin İncelenmesi. [İstanbul]: T.C. SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2024.

217. Klein TL, Tiosano S, Gilboa Y, Shoenfeld Y, Cohen A, Amital H. The coexistence of familial Mediterranean fever (FMF) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients – A cross sectional study. Lupus. 2021 Jun 1;30(7):1094–9.

218. Türkmen H, Yörük S. Risk factors of striae gravidarum and chloasma melasma and their effects on quality of life. J Cosmet Dermatol. 2023 Feb 7;22(2):603–12.

219. Taylan ÖF. Melazma tanılı hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyinin değerlendirilmesi. [Ankara]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi; 2024.

220. Achar A, Rathi S. Melasma: A clinico-epidemiological study of 312 cases. Indian J Dermatol. 2011;56(4):380.

221. Conahan LJ, Robertson S. Sun-Protective Behaviors in Patients with Melasma. The Journal for Nurse Practitioners. 2023 Feb;19(2):104452.

222. Taş M. Melazma Hastalarındaki Sistemik Komorbiditeler ve Güneşten Korunma Yöntemleri Hakkındaki Genel Tutum ve Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi. [Ankara]: T.C. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi; 2023.

223. Majid I, Aleem S. Melasma: Update on Epidemiology, Clinical Presentation, Assessment, and Scoring. Journal of Skin and Stem Cell. 2022 Jan 25;8(4).

224. Chaisuwannarak K, Rujitharanawong C, Chaiyabutr C, Wongpraparut C, Silpa-archa N. Dermatologists Should Encourage and Resume Photoprotection in Patients with Photodermatoses and Melasma Following the COVID-19 Pandemic. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023 Oct;Volume 16:2937–46.

225. Lu J, Liu Y, Sun Y. Generalized and persistent skin pigmentation after COVID-19 vaccination. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Dec;36(12):e963–4.

226. Karakaş E. Melazma Hastalarında Nutrisyonel Parametrelerin Değerlendirilmesi. [Erzurum]: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.

227. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. Indian J Dermatol. 2015;60(5):519.

228. Mandry Pagán R, Sánchez JL. Mandibular melasma. P R Health Sci J. 2000 Sep;19(3):231–4.

229. Güleryüz T. Melazmalı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Demografik Özelliklerinin Tanımlanması. [İzmir]: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.

230. Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T, Mcmichael AJ, Feldman SR, Balkrishnan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. Journal of Dermatological Treatment. 2007 Jan 1;18(1):5–9.

231. Misery L, Schmitt A, 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.

232. Lindell AK. Consistently Showing Your Best Side? Intra-individual Consistency in #Selfie Pose Orientation. Front Psychol. 2017;8:246.

233. Türsen Ü. Melazmada Etyopatogenez ve Klinik Özellikler. Turkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology - Special Topics. 2011;4(2):16–22.

234. Mahmood K, Nadeem M, Aman S. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2011 Oct;21(4):241–7.

235. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. J Cosmet Dermatol. 2019 Apr 18;18(2):458–63.

236. Cansız A, İnce B. Evaluation of 2D:4D digit ratio in bipolar 1 disorder patients and its relationship with treatment response. Early Hum Dev. 2020 Apr;143:104971.

237. Farag AA, Shoiab M, Samaka R, Abdou A, Elnaidany N, Mansour AM. Second to fourth digit ratio in female patients with acne vulgaris: Could it be a predictor of androgen receptor status? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(6):590.

238. Özer İ, Temiz SA, Ataseven A, Dursun R, Uyar M, Özer M. Is prenatal testosterone-estrogen balance associated with psoriasis? Dermatol Ther. 2020 Nov 8;33(6).

239. Demirbaş A, Eker H. Is there a correlation between the second to fourth digit ratio and vitiligo? A cross-sectional study. J Cosmet Dermatol. 2022 Jul 29;21(7):3146–51.

240. Ying Y, Madathil S, Nicolau B. Association between the second- and fourth-digit ratio and oral squamous cell carcinoma. Oral Dis. 2023 Nov 22;29(8):3173–82.

241. Can I, Akyurek FT. Evaluation of digit ratio (2D:4D) and its relationship with skin sebum level in patients with basal cell carcinoma. Arch Dermatol Res. 2025 Apr 12;317(1):707.

242. Wood EK, Jarman P, Cash E, Baxter A, Capitanio JP, Higley JD. Masculinized Second-to-Fourth Digit Ratio (2D:4D Ratio) Is Associated With Lower Cortisol Response in Infant Female Rhesus Monkeys (Macaca mulatta). Front Behav Neurosci. 2020;14:94.

243. Lara A, Firas A N. Pathogenesis of Melasma Explained. Int J Dermatol. 2025 Feb;

244. Aydoğan Avşar P, Kara T, Kocaman O, Akkuş M. The relationship between digit ratio (2D:4D) and intelligence levels in specific learning disorders. Early Hum Dev. 2024 Sep;196:106085.

245. Manning JT, Fink B. Digit ratio (2D:4D), dominance, reproductive success, asymmetry, and sociosexuality in the BBC Internet Study. American Journal of Human Biology. 2008 Jul 23;20(4):451–61.