

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KUTANÖZ MELANOM TANILI HASTALARDA
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN
HASTALIK ALGISI VE GÜNEŞTEN KORUNMA
DAVRANIŞLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Özlem GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KUTANÖZ MELANOM TANILI HASTALARDA
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN
HASTALIK ALGISI VE GÜNEŞTEN KORUNMA
DAVRANIŞLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Özlem GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özlem ÖZBAĞÇIVAN

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde çokça emek ve fedakarlıkları olan, varlıklarının bana her daim güç verdiği canım annem, babam ve kız kardeşlerime,

Canım İzmir'in hayatıma kattığı güzellik olan Berkay'ıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, her türlü bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Özlem Özbağcıvan'a, eğitim sürecimde çok kıymetli katkıları olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şebnem Aktan'a, değerli bilgilerini bizlere cömertçe aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Emel Fetil'e, Prof. Dr. Sevgi Akarsu'ya ve Uzman Dr. Ceylan Avcı'ya,

Dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, dört yıllık eğitim sürecimi güzelleştiren canım dostlarım Dr. Aygün Talibova, Dr. Cansu Özen, Dr. Nurdan Asena Çiftçi, Dr. Yağız Üstündağ, Dr. Melisa Kural, Dr. İrem Kula ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Benimle eş kıdem olarak hayatımıza giren canım yeğenim Dodişime,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MALİGN MELANOM.....	2
2.1.1. TARİHÇE.....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.3. PATOGENEZ.....	4
2.1.3.1.Melanositler ve Melanogenez.....	4
2.1.3.2. Nevüs Hücreleri ve Melanom Hücreleri.....	5
2.1.3.3. Melanom Gelişme Evreleri ve Moleküler Mekanizmalar.....	5
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.1.4.1. Genetik Risk Faktörleri.....	8
2.1.4.1.1. Deri Tipi ve Bronzlaşmaya Yatkınlık.....	9
2.1.4.1.2. Efelid (Çil) varlığı.....	10
2.1.4.1.3. Göz rengi.....	10
2.1.4.1.4. Saç rengi.....	10
2.1.4.2. Gen ve Çevrenin Etkileşimiyle Oluşan Fenotipik Risk Faktörleri.....	10
2.1.4.2.1. Deri Üzerinde Gelişen Lezyonlar.....	10
2.1.4.2.1.1. Melanositik Nevüsler.....	11

2.1.4.2.1.2. Solar Lentigo.....	12
2.1.4.2.2. Displastik Nevüs Öyküsü.....	12
2.1.4.2.3. Daha Önce Melanom Tanısı Almış Olmak.....	13
2.1.4.2.4. Non-Melanom Deri Kanseri (NMDK) Öyküsü veya Diğer Malignitelerin Varlığı.....	14
2.1.4.2.5. Ailesel Kansere Öyküsü.....	14
2.1.4.3. Çevresel Risk Faktörleri.....	15
2.1.4.3.1. Ultraviyole Işınları.....	15
2.1.4.3.2. Fototerapi Öyküsü.....	17
2.1.4.3.3. İmmünespresyon.....	17
2.1.4.3.4. Travma Öyküsü.....	17
2.1.4.4. Diğer Risk Faktörleri.....	17
2.1.5. MELANOMUN BÜYÜME EVRESİ.....	19
2.1.6. MELANOM ALT TİPLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	21
2.1.6.1. Yüzeyel Yayılan Malign Melanom (YYMM).....	21
2.1.6.2. Nodüler Malign Melanom (NMM).....	22
2.1.6.3. Lentigo Malign Melanom (LMM).....	22
2.1.6.4. Akral Lentiginöz Malign Melanom (ALMM).....	22
2.1.6.5. Nadir Görülen Alt Tipler.....	23
2.1.6.5.1. Amelanotik Melanom.....	23
2.1.6.5.2. Desmoplastik Melanom.....	23
2.1.6.5.3. Spitzoid Melanom.....	23
2.1.6.5.4. Mavi Nevüs ilişkili Melanom.....	23
2.1.6.5.5. Animal tip Melanom.....	24
2.1.7. TANI.....	24

2.1.8. EVRELEME.....	26
2.1.9. TEDAVİ.....	29
2.2. HASTALIK ALGISI.....	33
2.3. GÜNEŞ IŞIĞI VE GÜNEŞTEN KORUNMA.....	34
2.3.1. UVR Maruziyetinin Azaltılması.....	36
2.3.2. Giysilerle Korunma.....	37
2.3.3. Gözlerin Korunması.....	37
2.3.4. Güneş Koruyucularla Korunma.....	38
2.3.4.1. Fiziksel (İnorganik) Filtreler.....	38
2.3.4.2. Kimyasal (Organik) Filtreler.....	39
2.3.4.3. Kombine Filtreler.....	40
2.3.4.4. Güneş Koruyucuların Etkinliğinin Belirlenmesi.....	41
2.3.4.5. İmmun Koruma Faktörü.....	41
2.3.4.6. Güneş Koruyucuların Etkinliğini Belirleyen Faktörler.....	41
2.3.4.7. Güneş Koruyucuların D Vitamini Sentezine Etkileri.....	42
2.3.4.8. Güneş Koruyucuların Güvenilirlikleri.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
3.1. Etik Kurul Onayı.....	43
3.2. Olgu Seçimi.....	43
3.3. Veri kaynakları ve verilerin toplanması.....	44
3.3.1. Olgu Rapor Formu (Ek2).....	44
3.3.2. Güneşten Korunma Davranış Ölçeği (Ek4).....	45
3.3.3. Hastalık Algısı Ölçeği (Ek5).....	45
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	47

4. BULGULAR.....	48
5. TARTIşMA.....	67
6. SONUÇ.....	79
7. KAYNAKÇA.....	82
8. EKLER.....	107



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

Tablo 2. Melanom klasik sınıflandırması

Tablo 3. Melanom 2018 WHO Sınıflandırması

Tablo 4. Primer kutanöz melanomda cerrahi eksizyon sınırları

Tablo 5. AJCC Melanom TNM evrelemesi

Tablo 6. AJCC Melanom klinik evrelemesi

Tablo 7. AJCC Melanom patolojik evrelemesi

Tablo 8. İleri evre melanomda kullanılan sistemik ilaç tedavileri

Tablo 9. Ultraviyole İndeksi

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş Bulguları

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Soygeçmiş Bulguları

Tablo 14. Güneş Maruziyeti

Tablo 15. Güneş Yanığı Öyküsü

Tablo 16. Kişilerin güneş ışınlarına maruz kalma sıklıkları

Tablo 17. Kişilerin güneşten korunmaya yönelik tutumları

Tablo 18. KAÖ (Karar Alma Ölçeği) Yarar, Zarar ve Fark Puanları

Tablo 19. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin HAÖ (Hastalık Algısı Ölçeği) Alt Boyutu Puanları ile İlişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Antijen sunumu ve T lenfosit yüzey reseptörleri

Şekil 2. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

Şekil 3. Malign Melanom İlk Tanı Lezyon Bölgelerinin Dağılımı

Şekil 4. Malign Melanom İlk Tanı Histopatolojik Alt Tiplerinin Dağılımı

Şekil 5. Malign Melanom Hastalarının Evrelere Göre Dağılımı

Şekil 6. Malign Melanom Hastalarının Aldığı Tedavilerin Dağılımı

Şekil 7. Hastalık nedenleri alt boyutu yanıtlarının dağılımı



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ALMM : Akral lentiginöz malign melanom

AJCC : (American Joint Committee on Cancer) Amerikan Ortak Kanser Komitesi

ASH : Antijen sunan hücre

BHK : Bazal hücreli karsinom

BKİ : Beden kitle indeksi

B7 : ASH yüzeyinde bulunan protein

CCND1 : Siklin D1 geni

CDKN2A : Siklin bağımlı kinaz 2A

CD8+ T : Sitotoksik T lenfosit

CTLA-4 : Sitotoksik T lenfosit antijeni 4

ÇPM : Çoklu primer melanom

DLE : Diskoid lupus eritematozus

DNA : Deoksiribonukleik asit

DNS : Displastik nevüs sendromu

DT : Deri tipi

EMN : Edinsel melanositik nevüs

HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IARC : (The International Agency for Research on Cancer) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IGF-1 : İnsulin benzeri büyüme faktörü 1

İPM : İkincil primer melanom

KGH : Kümülatif güneş hasarı

KMN : Konjenital melanositik nevüs

LDH : Laktat dehidrogenaz enzimi

LM : Lentigo maligna

LMM : Lentigo malign melanom

MAP : Mitojenle aktive olan protein yolağı

MC1R : Melanokortin 1 reseptörü

MED : Minimal eritem dozu

MEK : Mitojenle aktive olan protein kinaz

MF : Mikozis fungoides

MHC : Major doku uyumluluk kompleksi

MİS : Melanoma in situ

MM : Malign melanom

MÖ : Milattan önce

MPD : Minimal pigment dozu

NCCN : (National Comprehensive Cancer Network) Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NMDK : Melanom dışı deri kanseri

NMM : Nodüler malign melanom

PABA : Para-amino benzoik asit

PCB : Poliklorlu bifenil

PD-1 : Programlanmış hücre ölüm proteini 1

PD1-L : Programlı hücre ölüm proteini 1 ligandı

PI3K : Fosfotidil inozitol trifosfat kinaz

PKM : Primer kutanöz melanom

PTEN : Fosfataz ve tensin homologu geni

PUVA : Psoralen ile kombine UVA tedavisi

SEER : (Surveillance, Epidemiology, End Results) Sürveyans, Epidemiyoloji, nihai Sonuçlar

SHK : Skuamöz hücreli karsinom

SLNB : Sentinel lenf nodu biyopsisi

SPF : Güneş koruma faktörü

TCR : T hücre reseptörü

TP53 : p53 tümör supresör geni

TVNS : Toplam vücut nevüs sayısı

UPF : Ultraviyole koruma faktörü

UV : Ultraviyole ışınları

UV-A : Ultraviyole-A

UV-B : Ultraviyole-B

UVR : Ultraviyole radyasyon

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

YYMM : Yüzeyel yayılan malign melanom

ÖZET

KUTANÖZ MELANOM TANILI HASTALARDA SOSYODEMOGRAFIK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN HASTALIK ALGISI VE GÜNEŞTEN KORUNMA DAVRANIŞLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Giriş ve Amaç:

Melanom, melanositik hücrelerden köken alan ve sıklıkla deride olmak üzere, mukoza, göz ve meninkslerde de yerleşim gösterebilen malign bir tümördür. Son yıllarda özellikle beyaz ırkta olmak üzere, tüm dünyada insidansı giderek artış göstermiştir ve ciddi bir toplumsal sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Şimdiye kadar tanımlananlar arasında mutajenik rolü kanıtlanmış en önemli risk faktörü ultraviyole radyasyondur(UVR). Melanomdan korunma, melanomun tedavisi ve nükslerin önlenmesinde temel adım UV maruziyetini azaltmaktır ve bu da kişilerin güneşten korunma davranışları geliştirmesini içerir. Hastaların bireysel olarak hastalığına ilişkin algıları ve değerlendirmeleri de yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu belirlemektedir. Bu tez çalışmasının amacı, kutanöz melanom tanılı hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin hastalık algısına ve güneşten korunma davranışlarına etkisini değerlendirmek ve normal popülasyonla karşılaştırmaktır.

Metot:

1 Temmuz 2021 ile 30 Temmuz 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzerinde kutanöz melanom tanısı almış 35 hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden melanom hastaları ile benzer özelliklere sahip, güneşten korunma alışkanlığını değiştirebilecek melanom ve melanom dışı deri kanseri veya fotosensitif bir hastalığı bulunmayan 70 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilere çalışma hakkında sözel olarak ayrıntılı bilgi verilip, yazılı olarak asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Hasta ve kontrol grubunun belirlenmesinden sonra fiziksel ve sosyodemografik veriler, öz ve soygeçmiş bilgisini içeren olgu rapor formu yüz yüze dolduruldu. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, gelir durumu, medeni hali, yaşadığı yer, çalışma ortamı gibi sosyodemografik verileri; boy, kilo, bel çevresi, efelid (çil) varlığı, saç ve göz rengi, melanositik nevüs varlığı (sayısı ve boyutu) gibi fiziksel özellikleri; kronik hastalık

varlığı, düzenli ilaç kullanımı, malignite öyküsü, melanom dışı deri kanseri öyküsü, alkol, sigara ve kahve tüketimi gibi özgeçmiş verileri; ailede malign melanom ve deri dışı malignite öyküsü gibi soygeçmiş ile ilgili verileri kaydedildi. Etiyolojide rol oynayabilecek faktörler (dispastik nevüs varlığı, kseroderma pigmentozum gibi hastalıkların varlığı, fototerapi öyküsü, immunsupresyon durumu, güneş yanığı öyküsü gibi) hem hasta hem de kontrol grubunda sorgulanırken, hasta grubunda malign melanom ilk tanı yaşı, lezyon bölgesi, histopatolojik alt tipi, breslow kalınlığı, eşlik eden mutasyonlar, evre, histopatolojik olarak melanom ile sonuçlanmış nevüs sayısı ve alınan tedaviler not edildi. Fitzpatrick sınıflandırmasına göre değerlendirilip, kişilerin deri tipleri 1-6 arasında skorlandı. Kutanöz melanom tanılı hastalarda güneş maruziyeti ve güneş yanığı öyküsüne ilişkin sorular melanom tanısı almadan önceki dönem; güneşe maruz kalma alışkanlıkları ve güneşten korunma tutumları ise melanom tanısı aldıktan sonraki döneme istinaden sorgulanıp; sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak değerlendirildi. ‘Yarar algısı’ ve ‘zarar algısı’ boyutlarından oluşan Karar Alma Ölçeği (KAÖ) kullanılarak, kişilerin güneşten korunma konusundaki kararlılığı değerlendirildi. Hastalık Algısı Ölçeği’nin (HAÖ) ‘hastalık hakkındaki görüşleri’ ve ‘hastalık nedenleri’ boyutları kullanılarak, kişilerin hastalığına ilişkin yorumu, algısı ve değerlendirmeleri araştırılarak hastalık algısı değerlendirildi. Çalışma kapsamında toplanan verilerin analizi IBM SPSS 25.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilip, $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmamıza dahil edilen kutanöz melanom tanılı hastaların yaş ortalaması $49,14 \pm 11,52$ iken, melanom ilk tanı yaşı ortalaması $44,14 \pm 12,61$ (min 19 max 66) idi. %54,3 oranıyla hafif erkek predominansı mevcuttu. Hastaların yarısından fazlasının (%51,4) eğitim düzeyi yüksek olup üniversiteydi. %22,9’u mutlak kapalı, %71,4’ü de kapalı ağırlıklı açık+kapalı çalışma ortamında bulunuyordu. Hastaların %85,7’si kentsel yerleşik hayattaydı. Kutanöz melanom tanılı hastaların %71,4’ü açık DT (tip 1-3)’ye sahipti. Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda açık saç (kırmızı/sarı/açık kahverengi) ve açık göz rengi (yeşil/mavi/ela) oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,023$, $p=0,001$). Edinsel melanositik nevüs sayısı, hasta grubunun %51,4’ünde 25 ve üzerindeydi. Olguların yaklaşık yarısında (%45,7) displastik nevüs öyküsü

mevcuttu ($p=0,001$). Sigara kullanımı ise hasta grubuna kıyasla sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,033$). Hasta grubunda malign melanom aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,015$).

Çalışmaya dahil edilen kutanöz melanom tanılı hastaların %37,1'inde aralıklı güneş maruziyeti ve %54,3'ünde de mesleki güneş maruziyeti mevcuttu. Hafta içi beş gün ve üzeri güneşe maruziyet öyküsü, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,027$). Hastaların %77,1'inde geçmişte güneş yanığı öyküsü mevcut olup, bunların %44,4'ünün büllü güneş yanığı olduğu ve yine bu hastaların %70,4'ünde ilk güneş yanıklarının çocukluk ve adölesan dönemde meydana geldiği görüldü. Kontrol grubu da dahil çalışmaya katılan herkes (%100) yaşamı boyunca en az bir kez hafif dereceli güneş yanığı yaşadığını ifade ederken, altıdan daha fazla hafif güneş yanığı olan kişilerin, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p=0,046$). Hayatının bir döneminde ağırlı güneş yanığı yaşadığını belirten 17 hasta (%48,6) vardı ve bu hastaların da 11'i (%64,7) 0-19 yaşları arasındayken ağırlı güneş yanığı yaşadığını ifade etti. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun benzer oranlarda (sırayla %90,4 ve %85,7) 'nadiren' ve 'hiçbir zaman' yaz mevsiminde bronzlaşma amaçlı güneşlendiği görüldü. 'Asla' güneşlenme amacıyla tatile çıkmama, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırayla %62,9 ve %22,9) ve haziran-ağustos ayları, 11:00-15:00 saatleri arasında 30 dakikadan kısa süreli güneş maruziyeti hasta grubunda %74,3 ($n=26$) iken, kontrol grubunda %34,3 ($n=24$) olarak saptandı. 'Güneşlenirken güneş kremi kullanımı' ve yoğun güneş ışığına maruz kalındığında 'gölgede oturma', 'vücudu örten kıyafetler', 'koruyucu şapkalar' ve 'güneş gözlüğü' kullanımı gibi fiziksel koruyucu kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Kişilerin güneşten korunma konusundaki kararlılığını göstermek için kullanılan KAÖ, ***hasta grubunda kutanöz melanom tanısı aldıktan sonraki dönem için değerlendirilmiş olup***, yarar algısı ortalama skoru ($13,91\pm3,346$) beklenen şekilde zarar algı skorundan ($6,66\pm2,520$) daha yüksek bulundu, ancak sağlıklı kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Güneşten yeterince korunmanın göstergesi olarak kabul edilebilecek, geçen yıl 'hiç' güneş yanığı yaşamama oranlarına bakıldığında, hasta ve sağlıklı kontrol grubu birbirine benzer olarak saptandı (sırayla %82,9 ve %90). Melanom ilk tanı yaşı ile KAÖ yarar boyutu arasında negatif korelasyon tespit

edilirken ($p=0,035$)(Pearson), ilkokul, ortaokul ve lise mezunu olanlara göre üniversite mezunu olanların KAÖ yarar skoru ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p=0,003$). Yaş ve cinsiyetin güneşten korunma davranışlarına etkisi görülmezken; eğitim düzeyi üniversite olanlarda güneşlenirken ‘sık sık’ ve ‘daima’ güneş kremi kullanma oranlarının daha yüksek olduğu; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ise ‘sık sık’ ve ‘daima’ vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma ve gölgede oturma davranışlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$, $p=0,038$, $p=0,001$, $p=0,026$). Kentsel veya kırsal bölgede yaşamının ve medeni durumun güneşten korunma davranışlarına herhangi bir etkisi olmadığı görülürken; 5000 TL ve üzeri geliri olanlarda yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ‘sık sık’ vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma davranışlarının daha fazla olduğu görüldü. Geçen yıl 3-5 kez ağırlı güneş yanığı da, 5000 TL üzeri geliri olanlarda daha azdı ($p=0,005$, $p=0,007$, $p=0,036$). Evrelerine göre değerlendirildiğinde, Evre 1 kutanöz melanom tanılı hastaların diğerlerine göre daha fazla ‘asla’ veya ‘nadiren’ güneşlenme amaçlı tatile çıktığı ve geçen yıl daha fazla (3-5 kez) ağırlı güneş yanığı yaşadığı görüldü ($p=0,030$, $p=0,001$). Herhangi bir kronik hastalığın, kseroderma pigmentosum ve vitiligo gibi fotosensitizan deri hastalıkları varlığının, displastik nevüs öyküsünün, melanom dışı deri kanseri öyküsünün ve ailede (özellikle de birinci derece akrabalarında) MM öyküsünün güneşten korunma davranışlarına herhangi bir etkisi olmadığı görüldü.

Hastaların çoğu, kutanöz melanomu anlam veremedikleri ve endişe duydukları, kronik, olumsuz ve ciddi sonuçları olan bir hastalık olarak görüyordu. Ancak, tedavi ile bu hastalığı kontrol edebileceklerini düşünüyorlardı. Hastaların çoğu, hastalıklarının daha çok stres ya da endişe, kişinin tutumu (yaşamı hakkında olumsuz düşünmesi), aile problemleri, aşırı çalışma, kişinin duygusal durumu (kendini kötü, gergin, yalnız ve boşlukta hissetmesi) ve kişilik özellikleri gibi psikolojik faktörlerden kaynaklandığını düşünüyordu. Kaza, yaralanma, şans veya kötü talih gibi faktörlerin hastalıkları üzerinde etkisi çok daha azdı. Hastaların yarısına yakını güneş maruziyetini kesinlikle melanom nedeni olarak görüyordu. Diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark izlenmezken, geçmişte güneş yanığı öyküsü olan hastaların hastalıklarının olumsuz, ciddi sonuçları olduğuna inandığı ve hastalıklarına anlam veremedikleri saptandı ($p=0,005$, $p=0,021$). Hastalığının olumsuz, ciddi sonuçları

olduğunu düşünenlerin yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ‘daima’ vücudu örten kıyafetler giydiği ($p<0,05$) görülürken; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında koruyucu şapkaları ‘sık sık’ kullananların hastalığın tedavi ile kontrol altına alınabileceği inancının yüksek olduğu, tam tersi ‘hiçbir zaman’ kullanmayanların ise hastalığın tedavi ile kontrol altına alınamayacağı düşüncesine sahip olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç:

Çalışmamız kutanöz melanom tanılı hastalarda klinik ve sosyodemografik özelliklerin hastalık algısı ve güneşten korunma davranışlarına etkisini, kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarına göre kutanöz melanom tanılı hastalarda klinik ve sosyodemografik özelliklerin hastalık algısı ve güneşten korunma davranışlarını etkilediği; melanom tanısı almış olmanın, güneşten korunma konusunda kişilerde pozitif farkındalık oluşturduğu görülmektedir. Bu hastaların hastalık algılarını olumlu yönde değiştirmek, yaşam kalitelerini artırarak UVR hasarı konusunda farkındalık kazanmalarını sağlarken; güneşten korunma yöntemlerini uygulamak da dahil olmak üzere, tedaviye daha iyi uyum sağlamalarına yardımcı olacaktır. Bu verilerin desteklenmesi için geniş çaplı, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Melanom, hastalık algısı, güneşten korunma davranışı

ABSTRACT

THE EFFECT OF SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES ON DISEASE PERCEPTION AND SUN PROTECTION BEHAVIOR IN PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOM

Introduction:

Melanoma is a malignant tumor that originates from melanocytic cells and can often be located in the skin, but also in the mucosa, eyes and meninges. In the recent years, its incidence has increased all over the world, especially in the white race, and it is considered as an important public health problem. In its development, the most important risk factor with a proven mutagenic role among those identified so far is the ultraviolet radiation (UVR); the basic step in preventing melanoma, treating melanoma and preventing recurrences is to reduce the UV exposure, that is, to ensure that people develop sun protection behavior. In addition, individuals' perceptions and evaluations of the disease determine their quality of life and compliance with treatment, and in this thesis study, it was aimed to evaluate the effects of clinical and sociodemographic characteristics on disease perception and sun protection behaviors in patients diagnosed with cutaneous melanoma, comparatively among themselves and with the normal population.

Methods:

Between July 1, 2021 and July 30, 2022, 35 patients diagnosed with cutaneous melanoma, aged 18 years and over, who applied to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Skin and Venereology, and had similar characteristics to melanoma patients in terms of age and gender, who could change their sun protection habits and 70 healthy control groups without any non-melanoma skin cancer or photosensitive disease were included in the study. Detailed verbal information about the study was given to the patients and to the control group, and a written informed consent form was signed. After determining the patient and control groups, the case report form containing physical and sociodemographic data, personal and family history information was filled with face-to-face interview technique. Sociodemographic data such as age, gender, education level, occupation, income level, marital status, place of residence, working environment; physical characteristics such

as height, weight, waist circumference, presence of freckles, hair and eye color, presence of melanocytic nevus (number and size); CV data such as the presence of chronic disease, regular medication use, history of malignancy, history of non-melanoma skin cancer, alcohol, cigarette and coffee consumption; Family history data, such as family history of malignant melanoma and extracutaneous malignancy, were recorded. Factors that may play a role in etiology (such as the presence of dysplastic nevus, presence of diseases such as xeroderma pigmentosum, phototherapy history, immunosuppression status, sunburn history) were questioned in both the patient and control groups, while in the patient group, age at first diagnosis of malignant melanoma, lesion area, histopathological subtype, Breslow thickness, accompanying mutations, stage, number of nevi histopathologically resulting in melanoma, and treatments received were noted. The skin types of the patients were determined according to the Fitzpatrick classification and scored between 1-6. Sun exposure and sunburn history in patients diagnosed with cutaneous melanoma, were questioned regarding the period before melanoma diagnosis; sun exposure habits and sun protection attitudes were questioned regarding the period after the diagnosis of melanoma; were evaluated cross-sectionally in the healthy control group. The Decision Making Scale (DMS), which consists of the 'perception of benefit' and 'perception of harm' dimensions, was used to evaluate the determination of individuals to protect themselves from the sun. In order to evaluate the perception of illness, the 'opinions about the disease' dimension and the 'reasons of illness' dimension of the Illness Perception Scale (IPS) were used to investigate the interpretation, perception and evaluations of people about their illness. The analysis of the data collected within the scope of the study was performed using IBM SPSS version 25.0. The results were evaluated within the 95% confidence interval, and a p value of <0.05 was considered significant.

Results:

The mean age of the patients diagnosed with cutaneous melanoma included in our study was 49.14 ± 11.52 years, while the mean age at first diagnosis of melanoma was 44.14 ± 12.61 (min 19 max 66). There was a slight male predominance with a rate of 54.3%. More than half of the patients (51.4%) had a high education level and were university graduates. 22.9% of them were in absolute closed and 71.4% of them were

in a predominantly open+closed working environment. 85.7% of the patients were urban residents. 71.4% of patients diagnosed with cutaneous melanoma had light skin color (type 1-3). Compared to the control group, the ratio of light hair (red/blond/light brown) and light eye color (green/blue/hazel) was significantly higher in the patient group (**p=0.023**, **p=0.001**). The number of acquired melanocytic nevi was 25 and above in 51.4% of the patient group. There was a history of dysplastic nevus in approximately half of the cases (45.7%) (**p=0.001**). Smoking was found to be significantly higher in the healthy control group compared to the patient group (**p = 0.033**). Family history of malignant melanoma was statistically significantly higher in the patient group (**p=0.015**).

Of the patients diagnosed with cutaneous melanoma included in the study, 37.1% had intermittent sun exposure and 54.3% had occupational sun exposure. A history of sun exposure five or more days a week was statistically significantly higher in the patient group (**p=0.027**). 77.1% of the patients had a history of sunburn in the past, 44.4% of them had bullous sunburn, and the first sunburn in 70.4% of these patients occurred in childhood and adolescence. While everyone (100%) participating in the study, including the control group, stated that they had experienced a mild sunburn at least once in their life, it was seen that the number of people with more than six mild sunburns was statistically significantly higher in the patient group (**p=0.046**). There were 17 patients (48.6%) who stated that they had experienced painful sunburn at some point in their lives, and 11 of these patients (64.7%) stated that they had experienced painful sunburn when they were between the ages of 0-19. It was observed that the patient and healthy control groups 'rarely' and 'never' sunbathed for tanning purposes in the summer at similar rates (90.4% and 85.7%, respectively). 'Never' going on holiday for sunbathing purposes was higher in the patient group than in the control group (62.9% and 22.9%, respectively), and less than 30 minutes of sun exposure between June and August, between 11:00 and 15:00, was higher in the patient group. While it was 74.3% (n=26), it was found to be 34.3% (n=24) in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of 'use of sunscreen while sunbathing' and use of physical protection such as 'sitting in the shade', 'covering clothes', 'protective hats' and 'sunglasses' when exposed to intense sunlight. The DMS, which is used to show how committed people are to sun

protection, *was evaluated for the period after the diagnosis of cutaneous melanoma in the patient group*, and the mean benefit perception score (13.91 ± 3.346) was expected to be higher than the harm perception score (6.66 ± 2.520) was found, but there was no statistically significant difference between them and the healthy control group. Considering the rates of not having experienced any sunburn in the last year, which can be considered as an indicator of adequate sun protection, the patient and healthy control groups were found to be similar to each other (82.9% and 90%, respectively). While a negative correlation was detected between the age at first diagnosis of melanoma and the DMS benefit dimension (**$p=0.035$**)(Pearson), the average DMS benefit score of those with a university education level was determined to be significantly higher than those with primary, secondary and high school degrees (**$p=0.003$**). While age and gender do not have an effect on sun protection behaviors; those with a university education were more likely to use sunscreen 'often' and 'always' while sunbathing; when exposed to intense sunlight, 'often' and 'always' wearing clothing and sunglasses and sitting in the shade were found to be statistically significantly higher (**$p=0.001$** , **$p=0.038$** , **$p=0.001$** , **$p=0.026$**). While living in an urban or rural area and marital status do not seem to have any effect on sun protection behaviors; It was observed that those with an income of 5000 TL or more were more likely to use clothes that cover the body and use sunglasses 'frequently' when exposed to intense sunlight. Painful sunburn 3-5 times in the last year was also less common in those with income over 5000 TL (**$p=0.005$** , **$p=0.007$** , **$p=0.036$**). When evaluated according to their stages, it was observed that patients diagnosed with Stage 1 cutaneous melanoma 'never' or 'rarely' went on sunbathing holidays more often than others and experienced painful sunburn more often (3-5 times) in the last year (**$p=0.030$** , **$p=0.001$**). It was observed that the presence of any chronic disease, photosensitizing skin diseases such as xeroderma pigmentosum and vitiligo, a history of dysplastic nevus, a history of non-melanoma skin cancer, and a family history of MM (especially in first-degree relatives) did not have any effect on sun protection behaviors. While most of the patients perceived the existing cutaneous melanoma as a disease that was chronic, had negative and serious consequences, that they could not understand and had high concerns about, thought that they could control this disease on their own and with treatment. Most of the patients believe that their illness is caused

by psychological factors such as stress or anxiety, the person's attitude - negative thinking about his life, family problems, overwork, the person's emotional state (feeling bad, tense, lonely and empty) and personality traits while thinking that it originates from; he stated that factors such as accidents, injuries, luck or bad luck had much less impact on their illnesses. It was observed that nearly half of the patients considered sun exposure as a factor that definitely caused melanoma. While there was no significant difference in terms of other variables, it was determined that patients with a history of sunburn in the past believed that their illness had negative, serious consequences and could not make sense of their illness ($p = 0.005$, $p = 0.021$). It was observed that those who thought their disease had negative, serious consequences 'always' wore clothes that covered the body when exposed to intense sunlight ($p < 0.05$); it was observed that those who 'often' used protective hats when exposed to intense sunlight had a high belief that the disease could be controlled with treatment, and on the contrary, those who 'never' used protective hats had the opinion that the disease could not be controlled with treatment ($p < 0.05$).

Conclusion:

Our study is the first to evaluate the effects of clinical and sociodemographic characteristics on the perception of illness and sun protection behaviors in patients with cutaneous melanoma, in comparison with each other and with the healthy control group. According to the results of the study, it was determined that clinical and sociodemographic characteristics affect the perception of illness and sun protection behaviors in patients with cutaneous melanoma; it is seen that being diagnosed with melanoma creates positive awareness in people about sun protection.

Changing these patients' perception of the disease positively, improving their quality of life, and raising awareness about UVR damage will help increase their compliance with treatment, especially sun protection behaviors. Large-scale, multicenter, prospective studies are needed to support these data.

Key words: Melanoma, disease perception, sun protection behavior

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Melanom, sıklıkla deri üzerinde gelişen ve melanositik hücrelerden kaynaklanan malign bir tümördür. Melanositler embriyonal dönemdeki nöral tüp yüzey ektoderminden göç eden nöral krest hücrelerinden köken alıp, başta epidermis olmak üzere ektodermal mukoza, uveal bölge ve meninkslere göç eder (1). Tüm bu melanositlerde malign transformasyon riski mevcuttur ve en fazla deride olmak üzere, mukoza (oral mukoza, konjonktiva, vajina, anal kanal), göz ve meninkslere de melanom görülebilmektedir (2).

Malign melanom (MM), genç popülasyonda sık görülen maligniteler arasında yer alıp, dünya çapında özellikle de beyaz ırkta, son on yıllarda sıklığı hızla artmıştır (3, 4). Her yıl 160.000 yeni MM olgusu bildirilip, insidans giderek artmaktadır (5). Bu sebeplerle MM önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Ultraviyole radyasyon (UVR), melanom gelişiminde şimdiye kadar tanımlananlar arasında mutajenik rolü kanıtlanmış en önemli risk faktörüdür ve yapılan çalışmalarda tüm melanomların yaklaşık %80'inin güneşe kronik olarak maruz kalan vücut bölgelerinden geliştiği bildirilmektedir (6).

MM patogenezinde güneş maruziyeti en çok suçlandığından, hastaların güneşten korunma davranışları, tedaviye yanıt ve nüks olasılığıyla yakından ilişkilidir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde, MM tanılı hastalardaki klinik ve sosyodemografik özelliklerin hastalık algısını ve güneşten korunma davranışlarını nasıl etkilediğini gösteren bir çalışma henüz yoktur. Bu tez çalışması, MM tanılı hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin hastalık algılarını ve güneşten korunma davranışlarını, normal popülasyonla karşılaştırmalı olarak, nasıl etkilediğini değerlendirmek için kesitsel olarak tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Malign Melanom

2.1.1. Tarihçe

Melanomla ilgili ulaşılan en eski kayıtlar milattan önce (MÖ) ~5.yüzyıla ait olduğu düşünülen, Hipokrat'ın el yazmalarında bulunmuştur (7). İsim kökeni eski yunanca olup 'melas' siyah, 'oma' tümör anlamına gelmektedir. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren gelişmeleri sıralayacak olursak;

- 1956 yılında Lancaster tarafından UVR ve melanom arasındaki ilişki ortaya kondu.

- 1966 yılında Clark tarafından invazyon derinliğini gösteren skala geliştirildi.

- 1970 yılında Breslow tarafından tümör kalınlığının prognozla ilişkisi kanıtlandı.

- 2002 yılında BRAF mutasyonu keşfedildi.

- 2011 yılında BRAF inhibitörü Vemurafenib ve Anti CTLA-4 antikoru İpilimumab;

- 2013 yılında da bir diğer BRAF inhibitörü Dabrafenib ve MEK inhibitörü

Trametinib melanom tedavisi için FDA onayı aldı.

- 2015 yılında Anti PD-1 antikoru Nivolumab immunoterapi ajanı olarak FDA onayı aldı.

Günümüzde de çok sayıda kemoterapi, immunoterapi ve hedefe yönelik tedavi ajanları melanom tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

MM, deri kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmalarına rağmen, deri kanserine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğundan (%75) sorumludur. ABD'de insidansı artan az sayıda kanser türünden biridir. 1930'lu yıllarda invaziv melanom gelişme riski 1/1500 iken, günümüzde 1/59 olarak tahmin edilmektedir (9). 1960 yılından beri mortalite hızı

da yıllık %2 artış göstermektedir. 2023 yılında 97.610 yeni olgunun tanımlanıp, MM nedeniyle yaklaşık 7.990 Amerikalı'nın kaybedileceği öngörülmüştür (10, 11).

MM insidansı da ırklar arasında farklılık göstermektedir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre, 2012-2016 yılları arasında insidans her 100.000 kişi için siyah popülasyonda 1, beyaz popülasyonda ise 33,9 idi (12). Afrika kökenli Amerikalılarda, beyazlara göre MM görülme sıklığı daha düşüktür ve MM'lerin çoğu akrall lentiginöz malign melanomdur (ALMM). Beyaz ırklardaki melanomlar genellikle gövde yerleşimli olup, erken tanı alırken; Afrikalı Amerikalılar'da ise hem tanı daha geç konulmakta, hem de tedaviye dirençli ve mortalitesi yüksek olan metastatik olgular daha yaygın görülmektedir (13).

2012 yılında Avrupa'da 100.000 yeni olgu ve melanomla ilişkili 22.200 ölüm bildirilmiştir. MM, tüm kanserlerin %3'ünü oluştururken, kanser türleri arasındaki ölümlerin %1'inden sorumlu olduğu görüldü (14).

Japonya'da 2011-2013 yılları arasında her 100.000 kişinin 4,4'ünde melanom görülürken, invaziv MM insidansı 1,24, melanoma in situ (MİS) insidansı ise 1,75 olarak bulunmuştur. Lezyonların yaklaşık %50'sinin alt ekstremité yerleşimli olduğu, diğerlerine oranla daha nadir görülse de mukozal melanomların da, Japonya'da Batı ülkelerine göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (15).

2014-2016 yılları arasındaki SEER çalışmasına göre, yaşamı boyunca bir erişkinde melanom gelişme riski yaklaşık %2,3 olarak saptanmıştır (12). Solaryum kullanımına bağlı olarak artan ultraviyole maruziyeti de genç kadınlarda (MM) insidansını artırmıştır (16).

Türkiye'de MM insidansı ve prevelansını belirten toplum tabanlı bir çalışma olmayıp, ülke genelinde yapılan çok merkezli çalışmalar da kısıtlı sayıdadır. Türkiye kaynaklı tek veya az sayıda merkezli, yaklaşık 20 farklı insidans çalışması mevcuttur. Taş ve arkadaşlarının İstanbul'da 1991-2003 yılları arasındaki melanom vakalarını değerlendirdikleri çalışma, merkez başına düşen vaka sayısının 36,5 ile en yüksek olduğu çalışmadır (17). Yıllık merkez başına düşen en az vaka sayısı ise 2,2 olup, Abalı ve arkadaşlarının 1989-2013 yılları arasında İstanbul, Ankara, İzmir, Antalya, Mersin, Kayseri, Gaziantep, Diyarbakır, Zonguldak, Malatya ve Trabzon'daki vakaları dahil ettikleri çalışmada saptanmıştır (18). Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın ulusal kanser

veri tabanında ise MM prevelansı erkeklerde 1,9/100.000 kişi ve kadınlarda 1,3/100.000 kişi olarak bildirilmektedir (9).

2.1.3. Patogenez

2.1.3.1. Melanositler ve Melanogenez

Melanositler, melanin pigmenti sentezleyen, keratinize olmayan dendritik hücrelerdir (19). Deride epiderminin bazal tabakası, kıl bulbusu ve dış kök kılıfında yer alırken; mukoza, santral sinir sistemi (meninskler) ve göz (retina, koroid, korpus siliare ve iris) gibi deri dışı dokularda da bulunurlar.

Epiderminin bazal tabakasında her 4-10 keratinosite karşılık bir adet melanosit bulunur ve bu oran vücut bölgelerine göre değişkenlik gösterir. Melanosit yoğunluğu yüz orta kısmı ve genital bölgede en yüksek ($2.000/\text{mm}^2$) iken, gövdede en düşüktür ($800/\text{mm}^2$) (19).

Irklar arasında melanosit aktiviteleri, büyüklükleri ve dağılımları farklıyken, melanosit yoğunluğu aynıdır (19). Çevresel faktörlerle, özellikle de UV maruziyetiyle melanosit sayılarında artış görülmektedir (20, 21).

Melanositlerin temel işlevi, melanin pigmentinin sentezlenmesi ve dendritik uzantıları aracılığıyla bu melanini keratinositlere taşımaktır. Bir melanosit, yaklaşık 36 keratinosite melanin taşıma yeteneğine sahiptir ve melanositle bağlantılı olan tüm bu keratinositlere "epidermal melanin ünitesi" denir (19).

Melanin sentezi, membranla kaplı bir organel olan melanozomlarda, tirozinaz enzimi ile gerçekleşir. 4 farklı gelişim evresi olan melanozomların, matürasyonla birlikte tirozinaz enzim miktarı azalır, melanin içeriği artar (19). Melanin sentezi ile tamamen melanize olan evre 4 melanozomlar, dendritik uzantılar aracılığıyla melanositlerden keratinositlere transfer edilip keratinosit nükleusu üzerinde koruyucu bir tabaka oluştururlar. UV ışınlarına maruz kalmak, melanositlerde melanin sentezi ve melanozomların keratinositlere transferinde bir artışa neden olur (22).

2.1.3.2. Nevüs Hücreleri ve Melanom Hücreleri

Melanositler birtakım süreçlerden geçerek prolifer olurlar. Benign ‘nevüs hücreleri’ benign lezyonlar olan melanositik nevüsleri oluştururken; ‘melanom hücreleri’ de malign lezyonlar olan melanomu oluşturmaktadır (23).

Histopatolojik olarak bakıldığında;

Nevüs hücresi küçük, regüler nükleus ve yuvarlak-iğsi sitoplazmaya sahiptir. Kümeler halinde dizilip nadir mitoz geçirirler.

Melanom hücresi ise büyük, irregüler ve hiperkromatik nükleus ve yuvarlak-iğsi sitoplazmaya sahip olup, kümeler veya büyük tabakalar halinde dizilir ve sık mitoz geçirirler.

2.1.3.3. Melanom Gelişme Evreleri ve Moleküler Mekanizmalar

Melanositlerden nevüs ve melanom gelişimine ilişkin, Clark ve arkadaşları tarafından 1984 yılında bir model oluşturuldu (24).

Bu süreçteki histopatolojik değişim basamakları;

1. Benign melanositik nevüs
2. Displastik nevüs
3. Radyal büyüme fazındaki melanom
4. Vertikal büyüme fazındaki melanom ve
5. Metastatik melanom şeklinde kategorize edilmiştir (24).

Melanositik transformasyon, birçok genetik ve moleküler değişim sonucu gerçekleşmekte olup (25), yıllar içerisinde bu basamaklarla ilişkili moleküler olaylara dair literatür bilgisi giderek artmaktadır.

Kanser, genetik olarak yatkın bir hücre grubunda çevresel koşullar, kümülatif mutasyonlar ve/veya epigenetik mekanizmalar yoluyla ortaya çıkar. Genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra, tümöre karşı konakçı bağışıklık sistemi de kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

Fizyolojik durumdaki sağlıklı melanositlerde büyüme ve bölünme gibi faaliyetler, membranda bulunan tirozin kinaz reseptörüne bağlanan büyüme sinyalleri ile başlatılır. Aktive olan tirozin kinaz reseptörünün hücre içinde kalan bölümü, GTP-az aktivitesi bulunan RAS proteinlerini aktive ederek, hücre içinde zincirleme olayları başlatır ve en sonunda nukleustaki hücre DNA'sını aktive ederek büyüme ve bölünme gerçekleşir.

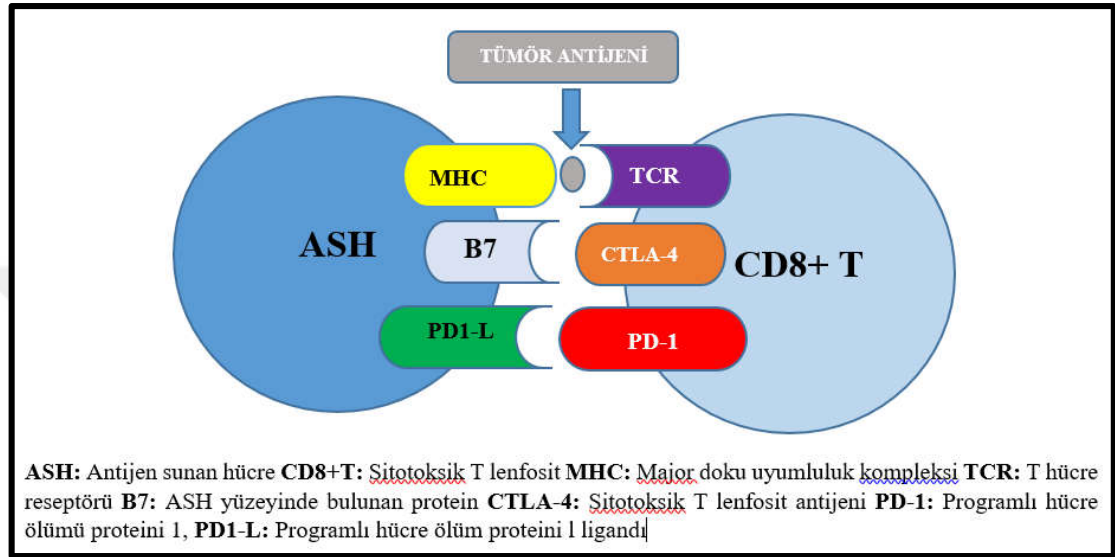
MM gelişiminde özellikle MAPK sinyal yolağı ve PI3K sinyal yolağında bulunan onkogenler üzerinde durulmuştur. Bu genlerin mutasyonu başlangıçta hücre yaşlanmasına, eklenen diğer genetik mutasyonlarla da (TP53 mutasyonu, CCND1 amplifikasyonu, CDKN2A delesyonu) melanositlerin MM hücrelerine dönüşümüne neden olur (26).

1. MAPK sinyal yolağının en önemli elemanları RAF kinaz ailesinde sınıflandırılan BRAF ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MEK) proteinleridir. Kodlandığı DNA zincirindeki mutasyonlar sonucunda BRAF proteininin amino asit zinciri değişime uğrar. En sık, zincirin 600.sirasında yer alan valin amino asidinin değişime uğradığı ve yaklaşık %80 oranında glutamik aside (V600E), %20 oranında da lizin amino asidine (V600K) dönüştüğü görülmüştür. BRAF proteinindeki V600E mutasyonu aralıklı yoğun güneş maruziyeti; V600K mutasyonu ise kronik güneş hasarı ile ilişkilendirilmiştir (27). Sinyal yolağındaki BRAF proteini de, bir sonraki protein olan MEK'i aktive ederek hücrenin proliferasyon, büyüme ve migrasyon gibi neoplastik özellikler kazanmasına neden olur.

2. PI3K sinyal yolağındaki en önemli iki protein ise serin treonin kinaz (AKT) ve regülatör görevindeki PTEN'dir. Genetik mutasyonlar sonucunda AKT aktivasyonu ve PTEN'deki fonksiyon kaybıyla melanositik kanser hücresi proliferasyon, motilite ve anjiyogenez gibi özellikler kazanmaktadır. Zamanla bu yolakların ve yolaklardaki çeşitli proteinlerin keşfi, melanom tedavisinde yüz güldürücü, hedefe yönelik tedavi ajanlarının bulunması açısından oldukça önemlidir (28).

Mutant melanositlerdeki birçok antijen, MHC reseptörleri ile, hücre membranından dışarıya çıkarılarak lokal immün hücrelerin (dendritik hücreler) uyarılmasına ve bölgesel lenf nodlarına taşınmasına neden olur. İlk drene oldukları lenf nodlarında da dendritik hücrelerin, antijenlerini CD8+ T lenfositlerine sunması

melanoma özgü spesifik immun yanıtın oluşmasını sağlar (29). Antijen sunumu oldukça kompleks olup bu süreçteki en önemli kofaktörler, CD8+ T hücre membranında bulunan CTLA-4 ve PD-1 (30), buna karşılık antijen sunan hücre yüzeyinde bağlandıkları B7 ve PD-1 ligandlarıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Antijen sunumu ve T lenfosit yüzey reseptörleri

Melanom immun yanıtında önemli rolü olan bu reseptörlerin keşfi, melanom tedavisindeki (CTLA-4 üzerinden İpilimumab, PD-1 üzerinden Nivolumab, Pemrolizumab) seçenekleri artırıp umut olmuştur.

2.1.4. Risk Faktörleri

MM gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin tanımlanarak farkındalığın artırılması, toplum sağlığı ve hastalık yönetiminde önemli rol oynamaktadır.

Melanom gelişimindeki risk faktörleri; genetik faktörler, çevresel faktörler ve her ikisinin etkileşimiyle ortaya çıkan fenotipik özellikler olarak 3 ana gruba ayrılmaktadır (31).

2.1.4.1. Genetik Risk Faktörleri

MM'li ailelerde görülen farklı genetik mutasyonlar, çeşitli gen lokuslarının MM gelişimini desteklediğini göstermiştir. Hem proto-onkogenler, hem de tümör supresör genlerdeki mutasyonlar MM gelişimini etkilemektedir (32).

CDKN2A, 9q kromozomunda bulunan ve ailesel MM ile ilişkili en önemli gen lokusudur. CDKN2A, hücre bölünme siklusu kontrol noktalarında retinoblastom ve P53 genlerini kontrol eden p16 ve p14ARF proteinlerini kodlar. (33, 34). Bu gen mutasyonu, ailesel MM olgularında %20 ile 40 oranında görülürken, kutanöz melanomların ise yaklaşık %2'sinde saptanmıştır (32, 35). CDKN2A mutasyon pozitifliği, ailede çok sayıda MM olgusu, yüksek nevüs sayısı, çoklu primer melanom (ÇPM) gelişimi ve MM'nin daha erken yaşta görülmesine neden olur (32).

Pigmentasyondan sorumlu genlerden biri olan melanokortin 1 reseptör (MC1R) geninin çeşitli varyasyonlarının, açık renkli deri fenotipine neden olduğu ve MM gelişme riskini artırdığı bilinmektedir (36-38). MC1R gen mutasyonu varlığında melanom riski 1,5-3 kat artarken, olgularda ayrıca BRAF mutasyonu da eşlik ediyorsa riskin 17 kat arttığı bildirilmiştir (39, 40).

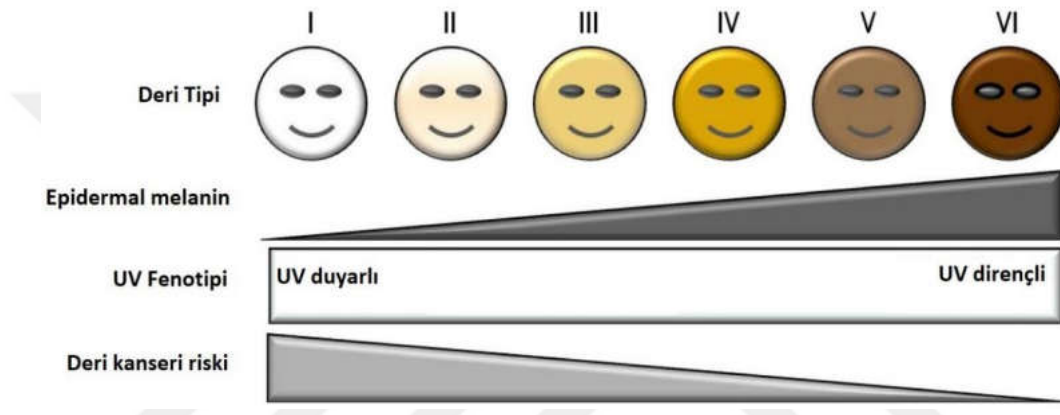
Ailesel MM olgularının %10'unda CDK4, BAP1, TERT, POT1, ACD, TERF2IP ve MITF genleri bulunurken (41), kalan %50 ila 70'inin nedeni genetik olarak bilinmemektedir (35, 36, 41, 42).

Bazı genetik sendromlarda da melanoma yatkınlık söz konusu olup, kseroderma pigmentozumlu kişilerde MM gelişme riski genel popülasyona göre 1.000 kat artmıştır (43). Okulokutanöz albinizm gen 2 (OCA2) allel varyasyonlarını taşıyan kişilerde fenotipten bağımsız şekilde melanom riski artarken (44), BRCA2 mutasyonu olan

meme-over kanser ailelerinde melanom riskindeki artış 12,6 kat olarak bildirilmiştir (45).

2.1.4.1.1. Deri Tipi ve Bronzlaşmaya Yatkınlık

Fitzpatrick deri tipi skalasına göre, derinin pigmentasyonu ve bronzlaşmaya yatkınlığı çok açıktan çok koyuya olmak üzere altı grupta değerlendirilir (**Şekil 2**). Açık deri tiplerinin güneş ışığı duyarlılığını ve deri kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (46).



Şekil 2. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması, D'Orazio et al. 2013 (46) çalışmasından alınmıştır.

Tablo 1. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

Deri Tipi-I (Soluk beyaz)	Her zaman yanar, asla bronzlaşmaz.
Deri Tipi-II (Beyaz)	Her zaman yanar, bazen bronzlaşır.
Deri Tipi-III (Sarı)	Bazen yanar, her zaman bronzlaşır.
Deri Tipi-IV (Açık kahverengi)	Nadiren yanar, her zaman bronzlaşır.
Deri Tipi-V (Kahverengi)	Nadiren yanar, her zaman bronzlaşır.
Deri Tipi-VI (Koyu kahverengi/Siyah)	Her zaman bronzlaşır.

Deri tipinin değerlendirilmesi, Fitzpatrick deri tipi skalası veya derinin UV'ye karşı reaksiyonuna göre yapılmaktadır (**Tablo 1**). Derinin UV cevabına ilişkin bir

standardizasyon yoktur ve bu nedenle çoğu çalışma Fitzpatrick deri tipi skalasını kullanır. Deri tipi 1 ve 2 olan kişilerde, deri tipi 3-6 olanlara kıyasla MM gelişme riskinin 2,99 (1,75-5,12) kat arttığı ve açık tenli kişilerde amelanotik melanomun daha yaygın olduğu bildirilmiştir (47, 48).

Açık saç rengi (kızıl, sarı, açık kahverengi), açık göz rengi (mavi, yeşil, ela) ve çillenme gibi fenotipik özellikler UV duyarlılığını gösterip, melanom riskini artırır. En yüksek risk artışı da kızıl saç varlığında (rölatif risk:3,64) görülmektedir (47).

2.1.4.1.2 Efelid (Çil) Varlığı

MM gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, çocukluk çağında efelid gelişen bireylerde MM gelişme riski daha yüksektir ve özellikle sırt bölgesinde artmış çillenme gösteren kişilerde risk 2,10 (1,80-2,45) kat artmıştır (47).

2.1.4.1.3. Göz Rengi

Açık göz rengine (mavi, ela, yeşil) sahip kişilerde, koyu göz rengine (kahverengi, siyah) sahip kişilerle karşılaştırıldığında MM gelişme riskinin 1,62 kat artmış olduğu saptanmıştır (47).

2.1.4.1.4. Saç Rengi

Yapılan analizlerde siyah saç rengine sahip kişilerle karşılaştırıldığında kızıl, sarı ve açık kahverengi saç rengine sahip kişilerde, MM gelişme riskinin sırasıyla 3,69, 1,96 ve 1,62 kat artmış olduğu görülmüştür (47).

2.1.4.2. Gen ve Çevrenin Etkileşimiyle Oluşan Fenotipik Risk Faktörleri

2.1.4.2.1. Deri Üzerinde Gelişen Lezyonlar

Çocukluk ve genç erişkin dönemdeki güneş maruziyetinin göstergeleri, orta ve ileri yaşta ortaya çıkan solar lentigolar, tipik ve atipik melanositik nevüslerdir (49). Çok sayıda edinsel melanositik nevüs ve solar lentigo varlığı, melanom açısından

bağımsız risk faktörleridir. Edinsel melanositik nevüsler, UV maruziyeti ve DNA hasarı belirteci olmalarının yanı sıra, MM öncüsü de oldukları için dual risk faktörüdür (50). MM'lerin çoğu de-novo gelişirken, yalnızca %20-40 kadarı mevcut nevüsler üzerinden gelişim göstermektedir (51).

2.1.4.2.1.1.Melanositik Nevüsler

Melanositik nevüsler, nöral yarıktan köken alan melanositlerden gelişen, deri rengi, mavi, kırmızı-kahverengi veya siyah renkli olabilen, maküler veya papüler karakterde, derinin benign lezyonlarıdır.

Melanositik nevüsler ortak bir karar dahilinde olmasa da, ortaya çıkma yaşı, morfolojik özellikleri, genetik farklılıkları, lokalizasyonları ve üzerinden MM gelişme riskine göre sınıflandırılabilir (52-54).

Doğuştan var olan veya doğumdan sonraki ilk 2 yıl içerisinde gelişen pigmentli lezyonlar 'konjenital melanositik nevüs (KMN)' olarak adlandırılır (55, 56) ve keskin sınırlı, palpasyonda yumuşak yüzeyle, homojen, açık/koyu kahverengi pigmentli ve üzerinde terminal kıllar bulunabilen makül veya plaklar olarak izlenir. Erişkin dönemde ulaşacakları en büyük çapa göre küçük, orta ve büyük çaplı KMN olarak sınıflandırılır. Kopf, 1979 yılında KMN'leri ilk kez küçük (< 1,5 cm), orta (1,5–19,9 cm) ve büyük ya da dev (giant) (≥ 20 cm) olarak tanımladı. Dev KMN ayrıca G1 (20–30 cm), G2 (30–40) ve G3 (>40 cm) kategorilerine ayrılmıştır (57). Küçük ve orta çaplı KMN'lerin MM gelişme riskini artırmadığı düşünülürken, 20 cm'den büyük çaplı KMN üzerinden MM gelişme riski %5–15 olarak bildirilmiştir (58).

Beyaz ırkta en sık izlenen lezyonlar olan edinsel melanositik nevüsler (EMN), 2 mm'den 5-6 mm'e kadar değişen boyutlarda, keskin sınırlı, açık/koyu kahverengi, maküler veya papüler karakterde lezyonlardır. Çocukluk çağında ortaya çıkıp, sıklıkla güneş gören yerlerde yaşla birlikte sayıları artar. Mevcut çalışmalar, mevcut nevüs sayısı ve melanom riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. MM gelişme riski, toplam nevüs sayısı ile orantılı olarak 1,6-64 kat arasında artış gösterir (59-63). Bir meta-analiz, 25'ten fazla nevüsü olan kişilerde MM gelişme riskinin arttığını göstermiştir. MM olgularının % 42'sinde 25 ve daha fazla sayıda nevüs saptanmış ve MM gelişme riski %15 olarak bulunmuştur. Aynı popülasyonda, daha

düşük nevüs sayıları MM ile daha az ilişkili (0-10 nevüs %4, 11-24 nevüs %7) olarak bulunmuştur (64).

Divergent Pathway Modeli

Divergent pathway modeli, vücudun çeşitli bölgelerinde MM'lerin, farklı mekanizmalar yoluyla meydana gelebileceğini göstermektedir (60, 63, 65). Bu modele göre; az sayıda nevüsü olan kişilerde melanom gelişimi için daha fazla güneş maruziyeti gerekir ve -baş-boyun bölgesi gibi- güneşe maruziyetin kronik olduğu bölgelerde MM gelişme riski artar. Tersine nevüs sayısı fazla olan kişilerde, az miktarda güneş maruziyetiyle bile melanom gelişebilir, ve sırt gibi güneşe aralıklı maruz kalan vücut bölgelerinde de MM gelişimi söz konusu olabilir (66). 24 gözlemsel çalışmanın incelendiği bir meta-analizde de, yüksek nevüs sayısına sahip kişilerde gelişen MM'lerin, gövde ve bacak gibi aralıklı güneş maruziyeti olan bölgelerde geliştiği bildirildi (67).

2.1.4.2.1.2. Solar Lentigo

Epidermal melanosit aktivitesi arttığında yüz, el, ön kol ekstansör yüzleri ve sırt gibi bölgelerde görülen lentigolar, düzensiz şekilli, orta-koyu kahverengi, değişken çaplarda olabilen benign pigmente maküler lezyonlardır. Solar lentigoların sayısı ve sıklığı yaşla birlikte artabilir, ancak çocukluk çağında yoğun güneş yanığı sonrasında da gelişebilir (68). Yapılan çalışmalarda, kişinin nevüs sayısı ve deri tipinden bağımsız olarak, yüksek solar lentigo sayısının MM gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (69).

2.1.4.2.2. Displastik Nevüs Öyküsü

İlk kez 1978 yılında genetik olarak melanoma yatkın iki ailenin bireylerinde görülmüş ve soyadlarının baş harflerinden oluşan B-K nevüs sendromu yada atipik nevüs sendromu şeklinde multipl lezyonlar olarak tanımlanmıştır (70). Clark tarafından tanımlandıkları için Clark nevüs, atipik özellikleri nedeniyle atipik nevüs olarak adlandırılrsa da, sonunda histopatolojik yapısal bozukluklar ve yapısal atipi gösterilmiş ve diğer tümör sistemlerindeki öncül lezyonlara benzer şekilde displastik nevüs olarak adlandırılması önerilmiştir.

Displastik nevüs, klinik olarak atipik görünümlü, histopatolojik olarak yapısal bozukluk ve daima dermoepidermal bileşkeyi içeren atipi ile karakterize melanositik nevüstür (71). Klinik, histopatolojik ve genomik açıdan EMN ile horizontal/radyal büyüme fazındaki MM arasındadır. Sıklıkla adölesan dönemde gelişir ve yaş ile prevalansı azalır. Kümülatif güneş hasarının kısmen düşük olduğu, kronikten ziyade aralıklı güneşe maruz kalan bölgelerde gelişip, en sık sırt yerleşimlidir (72).

Klinik olarak atipik (displastik) nevüs, en az bir alanda maküler komponent ve ek olarak aşağıdakilerden en az üçünü içermelidir (73):

- Sınırların net seçilememesi,
- Periferik sınırların girintili çıkıntılı olup düz olmaması,
- Boyutu ≥ 5 mm,
- Heterojen renk dağılımı ve
- Eritemli görünüm

Displastik nevüsler ailesel olabilir, melanomlu hastalarda sporadik ortaya çıkabilir ve melanom öyküsü olmadan soliter de gelişebilir (74, 75).

1985 yılında Elder, sporadik displastik nevüslerin sporadik melanom prekürsörü olabileceğini göstermiş, takip eden yıllardaki çalışmalarda da displastik nevüs varlığının melanom gelişim riskini artırdığı ortaya konmuştur (76, 77). MM öyküsü olan hastalarda klinik olarak displastik nevüs sıklığı %34-59 arasında değişmektedir. Vaka-kontrol çalışmalarında klinik olarak bir displastik nevüs varlığının MM riskinde 2 kat, en az 10 lezyonun ise 12 kat artışa neden olduğu görülmüştür (78). Displastik nevüslerin MM gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli prospektif çalışmalarda da görülmüştür. Bu hastalarda rölatif melanom riski 47-493 arasındadır. Displastik nevüs sendromu (DNS) olan kişilerin 10 yıllık kümülatif melanom riski %10,7 iken, kontrol grubunda bu oran %0,62 olarak belirtilmiştir (79).

2.1.4.2.3. Daha Önce Melanom Tanısı Almış Olmak

Kişisel melanom öyküsü varlığında ikincil primer melanom (İPM) riski artmaktadır. Primer MM tanısından sonraki ilk beş yıl içinde, olguların dermoskopi ve tüm vücudun fotoğraflanmasıyla takip edildiği bir çalışmada, primer MM tanısından

sonra İPM gelişme riski %8 idi. Bu risk, ilk yılda %2,46, ikinci yılda %1,61, üçüncü yılda %1,43, dördüncü yılda %1,43 ve beşinci yılda %1,17 idi (80).

Yaş ve lezyon bölgesi İPM gelişme riskini artırmaktadır. Bir çalışmada, ilk tanısında 30 yaşın altında ve primer melanomu baş-boyun bölgesinde yerleşim gösteren kadınlarda İPM gelişme riski daha yüksek olduğu bulundu (81).

İPM gelişme riski, MM histolojik alt tipi, birden fazla birinci derece akrabada MM olması ve çok sayıda nevüs ile ilişkilidir. Primer melanomun histopatolojik alt tipi nodüler malign melanom (NMM) veya lentigo malign melanom (LMM) olan ve nevüs sayısı fazla ve aile öyküsü pozitif olan 1083 MM'li olgunun alındığı bir çalışmada İPM gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (82).

2.1.4.2.4. Non-Melanom Deri Kanseri (NMDK) Öyküsü veya Diğer Malignitelerin Varlığı

Bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamoz hücreli karsinom (SHK) gelişiminde UVR maruziyeti temel rolü oynadığı için, kişisel melanom dışı deri kanseri öyküsü varlığında, melanom riskinin de artmış olduğu bilinmektedir (83).

Bir çalışmada, NMDK tanısı alan olguların MM gelişme riskinin 6,2 kat arttığı ve 40 yaş altındaki olgularda kontrol grubuna göre 25,1 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (84).

MM riskinin arttığı bir diğer deri kanseri mikozis fungoides (MF) olup, 250 MF'li hasta ile yapılan bir çalışmada MM gelişme riskinin 15 kat arttığı gösterilmiş, bunun da immunsupresyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (85).

2.1.4.2.5. Ailesel Kansere Öyküsü

Ailede MM varlığı melanom gelişme riskini artırmakta olup, tek melanomu olan hastaların yaklaşık % 8-12'sinde aile öyküsü pozitifken (86), çoklu primer melanomu olan hastalarda bu oran % 21'dir (87). Kişi için birinci derece akrabada MM öyküsü varlığında risk 1,7 kat artarken, MM'li iki akraba varlığında bu risk 9 kat artmaktadır (88).

Melanomlu olguların aile öyküleri incelendiğinde, meme, kolorektal, prostat, deri ve santral sinir sistemi kanserlerinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu

görülmüştür. Bu ailelerde ayrıca akut myeloid lösemi, myelofibrosis, Waldenström makroglobulinemisi ve myelom gibi hematolojik maligniteler de daha sık bildirilmiştir (42, 89, 90).

2.1.4.3. Çevresel Risk Faktörleri

2.1.4.3.1. Ultraviyole Işınları

Ultraviyole radyasyon (UVR), şu ana kadar tanımlananlar arasında MM gelişiminde mutajenik rolü kanıtlanmış en önemli çevresel risk faktörüdür. Dalga boyları ve biyolojik etkilerine göre dört farklı UV ışın grubu vardır: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm), UVC (200-290 nm) ve vakum UV (100-200 nm) (91). Güneş yanıklarından sorumlu dalga boyu olan UVB'nin sadece %5'i dünyaya ulaşırken, UVC'nin tamamı ozon tabakası tarafından emilir (92).

Kutanöz MM gelişiminde UVR spektrumundan, hem UVB (290 - 320 nm) hem de UVA (320 - 400 nm) rol oynarken, yapılan hayvan deneylerinde UVB nedensel olarak daha önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada, insandan farelere transplante edilen deriye UVB ışını verilmiş ve melanositik büyüme hormonu seviyelerinde önemli bir artış olduğu görülmüştür (93, 94). Bu düşüncüyü destekleyecek şekilde UVB yoğunluğunun daha yüksek olduğu ekvatoryal bölgede MM insidansının da yüksek olduğu saptanmıştır (95-97). Balıklarda yapılan çalışmalarda UVA maruziyetinin melanositik hiperplaziyi indüklemesi, PUVA tedavisi alan veya solaryum kabinlerini kullanan insanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda normal popülasyona göre yüksek melanom oranları UVA'nın da MM gelişiminde bir rol oynadığını düşündürmektedir (98, 99). Bu nedenle 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) da, 35 yaşından önce solaryum kabini kullanımını çevresel karsinojen olarak tanımladı (100).

UVB, moleküler düzeyde pirimidin dimerleri oluştururken; UVA, reaktif oksijen radikalleri üzerinden olmak üzere, daha çok indirekt yoldan hücre DNA'sına mutajenik etki gösterir (101).

UVR maruziyetinin derecesine göre şiddetli hasarlı keratinositler apoptozla hücre ölüm yoluna giderken, hafif-orta hasarlı keratinositler DNA tamir

mekanizmaları yoluyla genomlarını neredeyse tamamen onarırlar. Keratinositleri UVR hasarından koruyan melanositler, DNA'ları çok fazla hasar görse bile, apoptoz yolağına girmez ve bu şekilde epidermiste kalır. Melanositlerin proliferasyonu ve bileşke nevüslerin oluşumu, tekrarlayan UVR maruziyetiyle eklenen mutasyonlardan kaynaklanır. Böylece MM, anatomik olarak yoğun nevüs dağılımının olduğu yerlerde daha çok yerleşir (60, 102-105).

Deri kanseri gelişiminde UVR maruziyetinin paterni ve zamanlaması önemlidir. Kronik UV maruziyetiyle ilişkili olan NMDK'lar, sıklıkla güneşe maksimum oranda maruz kalan yüz, ön kol ve el dorsal bölgelerinde görülür (106). Melanom olgularının ise, %80'i güneşe aralıklı-yoğun bir şekilde maruz kalan vücut alanlarında gelişmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda da melanom için risk faktörü olarak güneş yanığı öyküsü ve aralıklı-yoğun güneş maruziyeti tanımlanmıştır (107, 108). Melanomların büyük bir kısmı, bu çalışmaları destekleyecek şekilde sırt ve alt ekstremitelerde gelişirken (106, 109, 110); LMM genellikle kronik güneş maruziyetinin olduğu baş-boyun bölgesinde yerleşim göstermektedir (66, 103).

UVR paterni kadar, hayatın erken döneminde olan UV maruziyeti de önemlidir. Özellikle çocukluk çağındaki şiddetli güneş yanıklarının melanom açısından, kronik UV hasarından çok daha riskli olduğu görülmüştür (111, 112). Çalışmalarda çocukluk ve/veya adolesan dönemde beş veya üzeri şiddetli güneş yanığı öyküsü olanlarda MM gelişme riski 2 kat artmıştır (106, 109, 113). Beş veya daha fazla şiddetli güneş yanığı 15-20 yaşları arasında meydana gelmişse, risk %80 artmış olarak bulunmuştur (106, 111, 113).

MM'nin multifaktöriyel bir hastalık olması ve klinik, epidemiyolojik özellikleri göz önüne alındığında, bir yandan da UVR'nin MM gelişimi üzerindeki etkisi şüpheli ve uzun süredir tartışma konusudur (92, 114).

- 1) MM'nin, kronik güneş maruziyetini temsil eden ileri yaş grubundan ziyade, orta-yaşlı erişkinlerde daha sık görülmesi,
- 2) LMM harici diğer MM alt tiplerinde, kronik güneş maruziyetinin, NMDK'de olduğu kadar güçlü rol oynamaması,
- 3) Erişkin dönemdeki kronik güneş maruziyeti ve güneş yanıklarının MM riskini artırmadığına dair olgu-kontrol çalışmaları (115), bunun sebepleri olarak sayılabilir.

2.1.4.3.2. Fototerapi Öyküsü

Psoriasis ve birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılan psoralenli UVA (PUVA) ile ilişkili olarak MM ve NMDK gelişme riskinde artış söz konusuyken (116-118), aynı risk darband UVB tedavisi için geçerli değildir (119). Çok merkezli yapılan bir çalışmada, 250 seans üzerinde PUVA tedavisi alan psoriasis hastalarında kutanöz in situ veya invaziv MM insidansının, tedaviden sonraki 15 yıldan sonra arttığı ve bu artışın 16-20 yıl arası için 5 kat, 20 yıldan sonraki dönemde ise 12 kat olduğu saptanmıştır (120).

2.1.4.3.3. İmmunsupresyon

Organ transplantasyonu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve lösemi-lenfoma gibi hematolojik maligniteler dahil olmak üzere tüm immün baskılanma durumlarında MM gelişme riskinin 2,1-8 kat artmış olduğu ve gelişen MM'lerin prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür (121, 122). MM'ye yönelik tedavi olmuş kişilerde, herhangi bir sebeple yapılan transplantasyon sonrası, ilk 5 yılda daha sık olmak üzere, MM lokal nükslerinin de daha sık olduğu saptanmıştır (123).

2.1.4.3.4. Travma Öyküsü

Travma ve MM arasındaki ilişki tartışmalı olup, travmanın MM gelişimine neden olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Travmanın sıklıkla izlendiği el ve ayak başparmağında gelişen subungual MM'ler (124, 125), üzerine yapılan tatuajı takiben MM gelişen melanositik nevüsler (84) ve yanık skarı üzerinden gelişen MM olguları (126) travmanın etiyolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

2.1.4.4. Diğer Risk Faktörleri

Poliklorlu bifeniller (PCB), petrol ürünleri, iyonize radyasyon ve selenyum maruziyetinin kanserlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kimyasallara mesleki maruziyet incelenmiş ancak mesleki bir risk faktörü saptanmamıştır (127).

Çeşitli çalışmalarda retinoidler, antioksidanlar, C ve E vitamini gibi takviyelerle MM ilişkisi araştırılmış ancak birbiriyle tutarsız sonuçlar saptanmıştır (128, 129). Bir

çalışmada içeriği karotenoid ve D vitamini açısından besinlerin melanom riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (130).

Yapılan çalışmalarda obezitenin erkek popülasyonda MM riskini artırdığı, ancak benzer pozitif ilişkiye kadın popülasyonda rastlanmadığı belirtilmiştir. Bu durum, kadınlarda artan beden kitle indeksiyle (BKİ) güneşlenme davranışından kaçınmaları ve daha yüksek sosyal izolasyon düzeyleriyle açıklanmıştır (131).

Sigara kullanımının MM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı ve MM sıklığının sigara içmeyen kişilerde sigara içenlere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (132). İstatistiksel olarak da MM gelişme riski sigara içmeyen grupta 1,0 iken, sigara içen grupta 0,43-0,65 arasında bulunmuştur (133, 134).

Alkol ve MM arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, artan alkol tüketimiyle MM gelişme riskinin arttığı (132, 135); orta-yüksek düzeyde alkol tüketen bireylerde, özellikle de güneş görmeyen alanlarda olmak üzere melanom riskinin 1,73 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (136).

Eğitim ve sosyoekonomik düzey arttıkça MM görülme sıklığı artmaktadır. Bu kişilerin solaryum alışkanlığının olması (137) ve sıklıkla, güneyde güneşli bölgelere seyahat etmeleri nedeniyle, aralıklı-yoğun UVR maruziyetinin MM gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir (138, 139).

Çalışma ortamı açısından değerlendirildiğinde, aralıklı güneş maruziyeti ve şiddetli güneş yanığı öyküsü olanlarda alt tipten bağımsız olarak melanom riskinin (66), açık ortamda çalışan kişilerde ise kronik güneş maruziyeti nedeniyle özellikle LMM alt tipin gelişme riskinin arttığı görülmüştür (140).

2.1.5. Melanomun Büyüme Evresi

MM lezyonları radyal ve vertikal olmak üzere iki büyüme dönemine sahiptir. Başlangıçta yüzeysel, yavaş seyirli ve yıllarca epidermise sınırlı kalabilen horizontal/radyal büyüme fazındaki MM'ler (141), herhangi bir zamanda ortaya çıkan ek mutasyonlarla vertikal büyüme fazına geçer ve dermal invazyon başlar (142-144).

Radyal/horizontal büyüme fazındaki melanomlar ince ve epidermise sınırlıdır. Histopatolojik olarak da in situ MM ve mikroinvaziv radyal büyüme gösteren MM olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Radyal büyüme gösteren MM'nin epidermise sınırlı türü olan melanoma in situ (MİS), YYMM, ALMM ve LMM'de görülürken, NMM'de izlenmez.

MİS lezyonlarında melanom hücreleri sadece epidermiste yayılım gösterirken, mikroinvaziv radyal büyüme fazında epidermal melanositik proliferasyona mikroskopik papiller dermal genişleme eşlik eder. Mikroinvaziv radyal büyüme gösteren MM'lerde invazyon odağındaki dermal melanositik yuvalar, en büyük epidermal melanositik yuvadan daha büyük değildir ve buralarda mitoz rastlanmaz (145, 146). Mikroinvaziv radyal büyüme fazı, çok nadir görülen in situ MM metastazlarının histopatolojik olarak saptanmasında yararlı olabilir. Bununla birlikte, klinik prognoza katkıda bulunmaması, histopatolojik kesitlerin mikroinvazyonu göstermede yeterli olamayabileceği fikri nedeniyle tanım olarak kullanılması tartışmalıdır (146).

Vertikal büyüme fazında epidermal ve dermoepidermal bileşkedeki yuvalardan daha büyük dermal melanositik yuvalar, sitolojik olarak daha pleomorfik ve nodül oluşturan melanom hücreleri ve artmış mitoz izlenir (147, 148). Vertikal büyüme fazında MM'ler invazivdir ve papiller dermisi doldurarak retiküler dermise girer. Clark evresi, vertikal büyüme fazının histopatolojik ölçütüdür (149). MM artık vertikal büyüme fazına geçtiğinde metastaz riski ortaya çıkar (148) ve bu histopatolojik bulgu, lezyonun metastaz potansiyeline sahip olduğunu gösteren en erken göstergedir.

MM'lerde vertikal büyüme fazı, de novo olarak veya radyal büyüme fazındaki bir MİS'den kaynaklanabilir. NMM'de radyal büyüme fazı olmadan hızlı bir vertikal büyüme fazı görülürken, lentigo maligna için dermal invazyona geçiş 28,3 yıl gibi

oldukça uzun bir süredir (150). Vertikal büyüme fazına geçen MM'nin metastaz olasılığı tümör invazyon derinliğiyle orantılıdır. Tümör kalınlığı da ilk olarak Breslow tarafından tanımlanan histopatolojik ölçüte göre yapılmıştır (151).

En sık kullanılan sınıflandırma hastalığın klinik, morfolojik ve histopatolojik özelliklerini içeren klasik sınıflandırma olup (**Tablo 2**) (115), 2018 yılında da WHO tarafından melanomlar ve öncü lezyonlarının tanımlandığı bir sınıflandırma yapılmıştır (**Tablo 3**) (152).

Tablo 2. Melanom klasik sınıflandırması

Primer kutanöz melanom
Major alt tipler
Yüzeyel yayılan MM
Nodüler MM
Lentigo malign melanom
Akral lentiginöz MM
Nadir görülen alt tipler
Amelanotik
Spitzoid
Desmoplastik
Malign mavi nevüs
Animal tip
Sınıflandırılmayan ve diğerleri

Tablo 3. Melanom 2018 WHO Sınıflandırması

2018 WHO Sınıflandırması
A. KGH* ile ilişkili
Yüzeyel yayılan MM
Lentigo malign melanom
Desmoplastik melanom
B. KGH ile ilişkili değil
Spitzoid melanom
Akral lentiginöz MM
Mukozal melanom
Konjenital nevüs üzerinden gelişen melanomlar
Malign mavi nevüs
Üveal melanom
C. Herhangi bir veya birden fazla yolakla ilişkili
Nodüler MM

*KGH: Kümülatif güneş hasarı

2.1.6. Melanom Alt tipleri ve Klinik Özellikleri

2.1.6.1. Yüzeyel Yayılan Malign Melanom (YYMM):

Beyaz ırkta en sık görülen (%60-70) MM alt tipidir (152). Sıklıkla 40-60 yaşları arasında görülür (59) ve patogeneizde aralıklı-yoğun güneş maruziyeti suçlanmaktadır. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Ancak genellikle erkeklerde gövde, kadınlarda ise alt ekstremiteye yerleşme eğilimindedir (153).

YYMM, de novo oluşabileceği gibi, var olan bir melanositik nevüs üzerinden de gelişebilir (154). Herhangi bir melanositik nevüsten MM gelişme riski oldukça düşükken (153), gerçekleştiği durumda en sık görülen MM alt tipi YYMM'dir (26, 155). YYMM'lerin de yaklaşık yarısı melanositik nevüsler üzerinden gelişmektedir (153).

Nevüs üzerinden gelişen MM'ler genellikle gençlerde, gövde ve proksimal ekstremiteler gibi aralıklı güneş maruziyeti olan bölgelerde gelişir (26, 155). BRAF V600E ve PTEN mutasyonları da, kronik güneş maruziyetiyle ilişkili MM'lere göre, bu kişilerde daha sık izlenir (26).

YYMM, klinik olarak melanomların ABCDE kuralını sergiler. ABCDE kuralı ise;

- 1) A, "asymmetry": şekil ve/veya renk açısından lezyonun yarısının diğer yarısından farklılık göstermesi,
- 2) B, "border": sınır düzensizliği,
- 3) C, "colour": koyu renk değişikliği veya 3'ten fazla renk varlığı,
- 4) D, "diameter": çapın ≥ 6 mm olması ve
- 5) E, "evolution": lezyonların zaman içinde değişikliğe uğraması (renk, şekil veya boyut) şeklinde tanımlanabilir (156).

Klinik olarak asemptomatik kahverengi-siyah, renk çeşitliliği ve sınır düzensizliği olan makül/yama şeklinde başlar ve radyal/horizontal büyüme fazından vertikal büyüme fazına geçiş ile lezyon üzerinde papül, nodül veya ülser formasyonu gelişir (115, 153). Konakçı immün yanıtıyla lezyonun bir kısmında regresyon gelişip gri, hipo/hiperpigmente alanlar birlikte izlenebilir (115).

2.1.6.2. Nodüler Malign Melanom (NMM):

Beyaz ırkta ikinci en sık görülen (%15-30) MM alt tipidir (157). Sıklıkla 6.dekatta ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülüp, gövde ve baş-boyun bölgelerine yerleşme eğilimindedir. Radyal fazı olmadan, direkt vertikal büyüme fazıyla ortaya çıktığı için genellikle tanı sırasında kalındır ve diğer alt tiplere göre daha kötü prognozladur (158). Klinik olarak mavi-siyah, bazen pembe-kırmızı ülser olabilen nodüller şeklinde karşımıza gelir.

2.1.6.3. Lentigo Malign Melanom (LMM):

3.sıklıkta görülen (%10) MM alt tipidir (157). Diğer MM alt tiplerine göre daha ileri yaşlarda, sıklıkla 7.dekatta ve kadınlarda daha sık görülmektedir (159-161). LMM gelişimi için major risk faktörü, kümülatif UVR hasarıdır (66). Güneş maruziyetiyle olan net ilişkisi nedeniyle sıklıkla baş-boyun bölgesi, yüz, özellikle de malar bölge ve burun üzerinde gelişir (157, 162).

Klinik olarak asimetrik, düzensiz sınırlı ve renk çeşitliliği fazla, yavaş büyüyen, kahverengi-siyah maküller şeklinde başlar (150). Lentigo maligna (LM) adı verilen MİS formunun vertikal büyüme fazına geçip invaze olmasıyla LMM gelişir.

2.1.6.4. Akral Lentiginöz Malign Melanom (ALMM):

Beyaz ırkta nadir (%4-6) görülürken (163), Asya ve Afrikalılarda görülen MM'lerin yaklaşık %70'ini oluşturur (164-166). ALMM, el ayası ve ayak tabanı gibi akral bölgelerde ve/veya tırnak ünitesinde gelişip, UV maruziyetiyle ilişkisizdir (163, 167). BRAF, c-KIT, N-RAS ve PTEN gibi çeşitli genetik mutasyonlar ALMM gelişimine katkıda bulunur ve KIT mutasyonunun en sık görüldüğü alt tiptir (115, 168). Patogenezi net anlaşılamamakla beraber, travma ve kronik inflamasyonun da etiyolojide yer alabileceği ileri sürülmüştür (169).

Klinik olarak akral bölgelerde asimetrik, sınırları düzensiz ve renk açısından heterojen görünümde, ülser olabilen kahverengi-siyah renkli makül/yama; tırnak yatağında da longitudinal melanonişi veya proksimal tırnak kıvrımına uzanan pigmentasyonlar (Hutchinson bulgusu) şeklinde görülür (163).

Çalışmalarda deri dışı (meme, akciğer, gastrointestinal sistem, hematolojik vs.) kanserler ALMM’li bireylerde ve ailelerinde daha yaygındır (81, 169).

2.1.6.5. Nadir görülen alt tipler

2.1.6.5.1. Amelanotik melanom:

Melanin pigmenti içermeyen ve/veya eser miktarda içeren melanomlar ‘amelanotik melanom’ olarak adlandırılır. Hasta ve hekim açısından klinik şüphe uyandırması daha zordur ve tanısal gecikmeler olabilir. Kesin tanı histopatolojik olup (170), tanı sonrası takip ve tedavi majör alt tiplerle aynıdır (171).

Dört majör melanom alt tipi de amelanotik ve/veya hipomelanotik olabilmekle birlikte, en sık NMM ve desmoplastik melanomda amelanotik melanom görülme riski artmıştır (170).

2.1.6.5.2. Desmoplastik melanom:

Kümülatif güneş hasarı ile ilişkili olup, klinik olarak güneş gören vücut bölgelerinde deri rengi ve/veya kırmızı, kahverengi-siyah renkli olabilen plak, nodül veya skar benzeri lezyonlarla karakterizedir. Çoğunlukla amelanotiktir ve tanısal gecikme söz konusu olabilir (172).

Desmoplastik melanomlar oldukça infiltratiftir ve lokal agresif seyreder. Uzak metastaz ve eksizyon sonrası nüksler de sık görülür (115).

2.1.6.5.3. Spitzoid melanom:

Klinik görünüm ve histopatolojik özellikleri ile spitz nevüse benzer. Melanoma spesifik immunhistokimya ve ek moleküler boyamalarla tanıya ulaşılır (173). Klinik olarak baş-boyun bölgesi ve ekstremitelerde, 1 cm ve üzeri, genellikle amelanotik olan nodüller şeklinde görülür (174).

2.1.6.5.4. Mavi nevüs ilişkili melanom:

Mavi nevüs üzerinden ve/veya de-novo olarak gelişir ve histopatolojik olarak mavi nevüsü taklit eder. Mavi nevüsler sıklıkla sakrokoksigeal bölge, daha az sıklıkla

saçlı deri ve ekstremitelerde yerleşirken, mavi nevüs ilişkili melanomlar en sık saçlı deride görülür (175). Metastaz ve tedavi sonrası nüksler sıktır (176).

2.1.6.5.5. *Animal tip melanom:*

Klinik ve histopatolojik olarak beyaz-gri atlarda görülen melanomlara benzedikleri için bu şekilde isimlendirilmiştir (115, 177). Yoğun pigment ve melanofaj içeriği nedeniyle, klinikte koyu mavi-siyah renkli nodül şeklinde görülür (178).

2.1.7. Tanı

Kronik güneş maruziyetinin kanserojen etkileri ve MM'nin ciddiyeti nedeniyle güneşten korunma konusunda tüm dünyada toplum farkındalığı artırılmaktadır.

Birçok kanser türünde olduğu gibi MM hastaları için de en önemli prognostik faktör tümör evresi olup, erken tanı oldukça önemlidir (179).

Aynı kişideki nevüsler temel olarak birbirine benzer ancak MM sıklıkla farklılık gösterir. Bu farklılık “çirkin ördek belirtisi” olarak adlandırılır ve hastaların eğitimi, kendi kendilerini muayene ve erken tanı açısından oldukça önemlidir (180).

Klinik şüphe uyandıran lezyonlardaki değişimleri standartize etmek adına, çıplak göz muayenesiyle hızlı uygulanabilen ve 1985 yılında yayınlanan ABCD kriterleri, 2004 yılında E kriterinin de eklenmesiyle ABCDE tanı kriterleri olarak güncellenmiştir (181).

Tanıda ayrıca, dermatolojide son 20 yılda artan kullanım alanıyla, dermoskopinin de duyarlılığı yüksektir (182, 183). Dermoskopi, polarize veya polarize olmayan ışık yardımıyla derideki lezyonun 10-14 kat büyütülerek incelenmesine dayanır. Görünen spesifik yapı ve paternlerle risk skorlaması yapıp, riskli bulunan lezyonlardan biyopsi alınır (184-186). Çoklu atipik nevüsü olan kişilerde otomatize videodermoskopi takip kolaylığı sağlarken, yüksek çözünürlüklü fotoğraflarla tüm vücut görüntüleme de erken tanı olasılığını artırmaktadır (183). Bununla birlikte, melanom tanısında altın standart hâlâ histopatolojik inceleme olup, immunhistokimya ve/veya tümör genomik analizindeki son gelişmeler de tanıya yardımcıdır. Histopatolojik inceleme için genel kural, 1-3 mm sağlam cerrahi sınırla, yeterli genişlik ve derinlikte eksizyonel biyopsi yapılmasıdır (187-189). Parsiyel

örnekleme/insizyonel biyopsi ise yüz, akrall bölge ve çok geniş alanları içeren lezyonlarda, yani seçili vakalarda kabul edilebilir bir yöntemdir (189). Histopatolojik incelemede melanomun mm cinsinden Breslow kalınlığı ölçülür ve T evresine göre, hesaplanan cerrahi sınırla genişletilmiş eksizyon yapılır (**Tablo 4**) (8, 190).

Tablo 4. Primer kutanöz melanomda cerrahi eksizyon sınırları

TNM Sınıflaması	Breslow kalınlığı	Önerilen cerrahi sınır
pTis	İn-situ	0,5-1 cm
pT1	≤ 1 mm	1 cm
pT2	>1 ve ≤ 2 mm	1-2 cm
pT3	>2 ve ≤ 4 mm	2 cm
pT4	>4 mm	2 cm

T evresi belirlenen melanom için, takiben, bölgesel olarak ilk drene olduğu lenf nodu, diğer adıyla sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) gündeme gelir. SLNB tek başına genel sağ kalımı etkilemese de, pozitif sonuçlandığı durumda hastalar evre 3 olarak değerlendirilip, adjuvan sistemik tedaviye erken başlamış olurlar (8).

SLNB, Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (NCCN) 2021 kılavuzuna göre T1b evresinden itibaren her hastaya planlanmalıdır. T1a ($<0,8$ mm ve non-ülser tükör) hastalarda da, mitotik indeks $>2/\text{mm}^2$ ve lenfovasküler invazyon gibi, kötü prognozla ilişkilendirilen bazı riskli durumlarda önerilir. Normalde tükör kalınlığı 1 mm'den küçük ve ülserasyonu olmayan melanomlarda SLNB için $<5\%$ pozitiflik beklendiğinden bu grup hastalarda rutin olarak önerilmez, ancak bahsedilen risk faktörlerine (mitotik indeks $>2/\text{mm}^2$ ve lenfovasküler invazyon) sahip hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda SLNB pozitifliği $5\%-10\%$ oranında görülmüş olup, NCCN 2021 kılavuzu $>5\%$ oranında pozitiflik beklenen tüm durumlarda bu cerrahi işlemin yapılmasını önermektedir. Yapılan çalışmalarda evre 1b (T2a) veya evre 2 (T2b ve üzeri) hastalarda SLNB pozitifliği $>10\%$ saptandığından, risk faktörlerine bakılmaksızın evre 1b ve evre 2 tüm hastalara SLNB yapılması önerilir (8).

2.1.8. Evreleme

Yeni tanı melanomlarda en geniş kabul gören evreleme yaklaşımı, 1 Ocak 2018’de 8. versiyonu yayımlanan AJCC (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemidir (**Tablo 5**) (191).

Tablo 5. AJCC Melanom TNM evrelemesi (AJCC kılavuzundan uyarlanmıştır(191))

Primer Tümör (T)		
T evresi	Kalınlık	Ülserasyon
Tx:	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T0:	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
Tis (melanom in situ):	Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T1	≤1mm	Bilinmiyor/Değerlendirilemiyor
T1a	<0,8 mm	Yok
T1b	<0,8 mm	Var
	0,8-1 mm	Var/Yok
T2	>1-2 mm	Bilinmiyor/Değerlendirilemiyor
T2a	>1-2 mm	Yok
T2b	>1-2 mm	Var
T3	>2-4 mm	Bilinmiyor/Değerlendirilemiyor
T3a	>2-4 mm	Yok
T3b	>2-4 mm	Var
T4	>4 mm	Bilinmiyor/Değerlendirilemiyor
T4a	>4 mm	Yok
T4b	>4 mm	Var
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
N evresi	Metastatik lenf düğümü sayısı	İn-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz
Nx	Lenf düğümleri değerlendirilemiyor (T1 melanomlarda patolojik N kategorisi gerekmiyor)	Yok
N0	0	Yok
N1	1 metastatik lenf nodu ya da Lenf nodu metastazı olmadan in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N1a	Klinik okült, SLD ile tespit edilmiş 1 adet metastatik LN	Yok
N1b	Klinik pozitif 1 metastatik LN	Yok

N1c	0	Var
N2	2-3 metastatik LN ya da LN metastazı olmadan in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N2a	Klinik okült, SLD ile tespit edilmiş 2-3 adet metastatik LN	Yok
N2b	En az biri klinik pozitif 2-3 metastatik LN	Yok
N2c	Klinik okült ya da pozitif 1 metastatik LN	Var
N3	≥ 4 metastatik LN ya da ≥ 2 metastatik LN ve in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz ya da Pake oluşturmuş LN ve/veya ve in-transit, satellit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N3a	Klinik okült, SLD ile tespit edilmiş ≥ 4 metastatik LN	Yok
N3b	En az biri klinik pozitif ≥ 4 metastatik LN Pake oluşturmuş lenf nodları	Yok
N3c	≥ 2 klinik okült ya da pozitif metastatik LN ve/veya pake oluşturmuş LN	Var
Uzak Metastaz (M)		
M evresi	Anatomik bölge	LDH düzeyi
M0	Uzak metastaz yok	Değerlendirilemiyor
M1	Uzak metastaz var	
M1a	Deri, yumuşak doku, çizgili kas ve/veya bölgesel olmayan LNlarına metastaz	Değerlendirilemiyor
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Yüksek
M1b	Akciğer metastazı +/- M1a bölge metastazları	
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Yüksek
M1c	Santral sinir sistemi harici visseral metastazlar +/- M1a ya	

	da M1b bölge metastazları	
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Yüksek
M1d	Santral sinir sistemi metastazları +/- M1a M1b ya da M1c bölge metastazları	
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Yüksek

LN: lenf nodu SLD: sentinel lenf nodu diseksiyonu

Hastalar AJCC evreleme sistemiyle T,N ve M parametrelerine göre 4 ayrı prognostik evreye gruplandırılır (**Tablo 6,7**) (191).

Tablo 6. AJCC Melanom klinik evrelemesi (AJCC kılavuzundan uyarlanmıştır(191))

Klinik Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1a	N0	M0
1B	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
2A	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
2B	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3	Herhangi bir T	≥N1	M0
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 7. AJCC Melanom patolojik evrelemesi (AJCC kılavuzundan uyarlanmıştır(191))

Patolojik Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
1B	T2a	N0	M0
2A	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
2B	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0

3A	T1a/b-T2a	N1a veya N2a	M0
3B	T1a/b-T2a	N1b/c veya N2b	M0
	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
3C	T1a-T3a	N2c veya N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	Herhangi N $\geq$ N1	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
3D	T4b	N3a/b/c	M0
4	Herhangi bir T, Tis	Herhangi bir N	M1

Tis: İn-situ melanom

2.1.9. Tedavi

Çoğu kanserde olduğu gibi MM tedavisi için de multidisipliner yaklaşım gerekir. Erken evrede esas tedavi cerrahi olup, radyoterapinin melanomda kullanımı primer direnç nedeniyle genellikle palyasyonla sınırlıdır. İleri evre tümör için öncesinde sağ kalım avantajı sağlayan bir sistemik tedavi ajanı yokken, 2004 yılından sonra ortaya çıkan yayınlarla immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlar tedavi adına umut vadetmiştir (192).

Yeni tanı melanom olgularının %90'dan fazlası deriye lokalize veya lokal ileri (bölgesel) hastalıktır. Erken evre melanomu olan bu hastaların primer tedavisi cerrahidir (193) ve doğru cerrahi yaklaşımla >%90 oranında kür sağlanabilmektedir (8).

Cerrahi yaklaşım modelleri her geçen yıl yapılan çalışmalarla güncellenmektedir. 2021 NCCN kılavuzuna göre tümörün Breslow kalınlığı arttıkça önerilen cerrahi sınırlar da genişlemektedir (**Tablo 4**) (8). 2011 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, >2 mm kalınlıktaki melanomlar için 2 cm ve 4 cm cerrahi sınırla rezeksiyon kıyaslanmış ve 2 cm cerrahi sınırın yeterli ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (194).

Günümüzde yeni tanı melanom için yaklaşım, tümör Breslow kalınlığına göre 1 veya 2 cm güvenli cerrahi sınırla eksizyon ve T1b ve üzeri kalınlıktaki melanomlarda lenfatik haritalama ile SLNB yapılmasıdır. Lenfatik haritalama, sentinel lenf nodu dışında tümör hücrelerinin hareket yolundaki olası intransit metastazlarını da gösterebilmesi açısından önemlidir.

SLNB, T1a (<0,8 mm ve non-ülser tümör) hastalarda mitotik indeks >2/mm² ve lenfovasküler invazyon gibi kötü prognozla ilişkili riskli durumlar varlığında,

Breslow kalınlığı 1-4 mm olan lezyonlar için ise rutin olarak önerilir (8,195). SLNB pozitifliği durumunda, eğer düşük risk mikrometastatik ise, total lenf nodu eksizyonu yerine yakın takip önerilebilir (196, 197). Yüksek risk grubu ise, MSLT 2 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial) randomize kontrollü çalışmasının dışlama kriterleri olan ektrakapsüler uzanım, satellit, in-transit, bölgesel ya da uzak metastazın fizik muayene, klinik, radyolojik veya histopatolojik kanıtının varlığı, 3'ten fazla lenf nodu pozitifliği, 2'den fazla lenf düğümü bölgesi pozitifliği, hastada immunsupresyon varlığı ve özgeçmişte malignite öyküsü olarak kabul edilebilir (195, 197). Tamamlayıcı/terapötik lenf nodu diseksiyonunun hastalıksız sağkalım üzerine olan etkisi tartışmalı olup, multidisipliner yaklaşımla kar/zarar oranı hesaplanarak karar verilmesi gerekir.

Tablo 8. İleri evre melanomda kullanılan sistemik ilaç tedavileri

Sınıf	Etki Mekanizması	İlaçlar
Sinyal transdüksiyon inhibitörleri	BRAF inhibisyonu	Vemurafenib Dabrafenib Encorafenib
	MEK inhibisyonu	Trametinib Cobimetinib Binimetinib
İmmünoterapiler	Anti CTLA-4 antikoru	İpilimumab
	Anti PD-1 antikoru	Nivolumab Pembrolizumab
	Sitokinler	IFN IL2
Kemoterapiler	Antineoplastik	Dakarbazin Paklitaksel Sisplatin Temozolomid
İntralezyonel	Onkolitik virüsler	T-VEC

Adjuvan tedavide, geçmişte bir süre kullanılıp nüksüz sağ kalımı uzattığı görülsede, günümüzde etkinlikle ilgili yetersiz kanıt ve yan etkileri nedeniyle yüksek doz interferon tedavisi önerilmemektedir (198, 199).

Rezeksiyonu tamamlanmış yüksek riskli evre 3 melanom hastalarında, nükse kadar geçen süre ve genel sağ kalımı uzattığı görülen ilk immünoterapi yaklaşımı

İpilimumab olmuştur (200). T hücre yüzeyinde bulunup tümöre karşı immün yanıtta inhibitör konumunda olan CTLA-4'ün İpilimumab ile blokajı, immün yanıtın artmasını ve kişinin kendi immün sistem hücreleriyle kanser hücrelerine karşı savaşmasını sağlar (201). 3 mg/kg ve 10 mg/kg İpilimumab ve yüksek doz İnterferon alfa-2b'yi adjuvan tedavi olarak evre 3 melanom hastaları için kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışmada, İpilimumabı 3 mg/kg olarak uygulamanın interferon alfa-2b'ye kıyasla genel sağ kalımı artırdığı görülmüştür (202). Yapılan çalışmalarda Dakarbazin ile kombinasyonunun, tek başına İpilimumab tedavisine ek fayda sağlamadığı, aksine tolere edilemeyen karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine neden olduğu gösterilmiş ve İpilimumabın monoterapi olarak kullanımı önerilmiştir (201).

Nivolumab ve Pembrolizumab IgG4 yapısında monoklonal antikorlar olup, BRAF mutasyonu olmayan hastalarda tek ajan tedavi olarak 2015 yılında kullanım onayı almışlardır. T hücre yüzeyinde bulunup immün yanıtı inhibe eden bir diğer reseptör PD-1'i bloke ederek antitümöral immün yanıtı uyarırlar (201,203). Rezeksiyonu tamamlanmış evre 3b, 3c ve 4 hastalarda Nivolumab ve İpilimumabın karşılaştırıldığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada Nivolumabın, nüksüz sağ kalımı uzattığı ve evre 3-4 yan etkilerinin daha az olduğu görülmüştür (204). Evre 4 melanomu olan hastalarla yapılan faz 2 çift kör randomize bir çalışmada Nivolumab+İpilimumab, sadece Nivolumab ve plasebo ile karşılaştırılmış, kombine tedavide diğer her iki kola göre 1. ve 2. yılda nüksüz sağ kalım oranlarının belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (205).

Vemurafenib, Dabrafenib ve Encorafenib ise MAP kinaz yolağındaki BRAF proteini inhibitörleridir. En sık yan etkileri deri kaynaklı olup, sıklıkla skuamöz hücreli karsinom, fotosensitivite, meme başı hiperkeratozu ve keratozis pıdır. BRAF mutasyonu olmayan hastalarda normal BRAF'ı aktive ederek tümör gelişimine neden olurlar. BRAF pozitif hastalar üzerinde yapılan faz 3 çalışmalarında 6. aydaki sağ kalım Vemurafenib grubunda % 84 iken, Dakarbazin grubunda % 64 olarak saptanmış; bir diğer BRAF inhibitörü olan Dabrafenib'in Dakarbazin ile karşılaştırıldığı çalışmada da progresyonsuz sağ kalımın, Dabrafenib grubunda 5,1 ay, Dakarbazin grubunda ise 2,7 ay olduğu bildirilmiştir (206, 207).

Monoterapi olarak BRAF inhibitörü kullanan hastalarda, yaklaşık 6 aylık bir sürede MAP kinaz yolağındaki diğer protein (NRAS) ve yolaklar (PI3K) üzerinden paradoksal olarak aktivasyon meydana gelip, BRAF inhibitörü tedavisine direnç geliştiği bildirilmiştir. Yine MAP kinaz yolağı üzerindeki MEK proteini inhibitörleri olan Trametinib, Cobimetinib ve Binimetinib tedavilerinde böyle bir direnç sözkonusu olmayıp, BRAF ve MEK inhibitörlerinin kombine kullanımı gündeme gelmiştir. BRAF V600E mutasyonu olan hastalar üzerinde yapılan Faz 3 çalışmasında MEK inhibitörü Cobimetinibin Vemurafenib ile kombinasyon tedavisi, tek başına Vemurafenib tedavisiyle karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinde yanıt %70 iken, Vemurafenib monoterapisinde %50 oranlarında saptanmıştır (208). Rezeksiyonu tamamlanmış, BRAF V600E ve V600K mutasyonu pozitif evre 3 melanom hastalarında yapılan adjuvan Dabrafenib ve Trametinib hedefe yönelik tedavisi ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada kombinasyon tedavisinin nüksüz sağkalım ve genel sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (209).

Melanom klasik kemoterapiye dirençli bir kanserdir. Dakarbazin, Paklitaksel, Sisplatin ve Temozolomid gibi kemoterapötikler tedavi seçeneği olarak, hedefe yönelik ajanlar ve immunoterapi yöntemlerinden sonra gelir (210).

Malign melanomda neoadjuvan tedavi ise, aktif araştırma alanı olup henüz standart yaklaşımda yerini almamıştır (193, 198, 211).

Rezeke edilemeyen metastatik melanomda BRAF mutant hastalar için birinci basamak tedavinin ESMO rehberinde, BRAF+MEK inhibitörü kombinasyonu veya immunoterapi (İpilimumab+Nivolumab kombinasyonu) olabileceği, bu seçimin de hasta özelinde klinik durum, organ metastazları, LDH düzeyi, uzun ve kısa dönem tedavi hedefleri ve hastalık progresyon kinetiğiyle yapılabileceği belirtilmektedir (212). ASCO rehberinde ise İpilimumab+Nivolumab kombinasyonu ardından idame Nivolumab, tek ajan Nivolumab, tek ajan Pembrolizumab, Dabrafenib+Trametinib, Encorafenib+Binimetinib ve Vemurafenib+Cobimetinib kombinasyon tedavi seçenekleri arasında bir öncelik sıralaması olmadığı vurgulanıp, herhangi birinin ilk sıra tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (198).

BRAF mutant hastalar için ikinci basamak tedavide, eğer birinci basamakta anti-PD1 kullanıldıysa BRAF+MEK inhibitörü, BRAF+MEK inhibitörü kullanıldıysa anti-

PD1 tedavisi veya her iki durumda da ikinci basamakta İpilimumab veya Nivolumab+İpilimumab kombinasyonu kullanılabilir (198, 213).

Rezeke edilemeyen metastatik melanomda BRAF wild tip hastalar için birinci basamak tedavi ESMO ve ASCO rehberinde, tek ajan Nivolumab veya Pembrolizumab ya da Nivolumab+İpilimumab kombinasyonudur. Bu hasta grubunda ikinci basamak tedavi oldukça kısıtlıdır ve eğer ilk basamakta anti-PD1 tedavi uygulandı ise, ikinci basamakta İpilimumab tek ajan veya Nivolumab+İpilimumab kombinasyonu birer seçenek olabilir (198, 213).

İkinci basamak tedaviden sonraki yaklaşımlar kanıta dayalı olmayıp, hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapi tekrar denenebilir ya da palyatif yaklaşıma alternatif olarak Dakarbazin, Temozolamid kullanılabilir (213).

Talimogene laherparepvec, herpes virüslerinin genomu değiştirilerek onkolitik özellik kazandırılmasıyla elde edilen T-VEC, FDA onaylı ilk onkolitik viral terapi ajanıdır. Enjekte edilen virüsün direkt litik etkisiyle, tümör hücrelerinin öldürülmesi ve açığa çıkan antijenlerin immün sistem tarafından tanınması şeklinde etki eder (214).

2.2. Hastalık Algısı

Hastalık algısı, hastalığa ilişkin duygusal ve bilişsel düşünceler olarak tanımlanır (215). Bu algı, kişilerin hastalıklarıyla ilgili davranışsal ve duygusal tepkilerini ve hastalıkla nasıl başa çıkacaklarını doğrudan etkiler. Sonuçta psikososyal zorluklar ve psikiyatrik bozukluklara neden olup, yaşam kalitesinde düşüslere yol açabilir (216).

Aynı hastalık tanısını alan kişilerin, hastalıklarına vermiş oldukları yanıtlar ve hastalık algıları da, kişilerin daha önceki yaşantıları, kişisel deneyimleri, var olan ve hastalığa dair kazandığı yeni bilgi, inanç ve değerleri doğrultusunda farklılık gösterebilmektedir (217).

Yaş, cinsiyet, kişilik özellikleri, mevcut hastalığın tipi, evresi ve seyri, hastalığa dair genetik yatkınlık, problemler karşısındaki baş etme stratejileri, kültürel değerler ve psikososyal çevre gibi etmenler hastalık algısını bireyselleştirmekte (218, 219) ve bu farklılığın da hastaları çeşitli baş etme stratejileri geliştirmeye ve yeni yollar aramaya yönlendirebileceği düşünülmektedir (217).

Yapılan çalışmalarda hastalık algısı ve hastalığın sonucu arasındaki ilişki değerlendirilip, içsel kontrol algısı yüksek olan kişilerde hastalığın seyrinin daha iyi olduğu görülmüştür (220, 221). Bu yüzden kişilerin mevcut hastalıklarıyla ilişkili duygu ve düşüncelerini anlamak, yaşam kalitelerini yükseltmek, hastalık ve tedavi süreçlerine uyumlarını kolaylaştıran davranışlar geliştirmeleri için yardımcı olmak oldukça önemlidir (222).

Psoriasis, romatoid artrit, diyabet, kronik akciğer ve kalp hastalıkları ve kanser için kullanılan hastalık algısı ölçeği (HAÖ), 1996 yılında Weinmann ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, 2002 yılında Moss-Morris ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (223, 224). Bu ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği de 2007 yılında Kocaman ve arkadaşları tarafından gösterilmiş olup, ülkemizde hastalık algısının değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (225).

2.3. Güneş Işığı ve Güneşten Korunma

Güneş, hayatımızı sürdürmemiz için gerekli olup, ışık ve sıcaklığın yanı sıra ultraviyole ışınlarının da bilinen en kuvvetli kaynağıdır. Güneş ışığına maruz kalmanın iyi ruh hali, ısınma, D vitamini sentezi ve melanin pigmenti üretimi gibi olumlu etkilerinin yanında, kontrolsüz maruziyet durumunda DNA ve hücre fonksiyonlarında bozulma, sonuç olarak deride incelme, elastikiyetin bozulması (kırısklık), kuruluk, pigmentasyon değişiklikleri, kılcal damarların belirginleşmesi, fotoyaşlanma ve deri kanseri oluşma riskinin artması gibi olumsuz etkileri de bulunmaktadır (226-229).

Stratosferik ozon tabakası UVR'nin en önemli absorbanıdır. Son yüzyılda, ozon tabasında meydana gelen ve daha da artan incelme, atmosferin koruyucu filtre etkisini azaltıp, güneş ışınlarının insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkilerini giderek artırmaktadır (227, 228). Kümülatif UVR maruziyeti, artan açık hava spor aktiviteleri, solaryum cihazlarının gereksiz kullanımı ve daha uzun yaşam süresi nedeniyle de artmaktadır (230).

Güneş ışınlarının insan sağlığı üzerine olan etkileri vücuda çarpan UVR'nin türüne ve miktarına bağlı olup, mevsim, çevre kirliliği, ışınların geliş açısı, bulunulan yerin dünya üzerindeki konumu ve ekvatora olan uzaklığı gibi faktörler de deriye ulaşan solar radyasyonu etkilemektedir (227). Birçok doğal savunma mekanizmasına

sahip olsa da, akut ve kronik UVR maruziyetine karşı derinin esas savunması melanin pigmenti artışıdır. Bununla birlikte UVR ve sigara gibi serbest oksijen radikalleri oluşturan ajanlar doğal savunma mekanizmalarını yenip, deride bir takım istenmeyen etkiler oluşturabilirler.

Ultraviyole İndeksi (UV-İ)

UV-İndeksi, güneşin en yoğun olduğu zaman aralığında yeryüzüne ulaşan ve deriye zarar verebilecek UVR miktarının beş kategoriye sınıflandırmasıdır (**Tablo 9**). UV İndeksi ölçeği, UVR maruziyetinin olumsuz etkilerinden kaçınmak için UV İndeksinin nasıl kullanılacağını açıklar. Kontrolsüz UVR maruziyetinin zararlarından korunmak adına, kaçınma davranışı geliştirebilmek için UV-İ bilinmesi halk sağlığı açısından önemlidir (228, 231).

Tablo 9. Ultraviyole İndeksi (228)

UV-İ Değeri	UV-İ derecesi	Alınması Gereken Önlemler
0-2	Düşük	En düşük tehlike
3-5	Orta	Korunmasız güneşe maruz kalmak orta derecede risklidir. Öğlen vakti 20 dk'nın üzerinde dışarıda kalınmamalıdır.
6-7	Yüksek	Korunmasız güneşe maruz kalındığında yüksek hasar riski. Deri ve göz hasarına karşı koruma gereklidir.
8-10	Çok yüksek	Korunmasız güneşe maruz kalındığında çok yüksek hasar riski. Korunmasız deri ve gözler hasar göreceğinden ve çabuk yanabileceğinden ekstra önlemler alınmalıdır.
11 ve üzeri	Aşırı yüksek	Korunmasız güneşe maruz kalındığında aşırı yüksek hasar riski. Tüm önlemler alınmalıdır, çünkü korunmasız durumda deri ve gözler

		birkaç dakika içinde yanabilir.
--	--	---------------------------------

UVR maruziyeti azaltılarak birçok deri kanseri önlenabilir. Güneş maruziyetinin %80'i çocukluk döneminde meydana gelir. Ancak düzenli olarak güneş koruyucu kullanan çocuklar, sonraki dönemlerde deri kanseri gelişimini %78 oranında azaltılabilirler (232). MM ve NMDK ile mücadelede, UV hasarından korunmaya dair yöntemlerin geliştirilmesi oldukça önemlidir ve bilim adamlarının onayladığı güneşten korunma yöntemleri ise şunlardır:

2.3.1. UVR Maruziyetinin Azaltılması

Yaz aylarında yeryüzüne ulaşan UVR'nin yaklaşık % 3,5'i UVB, % 96,5'i UVA'dır. Güneşin zararlı etkilerinin yaklaşık %80'inden UVB sorumludur ve gündüz saat 10:00-16:00 arasında UVB en yüksek seviyededir (233). Güneşin zararlı etkilerinden korunmada en etkili yöntem, maruziyeti olabildiğince azaltmaktır. Bunun için erişkinlerin, ama özellikle çocukların açık hava aktivitelerinin 10:00-16:00 saatleri dışında olmasına, dış ortamda gölgede oturmaya, altı aydan küçük bebeklerin şemsiye, tente veya ağaç altına alınmasına dikkat edilmelidir. UVR etkisi bulutlu ve karlı havalarda, kumlu alanlarda arttığından koruyucu önlemler açısından ekstra özen gösterilmelidir (234, 235).

'Sağlık İnanç Modeli', 'Sağlığı Geliştirme Modeli', 'Sosyal Bilişsel Teori', 'Planlanmış Davranış Modeli' ve 'Transteoretik Model' davranışları değiştirmeyi amaçlayan kuramsal modellerdir. Transteoretik Model (TTM), davranış değişiminin yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda bir süreç olduğunu savunur. Bu nedenle, kişinin içinde bulunduğu değişim aşamasına uygun girişimlerin kullanılması, değişimi de kolaylaştıracaktır. Bu modelde, değişimin aşamaları, süreci ve düzeyleri olmak üzere üç ana bileşen vardır (236). Karar Alma Ölçeği (KAÖ), bireylerin davranış değişikliğinin ne kadar faydalı veya zararlı olduğunu, karar alma-sürdürme durumlarını ve motivasyonlarını belirler. Aygun ve ark. güneşten korunma davranışını geliştirmek için Türkçeye çevrilen bu ölçeğin doğruluğunu ve güvenilirliğini göstermiştir (237).

2.3.2. Giysilerle Korunma

Yaz aylarında, özellikle çok fazla güneş olduğunda, mümkün olan en fazla vücut alanını giysilerle kapatmak önemlidir. UVR'ye karşı en korumalı giysiler, güneşe veya diğer ışık kaynaklarına tutulduğunda görünen ışığı en az iletenlerdir (238). Giysiler için ultraviyole koruma faktörü (UPF), kumaşın deriyi güneş ışınlarından (UVR) koruma oranı olarak bilinir ve güneş koruma faktörünün (SPF) de bir analogudur (239). Son yıllarda özellikle sörf yelekleri, plaj ve çocuk kıyafetlerinde UV koruyucu özelliği aranıp, üretimde koruyucu faktörü belirten etiketler kullanılmaktadır (240). Giysilerin UPF değeri, lifin içeriği, dokuma sıklığı, kumaş rengi, son işlemler ve katkı maddelerinin varlığından etkilenir. Kalın, koyu renkli ve sık dokumalı giysilerin UPF değeri daha yüksektir (241).

Yazlık giysiler yakalıklı, havalanmaya müsait ve olabildiğince hafif olmalıdır. Terleme sırasında etkisini kaybetmemelidir. Şapkalar da malzemenin cinsine, dokumanın sıklığına ve çapına bağlı olarak, baş ve boyun bölgesinin güneşten korunmasında farklı oranlarda etkilidir. Geniş kenarlı şapkalar (>7,5 cm) burun için SPF 7, yanak için SPF 3, boyun için SPF 5 koruma sağlarken; orta kenarlı şapkalar (2,5-7,5 cm) yanak ve boyun için SPF 2, burun için SPF 3 koruması sağlayıp, çene için hiçbir koruma sağlamazlar (239, 242).

2.3.3. Gözlerin Korunması

Amerika Birleşik Devletleri'nde güneş gözlüğü kullanmanın gözleri korumak için gerekli olup olmadığı tartışılırken, Avrupa ve Avustralya'da bunun gerekli olduğu savunulmuştur. Ayrıca, genel olarak UVA için %1 ve UVB için %5 geçirgenlik önerilmektedir (243).

Güneş gözlüğünün koruyuculuğu boyut ve şekline bağlıdır. Koyu renkli, gözleri saran tasarımda veya yan panelli bir gözlük, UVA ve görünür ışık gibi daha uzun dalga boylarını bloke ederek gözleri korur. UVA'nın temiz gözlük camından geçebilme durumu nedeniyle nikel, krom, çinko vb. metalleri içeren plastik film tabakalar eklenip UVA'ya karşı da koruma sağlanır (242).

2.3.4. Güneş Koruyucularla Korunma

Güneş koruyucular krem, losyon, jel veya sprey şeklinde olan organik veya inorganik maddelerdir. Güneş ışınlarının deriden absorbe edilmesini, yansımısını veya dağıtılmasını sağlarlar (244).

İdeal bir güneş koruyucunun özellikleri:

- Kokusuz, renksiz ve amacına uygun şekilde tüm dalga boylarını (UV-A ve UV-B) önleyecek yüksek bir SPF'ye sahip olmalı,
- Derinin pH'sı, vücut ısısı ve UVR etkisiyle yapısı bozulmamalı,
- Terlemeye, sürtünmeye ve suya dayanıklı olmalı,
- Kullanıcılar tarafından tolere edilebilir olmalı ve sık uygulama gerektirmemeli ve
- Toksik, iritan veya alerjik olmayıp, kozmetik olarak kabul edilebilir olmalıdır (245).

Güneş koruyucular üç kategoriye ayrılır: Fiziksel, kimyasal ve kombine filtreler (244):

2.3.4.1. Fiziksel (İnorganik) Filtreler:

UVA, UVB, görünür ışık ve kızılötesi ışınları yansıtan, dağıtan ve absorbe eden çeşitli büyüklükteki partiküllerden oluşan filtrelerdir. Isı etkisiyle erimeleri nedeniyle, suya dirençli olsalar bile 2 saatten uzun süreli güneş banyolarında etkin koruma sağlayamazlar (246, 247).

Çinko oksit (ZnO) ve titanyum dioksit (TiO₂), günümüzde kullanılan iki majör fiziksel (inorganik) filtredir ve güneş koruyucularının içinde non-mikronize veya mikronize partiküllü olarak 2 farklı şekilde bulunabilirler (247).

200-500 nm çapında mikropartiküllerden oluşan non-mikronize formları, UVR'yi yansıtarak ve dağıtarak etki ederler. Fotostabil olup, irritasyon ve sensitizasyona neden olmazlar ve sistemik emilim de söz konusu değildir. Etkin olabilmeleri için kalın bir tabaka şeklinde uygulanmalıdır. Ancak görünür ışığı yansıtmaları ve bu kalın uygulama nedeniyle deride opak ve beyaz bir görünüme neden olurlar. Bu da kozmetik sorun yaratır. Mikronize olmayan çinko oksitin, titanyum dioksite oranla UVA koruması daha güçlüyken, UVB koruması daha zayıftır (248).

Nanopartiküller olarak da bilinen mikronize partiküllerin çapları 10 ile 50 nanometreye kadar küçülmüştür ve UVR'yi yansıtarak ve/veya absorbe ederek etki ederler. Partikül çaplarının küçülmesiyle absorpsiyon daha kısa dalga boylarına kayar ve bu da UVA korumasının azalmasına neden olur (248, 249). Ek olarak bu nanopartiküllerin deriden emilip sistemik dolaşıma geçebileceği düşünülmektedir (250, 251). Görünür ışığı yansıtmadıkları için beyaz görünüme neden olmazlar, bu yüzden kozmetik olarak daha kabul edilebilirdirler (248, 249). Mikronize partiküllerin fotostabilite sorununa yönelik olarak Brezilya balmumu, dimetikon ve silika ile kaplı formları üretilmiştir. En son olarak Brezilya balmumuyla kaplı üretilen formları fotostabilite yanında viskozite ve UVA/B ışınlarına karşı koruyucuklarını da artırmıştır (248, 249, 252).

2.3.4.2. Kimyasal (Organik) Filtreler:

290-320 nm dalga boyundaki UV ışınlarının %95 ve daha fazlasını absorbe edebilen, bir veya daha fazla kimyasal madde içeren filtrelerdir. Alkol, propilen glikol, losyon, krem veya pomad şeklindeki nemlendirici bir baz içerisinde, UVB'yi absorbe eden 20'den fazla kimyasal madde içerirler. Renksiz olmaları nedeniyle kozmetik kabul edilebilirlikleri yüksektir (253).

Etkinliklerini artırmak için, geniş spektrumlu, hem UVA hem de UVB koruyucularını içeren kombine ürünlerin tercih edilmesi önerilmekle birlikte, temelde UVA ve UVB absorbe edenler olarak iki kategoride değerlendirilirler. Para-amino benzoik asit (PABA), salisilatlar, sinamatlar ve benzimidazoller başlıca UVB koruyuculardır. Benzofenonlar, metinil antranilat ve kafur bileşikleri ise UVA koruyucularıdır (254).

PABA, en potent UVB filtresi olmasına rağmen, günümüzde UV filtresi olarak tercih edilmemektedir. Sıklıkla alerjik ve fotoalerjik kontakt dermatit yan etkilerine neden olup, in-vitro ortamda da potent bir karsinojendir (248, 249).

Oktisalat, homosalat ve trolamin salisilat en zayıf UVB filtreleridir. Sadece çok yüksek konsantrasyonlarda koruyucu etkileri söz konusudur. Fotostabil olduklarından oldukça güvenlidirler ve duyarlılık oluşturmazlar. Diğer UV filtrelerinin UVB korumasını ve fotostabilitesini artırır (248, 249, 255).

Sinamat türevi UVB filtreleri ise oktinoksat ve sinoksattır. Oktinoksat iritasyon ve fotokontakt dermatite neden olmayıp, en sık kullanılan UVB filtresidir. Suya dayanıklı değildir, tekrarlayan uygulamalar gerektirir (252).

Benzofenonlar (oksibenzon, sulibenzon ve dioksibenzon) oldukça fotolabildirler ancak hem UVA hem de UVB'ye karşı koruma sağlarlar. Güneş koruyucularının içerisinde en yaygın kullanılan ve fotoalerjik kontakt dermatite de en sık neden olan benzofenon oksibenzondur (248, 255, 256).

Metinil antranilat temel olarak UVA2'den koruyan, zayıf etkili bir UVA filtresidir (248). Avobenzon ise Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk organik UVA1 filtresidir. Çok etkili olmasına rağmen oldukça fotolabildir. UVR maruziyetinden bir saat sonra koruyuculuğunu %50-60 oranında azalması beklenir. Diğer filtrelerin de fotostabilitesini azaltır. Avobenzonun fotostabilitesi, oktokrilen ve tinasorb S ile kombinasyon şeklinde artırılır (257).

2006 yılında FDA tarafından onaylanan Ekamsul, bir kafur çeşididir ve en yeni geniş spektrumlu UV filtresidir. UVR'ye bağlı oluşan pirimidin dimerlerini, p53 birikimini, Langerhans hücre yoğunluğunu azaltarak fotodermatozları önlemektedir (258).

2.3.4.3. *Kombine Filtreler:*

Yeryüzüne ulaşabilen tüm UVR'ye karşı uygun koruma sağlanması adına, bazen tek bir UV filtresi yetersiz kalmakta ve yeni nesil ürünlerde birçok organik ve inorganik UV filtresi birlikte kullanılmaktadır (259). Örneğin; benzofenonlar ve avobenzon oldukça fotolabildir ve oktokrilen, salisilatlar, kafur, mikronize çinko oksit veya titanyum dioksit gibi ürünlerle karıştırıldığında fotostabiliteyi artırır (260). Mikronize çinko oksit de UVA1 dahil, geniş bir UVA spektrumuna karşı koruyucudur. Fotostabil olup diğer organik güneş koruyucularla kombine edilebilir (261).

Güneş koruyucu maddeler son zamanlarda kozmetik ürünlere de ilave edilmiştir. Yüksek düzeyde koruma özelliğine sahip dudak koruyucular, nemlendiriciler ve fondötenler üretilmektedir. Giderek artan sıklıkta kullanımı olan bu ürünlerin güvenilirlikleri ise içerdikleri sentetik kimyasallar nedeniyle hâlâ tartışmalıdır (259).

2.3.4.4. Güneş Koruyucuların Etkinliğinin Belirlenmesi:

UVR'den korunmuş derideki minimal eritem dozunun (MED) korunmamış derideki minimal eritem dozuna (MED) oranı, güneş koruma faktörü (SPF) olarak bilinir ve UVB radyasyondan koruyuculuğun bir göstergesidir (262, 263). SPF 15 olan bir ürünün UVB radyasyondan koruyuculuğu % 93 iken, SPF 30 olduğunda bu oran % 97'ye çıkmaktadır (263). Yapılan çalışmalarda SPF 30 ve üzeri olan ürünlerin daha güçlü koruma sağladığı saptansa da, kişi immunsupresif değilse ve/veya fotodermatoz tanısı yoksa gerekli olmadığı belirtilmiştir. Koruyuculuğu yüksek ürünlerin kullanımı son zamanlarda artmış olsa da, deri fototipine ve güneş maruziyetine göre en az SPF 15 olan ürünlerin koruyuculuğunun yeterli olduğu vurgulanmıştır (263, 264).

UVA koruma faktörü (UVA-PF), hızlı pigment koyulaşması (IPD) ve kalıcı pigment koyulaşması (PPD) UVA radyasyondan koruyuculuğun göstergeleridir (262, 265). UVA-PF, güneş koruyucu uygulanmış derideki minimal pigment dozunun (MPD), güneş koruyucu uygulanmamış derideki MPD'ye oranı olarak tanımlanır (255).

2.3.4.5. İmmun Koruma Faktörü:

Yapılan araştırmalar, sadece UVB filtresi içeren güneş koruyucuların bağışıklık sistemini korumadığını; ancak hem UVA hem de UVB filtresi içeren geniş spektrumlu güneş koruyucuların ise UVR'den kaynaklı immunsupresyonu tamamen engellediğini göstermiştir (266).

2.3.4.6. Güneş Koruyucuların Etkinliğini Belirleyen Faktörler:

Güneş koruyucu kullanımına ilişkin en sık yapılan hata, günde bir kez ve çok az miktarda uygulama, gereklilik halinde de yenilememedir (253). Özellikle fiziksel güneş koruyucular sürüldükleri yerde beyaz bir görünüme neden oldukları için kozmetik açıdan tercih edilmez ve yeterince uygulanmazlar (226). Oysa bir yetişkinin tüm vücuduna yeterli miktarda (2 mg/cm^2) güneş koruyucu kullanması için gereken koruyucu miktarı 30 ml'dir (254). Etkin koruma için güneş koruyucu ürünler, güneş altına çıkmadan 15-30 dakika önce, hiçbir boşluk bırakmadan, düzenli ve bol miktarda uygulanmalıdır. Güneş altında durulacaksa her 2-3 saatte bir; denize girme, yıkanma

gibi durumlarda ise beklemeksizin tekrar uygulanmalıdır (242, 253). Suyla, terlemeye dayanıklı olduğu belirtilen ürünlerde bile yıkama, duş, terleme ve yüzme sonrasında ürün tekrarlanmalıdır (226).

2.3.4.7. Güneş Koruyucuların D Vitamini Sentezine Etkileri:

Güneş ışığının insan vücudu için en önemli olumlu etkisi D vitamini sentezinde oynadığı roldür. Güneş koruyucu kremler de dahil olmak üzere, çeşitli koruma yöntemlerinin D vitamini eksikliğine neden olabileceği öne sürölse de (267), günümüzde yapılan çoğı araştırma, uzun süreli güneş koruyucu kullanmanın D vitamini düzeyi ve fonksiyonu üzerinde çok az veya hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (255).

2.3.4.8. Güneş Koruyucuların Güvenilirlikleri:

Güneş koruyucu ürünlere bağı akut toksik etkiler iritan ve/veya alerjik kontakt dermatit, fototoksik ve/veya fotoalerjik dermatit ve deride boyanma şeklinde sayılabilir. Kullanım yaygınlığı düşünüldüğünde bu yan etkiler nispeten az oranda görölmektedir (246, 268). İçeriğindeki koruyucu, koku ve renk verici maddeler, özellikle de ekzemaya yatkınlığı olan, atopik kişilerde tüm bu reaksiyonlara neden olabilir (242, 264, 269). En sık göz çevresinde görölen iritan kontakt dermatit, eritem olmaksızın geçici yanma ve batma hissi ile karakterize edilir (269, 270).

Güneş koruyucu ürünlerin kronik toksik etkilerinden bazıları fotogenotoksisite ve fotokarsinojenitedir. Yalnızca in-vitro ortamda görölen bu mutajenik ve karsinojenik etkilerin, insan vücudundaki potansiyeliyle ilgili bilgi sınırlıdır (268, 271, 272).

Güneş koruyucuların deriden emilip sistemik dolaşıma geçmesi, dağılması ve metabolizmasıyla ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır (268, 273). Teorik olarak deriden emilim, güneş koruyucu ürünün etkinliğinin azalmasına, sistemik toksisite bulgularına ve hormonal aktivite artışına neden olabilmekle birlikte (268, 274), özellikle benzofenon-3'ün geniş alanlara yayıldığı ve uzun süre kullanım sırasında sistemik olarak emildiğı bildirilmiştir (268, 273, 275).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda kutanöz melanom tanısıyla takip edilen hastalarda demografik ve klinik özelliklerin hastalık algısına ve güneşten korunma davranışlarına etkisinin, kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı kesitsel gözlemsel-tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu'nun 30.06.2021 tarihli, 2021/20-07 karar nolu etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Olgu Seçimi

1 Temmuz 2021 ile 30 Temmuz 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzerinde kutanöz melanom tanısı almış 35 hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden melanom hastaları ile benzer özelliklere sahip, güneşten korunma alışkanlığını değiştirebilecek melanom ve melanom dışı deri kanseri veya fotosensitif bir hastalığı bulunmayan 70 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş ve üzerinde olmak
- 2) Kutanöz melanom tanısı almış olmak (Hasta grubu için)
- 3) Çalışmaya dahil olmak için sözlü ve yazılı onam vermek
- 4) Bilişsel düzeyin yeterli olması
- 5) Türkçe dilini yeterli seviyede biliyor ve anlıyor olmak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalar (Kontrol grubu için)
- 3) Güneşten korunma alışkanlıklarını etkileyebilecek herhangi bir fotosensitif hastalığın bulunması (Kontrol grubu için)
- 4) Sözlü ve/veya yazılı onam vermeyen olgular
- 5) Çalışmanın yönergesini anlayabilecek bilişsel yetinin bulunmaması

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilere çalışma hakkında sözel olarak ayrıntılı bilgi verilip, yazılı olarak asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. (EK-1)

3.3. Veri kaynakları ve verilerin toplanması:

Sözlü ve yazılı onamların alınmasından sonra hasta ve kontrol grubunun fiziksel ve sosyodemografik verileri, öz ve soygeçmişini içeren kişisel bilgileri Olgu Rapor Formuna (EK-2) kaydedildi. Fitzpatrick sınıflandırmasına göre deri tipleri belirlendi ve 1-6 arasında skorlandı (EK-3). Her iki gruba da Güneşten Korunma Davranış Ölçeği (EK-4) doldurulduktan sonra hastalara, ek olarak Hastalık Algısı Ölçeği (EK-5) uygulandı.

3.3.1. Olgu Rapor Formu (EK-2)

Hasta ve kontrol grubunun belirlenmesinden sonra fiziksel ve sosyodemografik veriler, öz ve soygeçmiş bilgisini içeren olgu rapor formu yüz yüze görüşme tekniği ile dolduruldu. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, gelir durumu, medeni hali, yaşadığı yer, çalışma ortamı gibi sosyodemografik verileri; boy, kilo, bel çevresi, efelid (çil) varlığı, saç ve göz rengi, melanositik nevüs varlığı (sayısı ve boyutu) gibi fiziksel özellikleri; kronik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı, malignite öyküsü, melanom dışı deri kanseri öyküsü, alkol, sigara ve kahve tüketimi gibi özgeçmiş verileri; ailede malign melanom ve deri dışı malignite öyküsü gibi soygeçmiş ile ilgili verileri kaydedildi. Etiyolojide rol oynayabilecek faktörler (displastik nevüs varlığı, kseroderma pigmentosum gibi hastalıkların varlığı, fototerapi öyküsü, immunsupresyon durumu, güneş yanığı öyküsü gibi) hem hasta hem de kontrol grubunda sorgulanırken, hasta grubunda malign melanom ilk tanı yaşı, lezyon bölgesi, histopatolojik alt tipi, breslow kalınlığı, eşlik eden mutasyonlar, evre, histopatolojik olarak melanom ile sonuçlanmış nevüs sayısı ve alınan tedaviler not edildi.

Olgular MM alt tipine göre 5 alt grupta değerlendirildi. Bunlar melanoma in situ, yüzeysel yayılan malign melanom, lentigo malign melanom, akral lentiginöz malign melanom ve nodüler malign melanom olarak oluşturuldu.

Olguların MM lokalizasyonları 8 grupta incelendi. Bu lokalizasyonlar baş-boyun, ön gövde, sırt, genital bölge, üst ekstremité, alt ekstremité, el-ayak ve subungal olarak sınıflandırıldı.

MM'ye yönelik alınan tedaviler kategorisinde olgular cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve sinyal transdüksiyon inhibitörlerine yönelik ayrı ayrı sorgulandı.

3.3.2. Güneşten Korunma Davranış Ölçeği (EK-4)

Kutanöz melanom tanılı hastalarda güneş maruziyeti ve güneş yanığı öyküsüne ilişkin sorular melanom tanısı almadan önceki döneme; güneşe maruz kalma alışkanlıkları ve güneşten korunma tutumları ise melanom tanısı aldıktan sonraki döneme istinaden sorgulanmış olup; sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Aygun ve ark. tarafından Türkçeye çevrilen karar alma ölçeği (KAÖ), kişilerin güneşten korunma davranışlarını ölçmek için kullanılmıştır. Bu ölçek iki alt boyuttan oluşmaktadır: 1, 3, 5 ve 7. sorular yarar algısı alt boyutunu, 2, 4, 6 ve 8. sorular ise zarar algısı alt boyutunu ölçmektedir. Her bir alt boyut için dört soru kullanıldı ve her biri beşli Likert ölçüm tipi (önemsiz, çok az önemli, önemli, çok önemli ve son derece önemli) kullanılarak değerlendirildi. Alt boyutların her birinin toplam skorları 4 ile 20 arasındadır. Yarar algısı skorunun yüksek, zarar algısı skorunun düşük olması, hastanın güneş ışınlarından kaçınma konusunda kararlı olduğunu göstermektedir.

3.3.3. Hastalık Algısı Ölçeği (EK-5)

Hastalık algısını değerlendirmek adına Kocaman ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olan Hastalık Algısı Ölçeği (HAÖ) kullanılmıştır. Bu ölçekte üç boyut bulunmaktadır: Hastalık tipi boyutu, hastalık hakkındaki görüşleri boyutu ve hastalık nedenleri boyutu. Çalışmamız, hastalık hakkındaki görüşleri boyutu ve hastalık nedenleri boyutu kullanılarak, kişilerin hastalıklarına ilişkin algılarını, yorumlarını ve değerlendirmelerini incelemiştir. Hastalık hakkındaki görüşlerini ölçmek için 38 soru soruldu ve beşli Likert ölçüm tipi (kesinlikle böyle düşünmüyorum, böyle düşünmüyorum, kararsızım, böyle düşünüyorum ve kesinlikle böyle düşünüyorum) kullanılarak değerlendirildi. Bu boyutun yedi alt boyutu vardır ve bunlar süre (akut/kronik) (min-max:6- 30), hastalığın sonuçları (min-max:6-30), kişisel kontrol (min-max:6-30), tedavi kontrolü (min-max:5-25), hastalığı anlayabilme (min-max:5-25), süre (döngüsel) (min-max:4-20) ve duygusal temsiller (min-max:6-30) boyutu olarak isimlendirilmiştir. Süre (akut/kronik) boyutu, ölçeğin 6 maddesini (1,2,3,4,5,18) içerir ve kişinin hastalık süresiyle ilgili algılarını araştırır. Puanın yüksek olması, kişinin hastalığını kronik

olarak değerlendirdiğini gösterir. Sonuçlar boyutu, ölçeğin 6 maddesini (6,7,8,9,10,11) içerir ve kişinin hastalık şiddetinin, sosyal, fiziksel ve psikolojik işlevselliği üzerine olan etkisine ilişkin düşüncelerini araştırır. Puan arttıa, kişinin hastalığının çok ciddi sonuçları olduğuna inandığını gösterir. Kişisel kontrol boyutu, ölçeğin 6 maddesini (12,13,14,15,16,17) içerir ve kişinin hastalığının süresi, seyri ve tedavisi üzerindeki iç kontrol algısını araştırır. Yüksek puanlar, kişinin kendi başına hastalığını kontrol edebileceğine inandığını ve kontrol algısının yüksek olduğunu gösterir. Tedavi kontrolü boyutu, ölçeğin 5 maddesini (19,20,21,22,23) içerir ve kişinin hastalığına yönelik uygulanan tedavinin etkinliği hakkındaki düşüncelerini araştırır. Puanın yüksek olması, kişilerde hastalığını tedavi ile kontrol edebileceği inancını gösterir. Hastalığı anlayabilme boyutu, ölçeğin 5 maddesini (24,25,26,27,28) içerir ve kişilerin hastalıklarının ne kadar anlayıp kavrayabildiğini araştırır. Puan arttıa kişinin hastalığına anlam veremediğini gösterir. Süre (döngüsel) boyutu, ölçeğin 4 maddesini (29,30,31,32) içerir ve kişinin hastalığının döngüsel olup olmadığına yönelik düşüncelerini inceler. Puan arttıa, kişinin hastalığını döngüsel olarak değerlendirdiği ve dönem dönem tekrarladığı algısını gösterir. Duygusal temsiller boyutu ise ölçeğin son 6 maddesini (33,34,35,36,37,38) içerir ve kişinin hastalığıyla ilgili hissettiklerini araştırır. Bu bölümdeki puan yükseldikçe kişinin hastalığıyla ilgili olumsuz hisleri olduğuna dair görüş kuvvetlenmektedir.

Hastalık nedenleri boyutu ise, yine beşli Likert tipi ölçümün kullanıldığı ve hastalığın olası nedenlerini içeren 18 maddeden oluşur. Kişilerin, hastalıklarına neden olan etkenin ne olduğu konusundaki düşüncelerini araştırır. Bu boyut, stres ya da endişe, benim tutumum, aile problemleri, ařırđ çalışma, duygusal durumum ve kişilik özelliklerini içeren psikolojik atıflar boyutu (min-max:6-30); kalışsal, diyet-yemek alışkanlıkları, geçmişteki kötü tıbbi bakım, kendi davranışım, yaşlanma, alkol ve sigara içmeyi içeren risk faktörleri boyutu (min-max:7-35); mikrop veya virüs, vre kirliliği, vücut direncinin azalmasını içeren bağışıklık boyutu (min-max:3-15); şans ya da kötü talih, kaza ya da yaralanmayı içeren kaza veya şans boyutu (min-max:2-10) şeklindeki dört alt boyutu içermektedir. Bu çalışmada ayrıca, hastalardan hastalık nedenleri boyutundaki 18 maddenin yanı sıra güneş maruziyeti, ilaç kullanımı ve diğer etkenler ile olası hastalık ilişkisinin beşli Likert tipi ölçüm kullanılarak belirtilmesi

istendi. Hastalık nedenleri boyutlarındaki puanlar arttıkça ilgili nedene dair görüş kuvvetlenmektedir.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi:

Çalışma kapsamında toplanan verilerin analizi IBM SPSS 25.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin analizinde, hipotez testleri gerçekleştirilmeden önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Katılımcılara ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler için yüzde ve sayı (n) olarak, sürekli veriler için ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve ortanca olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin analizinden Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu belirlenen iki gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde Student t testi, ikiden çok gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde ise ANOVA testi kullanıldı. İkiiden çok gruplu bağımsız değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunduğu, farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için ise post-hoc testler (Bonferroni) kullanıldı. Normal dağılıma uymadığı belirlenen iki gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi, ikiden çok gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde ise Kruskal Wallis testleri kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. İkiiden çok gruplu bağımsız değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunduğu ise gruplar Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırılarak, anlamlılık düzeyi için ise Dunn testi kullanıldı. Ölçek puanları arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda kutanöz melanom tanısı alan 35 kişi hasta grubuna; melanom, melanom dışı deri kanseri veya fotosensitif bir hastalığı bulunmayan 70 kişi kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Sosyodemografik Özellikler:

Hastaların yaş ortalaması $49,14 \pm 11,52$ ve %45,7'si kadındı. Katılımcıların %25,7'sinin ilkökul, %2,9'unun ortaokul, %20,0'sinin lise, %51,4'ünün üniversite mezunu olduğu görüldü. Hastaların %25,7'si bekar, %65,7'si evli, %8,6'sı dul/boşanmış/ayrı idi. Çalışmaya katılanların %20,0'si ev hanımı, %14,3'ü kamu görevlisi, %17,1'i işçi, %2,9'u çiftçi ve %25,7'sinin emekli olduğu, %17,1'inin ise serbest işle uğraştığı tespit edildi. %2,9 oranını temsil eden bir kişi öğrenci olduğu için 'diğer' olarak değerlendirildi. Kapalı ortamda çalışanlar %22,9, açık ortamda çalışanlar %5,7 olarak görülürken, açık ve kapalı ortamda çalışanlar %71,4 idi. Katılımcıların %37,1'i şu anda aktif olarak çalışırken; kentsel bölgede yaşayanlar %85,7, kırsal bölgede yaşayanlar %14,3 olarak tespit edildi. Aylık geliri 2000 TL'nin altında olanlar %5,7 iken, 5000 TL ve üzeri olanlar %60,0 idi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması $49,29 \pm 11,92$ ve %45,7'si kadındı. Çalışmaya katılanların %22,9'unun ilkökul, %11,4'ünün ortaokul, %25,7'sinin lise, %40,0'ının üniversite mezunu olduğu görüldü. Kontrol grubunda şu anda aktif çalışanlar (%61,4 $p=0,023$) ve aylık geliri 5000 TL ve üzeri olanlar (%84,3 $p=0,012$) daha fazlaydı (Tablo 10).

Hasta grubunun %38,8'i (n=26) kontrol grubunun ise %61,2'si (n=41) İzmir'de yaşamaktaydı. Şu anda ikamet edilmekte olan diğer şehirler hasta grubunda Manisa (n=1), Muğla (n=3), Diyarbakır (n=1), Aydın (n=1), Erzincan (n=1), Uşak (n=1), Kütahya (n=1), kontrol grubunda ise İstanbul (n=4), Balıkesir (n=3), Manisa (n=14), Denizli (n=1), Muğla (n=1), Aydın (n=4), Uşak (n=1) ve Batman'dı (n=1) .

Hastaların en az altı ay boyunca ikamet ettiği bölgelerin sırasıyla Ege bölgesi %94,3, Karadeniz bölgesi %20,0, Akdeniz bölgesi %17,1, İç Anadolu bölgesi %17,1, Marmara bölgesi %28,6 ve Güneydoğu Anadolu bölgesi %8,6 olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise sırasıyla Ege bölgesi %95,7, Karadeniz bölgesi %17,1, Akdeniz bölgesi %11,4, İç Anadolu bölgesi %22,9, Marmara bölgesi %27,1, Güneydoğu

Anadolu bölgesi %5,7 olduğu ve bu dağılımlarda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Kontrol grubunda en az altı ay Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan kişiler (%24,3) hasta grubuna göre (%5,7) daha fazlaydı ($p=0,029$).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=70)	p değeri
Yaş (Yıl) $\bar{x} \pm ss$ <i>M (ekd-ebd)</i>	49,14±11,52 49,00(20 -72)	49,29±11,92 48,00(20-77)	0,953
Cinsiyet n(%)			
Erkek Kadın	19 (54,3) 16 (45,7)	38 (54,3) 32 (45,7)	0,99
Eğitim Durumu n(%)			
İlkokul Ortaokul Lise Üniversite	9 (25,7) 1 (2,9) 7 (20,0) 18 (51,4)	16 (22,9) 8 (11,4) 18 (25,7) 28 (40,0)	0,382
Medeni Durum n (%)			
Bekar Evli Dul/Boşanmış/Ayrı	9 (25,7) 23 (65,7) 3 (8,6)	14 (20,0) 39 (55,7) 17 (24,3)	0,164
Meslek n(%)			
Ev hanımı Kamu Görevlisi İşçi Çiftçi Emekli Serbest Diğer	7 (20,0) 5 (14,3) 6 (17,1) 1 (2,9) 9 (25,7) 6 (17,1) 1 (2,9)	7 (10,0) 19 (27,1) 16 (22,9) 3 (4,3) 12 (17,1) 11 (15,7) 2 (2,9)	0,352
Çalışma Ortamı n(%)			
Açık Kapalı Açık + Kapalı	2 (5,7) 8 (22,9) 25 (71,4)	10 (14,3) 24 (34,3) 36 (51,4)	0,132
Şu anda çalışıyor mu? n(%)			
Hayır Evet	22 (62,9) 13 (37,1)	27 (38,6) 43 (61,4)	0,023*
Maddi Durum n(%)			
<2000 TL 20000-50000 TL >5000 TL	2 (5,7) 12 (34,3) 21 (60,0)	3 (4,3) 8 (11,4) 59 (84,3)	0,012*
Yaşadığı Bölge			
Kentsel Kırsal	30 (85,7) 5 (14,3)	65 (92,9) 5 (7,1)	0,295
Fisher-exact test			

Fiziksel Özellikler:

Hastaların %45,7'sinde efelid bulunmaktaydı. Göz rengi kahverengi/siyah olanlar %37,1 iken, yeşil/mavi/ela olanlar %62,9 idi. Saç rengi kızıl/sarı/açık kahverengi olan kişiler %51,4, koyu kahverengi/siyah olanlar ise %48,6 idi. Hastaların BKİ ortalaması $26,60 \pm 4,08$ ve bel/boy oranı ortalaması $0,54 \pm 0,081$ olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda, fiziksel özellikler tablosunda bulunan değişkenlerin dağılımları arasında göz rengi ve saç rengi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=70)	p değeri
Efelid n(%)			
Yok	19 (54,3)	50 (71,4)	0,126
Var	16 (45,7)	20 (28,6)	
Göz Rengi n(%)			
Yeşil/Mavi/Ela	22 (%62,9)	27 (38,6)	0,023*
Kahverengi/Siyah	13 (%37,1)	43 (61,4)	
Saç Rengi n (%)			
Kızıl /Sarı/Açık	18 (51,4)	10 (14,3)	0,001*
Kahverengi	17 (48,6)	60 (85,7)	
Koyu Kahverengi /Siyah			
Fitzpatrick Sınıflaması n(%)			
Tip1	3 (8,6)	1 (1,4)	0,290
Tip2	10 (28,6)	15 (21,4)	
Tip3	12 (34,3)	29 (41,4)	
Tip4	10 (28,6)	23 (32,9)	
Tip5	0 (0)	2 (2,9)	
Tip6	0 (0)	0 (0)	
Beden Kitle Endeksi(BKİ)			0,708
$\bar{x} \pm ss$	$26,60 \pm 4,08$	$26,43 \pm 4,17$	
M (ekd-ebd)	25,70(17,90 - 37,50)	25,70(18,30-34,70)	
Bel Boy Oranı			0,845
$\bar{x} \pm ss$	$0,54 \pm 0,081$	$0,54 \pm 0,07$	
M (ekd-ebd)	0,53(0,39 -0,72)	0,53(0,40 -0,72)	
Fisher exact test			
Bağımsız örneklem t testi			

Özgeçmiş/Soygeçmiş Bulguları:

Hastaların %48,6'sında konjenital melanositik nevüs öyküsü bulunmaktadı. Hasta grubunda konjenital melanositik nevüs boyutu ortalamasının ($1,29 \pm 0,470$) kontrol grubundan ($1,06 \pm 0,242$) fazla olduğu görüldü (**p=0,024**). Edinsel melanositik nevüs sayısı 0-10 arasında olanlar %11,4, 11-24 arasında olanlar %37,1, 25 ve üzeri olanlar %51,4 olarak tespit edildi (**p=0,001**). Herhangi bir kronik hastalığı olanlar %42,9 idi. En sık belirtilen kronik hastalık %31,4 ile hipertansiyon olmakla birlikte, diyabetes mellitus %8,6, koroner arter hastalığı %8,6, tiroid hastalığı %8,6, romatizmal hastalık %5,7 idi. Kseroderma pigmentosum ve vitiligo gibi deri hastalığı olanlar %5,7 iken, displastik nevüs varlığı olan kişiler %45,7 idi (**p=0,001**). 14 hasta (%40,0) herhangi bir ilaç kullanmazken, 21 hasta (%60,0) ise diğer sağlık sorunları nedeniyle ilaç kullanıyordu. Sigara kullananlar %17,1, alkol kullananlar %40,0 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda sigara kullananların sayısı daha fazlaydı (**p=0,033**). Sigara kullananlar için ortalama paket/yıl hasta grubunda $31,67 \pm 15,05$ iken, kontrol grubunda $20,93 \pm 12,45$ olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (**Tablo 12**). Kahve tüketimi hasta grubunda %54,3 ve kontrol grubunda %67,1 olup, kahve tüketim miktarlarının hasta grubunda $1,68 \pm 0,749$, kontrol grubunda ise $1,34 \pm 0,731$ olduğu tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hasta grubunda güneş yanığı öyküsü %77,1 kontrol grubunda ise %62,9 olarak tespit edildi. On üç yaş altında güneş yanığı oluşma durumu hasta grubunda %33,3 iken, kontrol grubunda %22,7 idi. Çalışmaya katılanlardan sadece kontrol grubundaki iki kişi darband UVB fototerapisi almıştı. Bunlardan birinin seans sayısı 0-49 arasıyken, diğerinin 50-99 arasıydı. Hastaların %8,6'sı, kontrol grubununda %11,4'ü immunsuprese idi. Hastalarda melanom dışı deri kanseri sadece bir kişide mevcuttu, deri dışındaki malignite öyküsü ise %5,7 idi ve tamamı solid organ tümörüydü (**Tablo 12**).

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş Bulguları

Değişkenler	Hasta Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=70)	p değeri
<i>Konjenital Melanositik Nevüs n(%)</i>			
Yok	18 (51,4)	37 (52,9)	0,99
Var	17 (48,6)	33 (47,1)	

Konjenital Melanositik Nevüs Boyutu			
$\bar{x} \pm ss$	1,29±0,470	1,06±0,242	0,024*
M (ekd-ebd)	1,00(1-2)	1,00(1-2)	
Edinsel Melanositik Nevüs Sayısı n(%)			
0-10	4 (11,4)	34 (48,6)	0,001*
11-24	13 (37,1)	28 (40,0)	
≥25	18 (51,4)	8 (11,4)	
Kronik Hastalık n(%)			
Yok	20 (%57,1)	37 (52,9)	0,836
Var	15 (%42,9)	33 (47,1)	
Hipertansiyon n(%)			
Yok	24 (%68,6)	49 (70,0)	0,99
Var	11 (31,4)	21 (30,0)	
Diyabet n(%)			
Yok	32 (91,4)	56 (80,0)	0,167
Var	3 (8,6)	14 (20,0)	
Koroner Arter Hastalığı n(%)			
Yok	32 (91,4)	61 (87,1)	0,747
Var	3 (8,6)	9 (12,9)	
Tiroid Hastalığı n(%)			
Yok	32 (91,4)	61 (87,1)	0,747
Var	3 (8,6)	9 (12,9)	
Romatizmal Hastalık n(%)			
Yok	33 (94,39)	65 (92,9)	0,99
Var	2 (5,7)	5 (7,1)	
İlaç Kullanımı n(%)			
Yok	14 (40,0)	34 (48,6)	0,533
Var	21 (60,0)	36 (51,4)	
Sigara Kullanımı n(%)			
Yok	16 (45,79)	21 (30,0)	0,033*
Var	6 (17,1)	30 (42,9)	
Bırakmış	13 (37,1)	19 (27,1)	
Alkol Kullanımı n(%)			
Yok	21(60,0)	35 (50,0)	0,408
Var	14 (40,0)	35 (50,0)	
Deri Hastalığı n(%)			
Yok	33 (94,3)	68 (97,1)	0,599
Var	2 (5,7)	2 (2,9)	
Displastik Nevüs n(%)			
Yok	19 (54,3)	70 (100)	0,001*
Var	16 (45,7)	0 (0)	
Fototerapi Öyküsü n(%)			
Yok	35(100)	68(97,1)	
Var	0(0)	2(2,9)	
İmmunsupresyon durumu n(%)			

Yok	32(91,4)	62(88,6)	0,748
Var	3(8,6)	8 (11,4)	
Melanom Dışı Deri CA n(%)			
Yok	34 (97,1)	70 (100,0)	
Var	1 (2,9)	0 (0)	
Deri Dışı Malignite n(%)			
Yok	33 (94,3)	64 (91,4)	0,716
Var	2 (5,7)	6 (8,6)	
Malignite Grubu n(%)			
Solid organ	2 (100)	5 (83,3)	
Hematoloji	0 (0)	1 (16,7)	
Güneş Yanığı n(%)			
Yok	8 (22,9)	26 (37,1)	0,185
Var	27 (77,1)	44 (62,9)	
Güneş Yanığı Tipi			
Büllü	12 (44,4)	17 (38,6)	0,804
Bülsüz Eritem	15 (55,6)	27 (61,4)	
Güneş Yanığı Yaşı n(%)			
<13	9 (33,3)	10 (22,7)	
13-17	10 (37,0)	16 (36,4)	0,559
≥ 18	8(29,6)	18 (40,9)	

Hasta grubunda malign melanom aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı (**p=0,015**) ancak, akrabalık derecesi düzeyinde bakıldığında melanom varlığına ilişkin iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 13**). Hasta ve kontrol grubunda, ailede deri dışı kanser öyküsü, detaylı olarak da hematolojik ve solid kanser öyküsü oranları benzerdi.

Hasta grubunda birinci derece aile bireylerinde akciğer kanseri bir kişide, kolon kanseri üç kişide, serviks kanseri iki kişide, pankreas kanseri bir kişide, meme kanseri bir kişide, lösemi bir kişide, larinks kanseri bir kişide, mide kanseri bir kişide, prostat kanseri iki kişide görüldü. İkinci ve üçüncü dereceden aile bireylerinde ise akciğer kanseri sekiz kişide, tiroid kanseri iki kişide, mesane kanseri bir kişide, kolon kanseri üç kişide, serviks kanseri iki kişide, meme kanseri dört kişide, lösemi bir kişide, larinks kanseri bir kişide, mide kanseri iki kişide, prostat kanseri iki kişide görüldü.

Kontrol grubunda birinci derece aile bireyinde akciğer kanseri altı kişide, kolon kanseri iki kişide, serviks kanseri bir kişide, pankreas kanseri üç kişide, meme kanseri iki kişide, lösemi üç kişide, tonsil kanseri bir kişide, endometrium kanseri bir kişide, larinks kanseri bir kişide, mide kanseri bir kişide, prostat kanseri iki kişide görüldü. İkinci ve üçüncü dereceden aile bireylerinde ise akciğer kanseri on iki kişide, tiroid

kanseri iki kişide, mesane kanseri iki kişide, kolon kanseri dört kişide, serviks kanseri iki kişide, pankreas kanseri bir kişide, meme kanseri sekiz kişide, lösemi üç kişide, endometrium kanseri üç kişide, larinks kanseri bir kişide, mide kanseri beş kişide, prostat kanseri üç kişide görüldü.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Soygeçmiş Bulguları

Değişkenler	Hasta Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=70)	p değeri
<i>Malign Melanom Aile Öyküsü n(%)</i>			
Yok	28 (80,0)	67 (95,7)	0,015*
Var	7 (20,0)	3 (4,3)	
<i>Birinci Derece Akrabada Malign Melanom n(%)</i>			
Yok	32 (91,4)	70 (100)	0,062
Var	3 (8,6)	0(0)	
<i>İkinci Derece Akrabada Malign Melanom n(%)</i>			
Yok	31 (88,6)	69 (98,6)	0,075
Var	4 (11,4)	1(1,4)	
<i>Üçüncü Derece Akrabada Malign Melanom n(%)</i>			
Yok	34 (97,1)	68 (97,1)	
Var	1 (2,9)	2 (2,9)	
<i>Ailede Deri Dışı CA öyküsü n(%)</i>			
Yok	13(37,1)	24 (34,3)	0,830
Var	22 (62,9)	46 (65,7)	
<i>Ailede Hematolojik CA öyküsü n(%)</i>			
Yok	33 (94,3)	64 (91,4)	0,716
Var	2 (5,7)	6 (5,7)	
<i>Ailede Solid Organ CA öyküsü n(%)</i>			
Yok	14 (40,0)	26 (37,1)	0,833
Var	21 (60,0)	44 (62,9)	

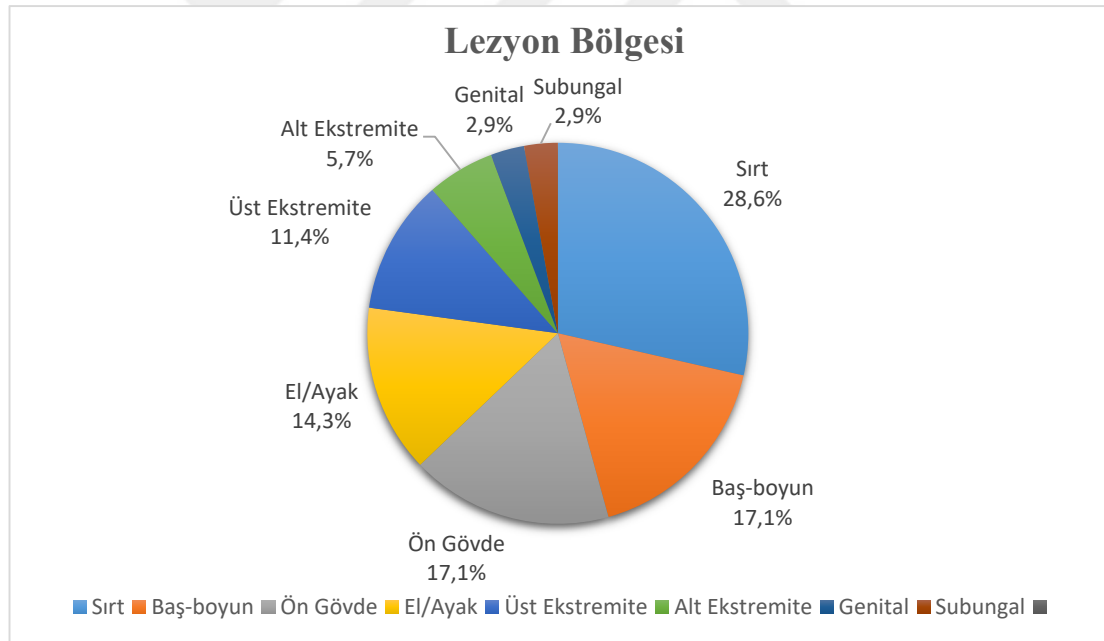
Klinik Özellikler:

Çalışmaya katılanlarda malign melanom ilk tanı yaşı ortalaması 44,14±12,61 median 45,00 min 19 max 66 idi. Malign melanomun en sık görüldüğü bölge sırt %28,6 (n=10) olmakla birlikte, baş-boyun %17,1 (n=6), ön gövde %17,1 (n=6), el-ayak %14,3 (n=5), üst ekstremité %11,4 (n=4), alt ekstremité %5,7 (n=2), genital %2,9 (n=1), subungal %2,9 (n=1) yerleşimler görüldü (**Şekil 3**). Histopatolojik olarak malign melanom ile sonuçlanmış nevüs sayısı ortalama 1,11± 0,404 median 1,00 min 1 max 3 idi. Histolojik alt tiplerden en sık % 65,7 (n=23) yüzeysel yayılan malign

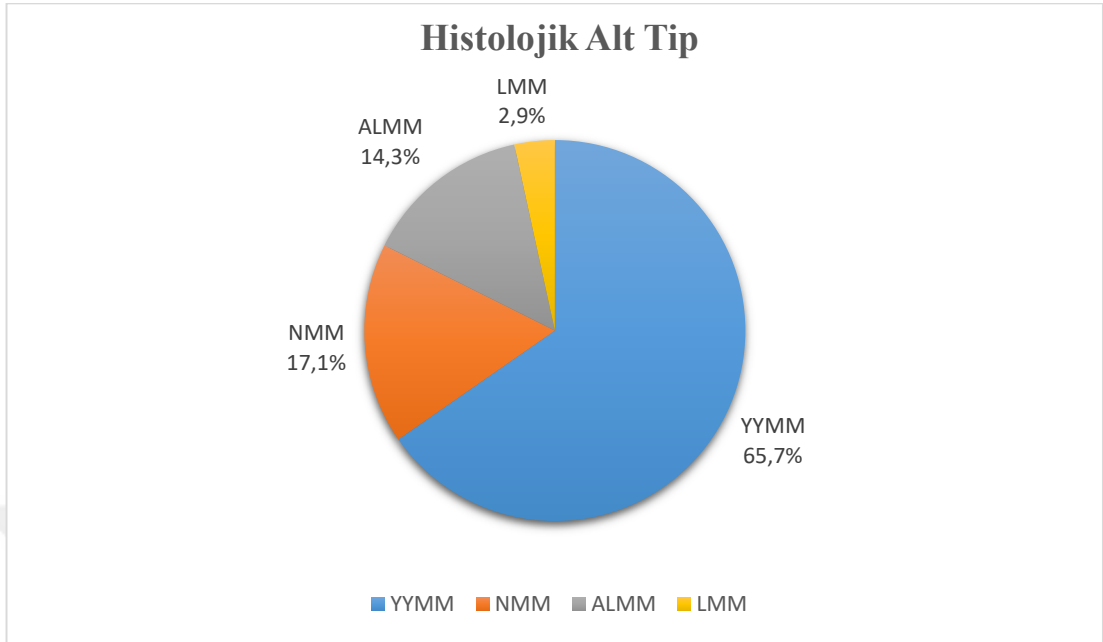
melanom görülürken, nodüler malign melanom %17,1 (n=6), akral lentiginöz malign melanom %14,3 (n=5), lentigo malign melanom %2,9 (n=1) olarak tespit edildi (**Şekil 4**). Hastalarda eşlik eden mutasyon sadece BRAF olmakla birlikte %25,7'sinde (n=9) pozitif. Breslow kalınlığı ortalama $2,39 \pm 2,41$ median 1,75 min 0,18 max 11,00 idi.

Evre 1a hastalar %28,6 (n=10), evre 1b %17,1 (n=6), evre 2a %5,7 (n=2), evre 2b %2,9 (n=1), evre 2c %2,9 (n=1), evre 3a %11,4 (n=4), evre 3b %11,4 (n=4), evre 3c %5,7 (n=2) ve evre 4 hastalar %14,4 (n=5) olarak tespit edildi (**Şekil 5**). Hastaların tamamı malign melanom tedavisi almıştı. Hastaların tamamına cerrahi tedavi uygulanmış olup, ek olarak diğer tedavilerin uygulanma oranları sırasıyla RT %8,6 (n=3), KT %14,3 (n=5), immünoterapi %25,7 (n=9) ve sinyal transdüksiyon inhibitörleri %22,9 (n=8) olarak görüldü (**Şekil 6**).

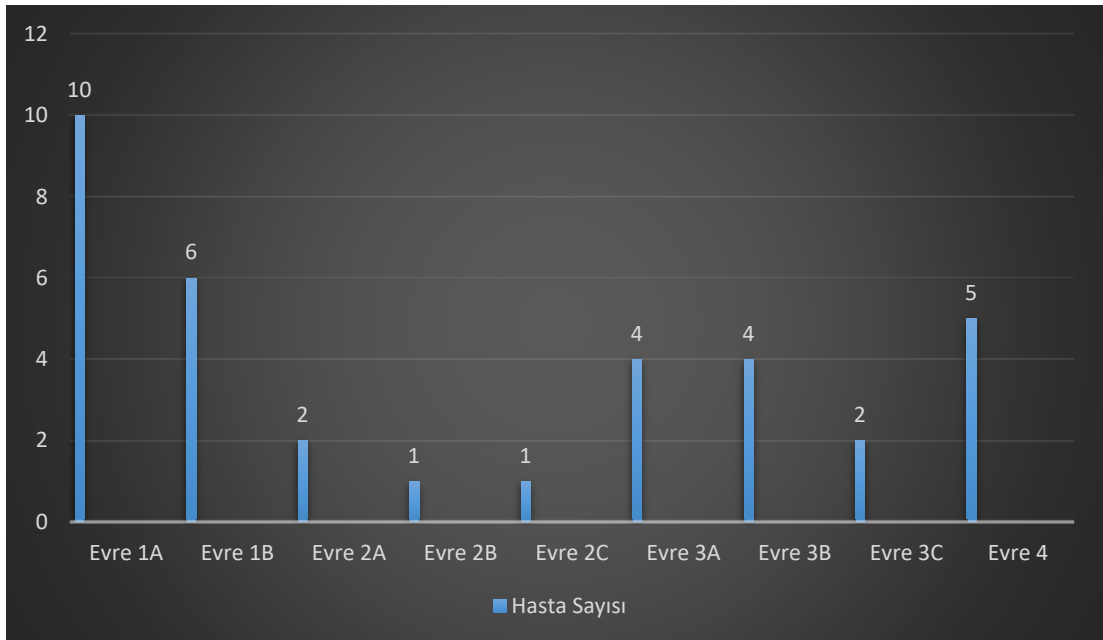
Şekil 3. Malign Melanom İlk Tanı Lezyon Bölgelerinin Dağılımı



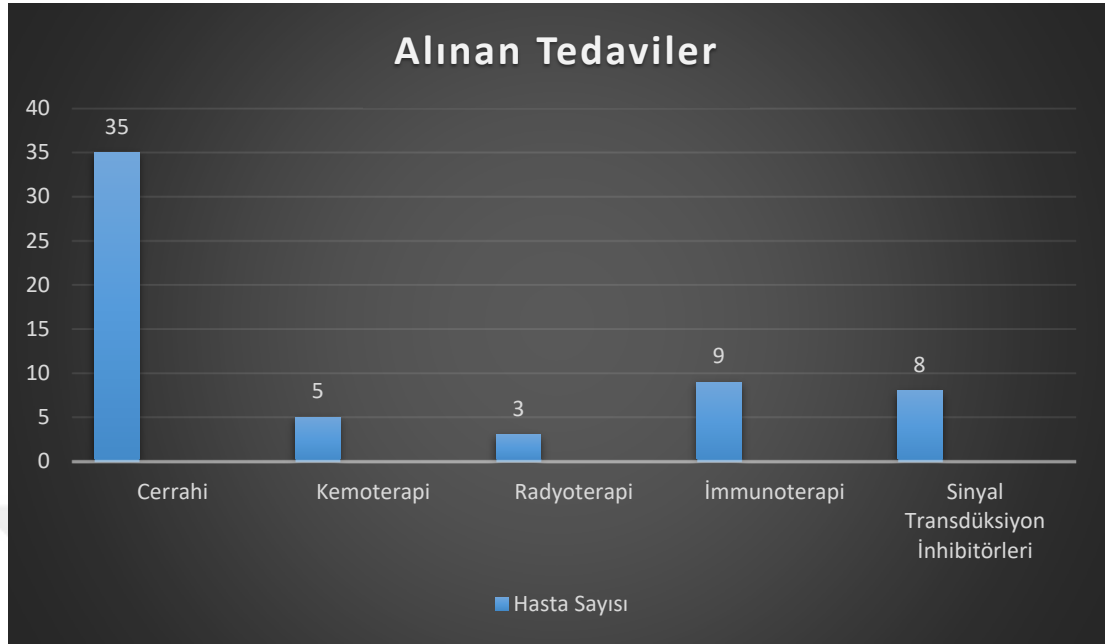
Şekil 4. Malign Melanom İlk Tanı Histopatolojik Alt Tiplerinin Dağılımı



Şekil 5. Malign Melanom Hastalarının Evrelere Göre Dağılımı



Şekil 6. Malign Melanom Hastalarının Aldığı Tedavilerin Dağılımı



Kutanöz melanom tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun güneşe maruziyet öyküsü, güneş yanığı öyküsü, güneşe maruz kalma alışkanlıkları ve güneşten korunma tutumları değerlendirildiğinde:

Çalışmaya katılan hastaların güneşe maruziyetleri sorgulandığında; aralıklı güneşe maruziyet öyküsü olan 13 hasta (%37,1) mevcuttu. Hasta grubunda hafta içi beş gün veya daha fazla güneşe maruz kalan kişi sayısı daha fazlaydı ($p=0,027$) (Tablo 14). Hayatının belli bir döneminde ağırlı güneş yanığı yaşadığını belirten 17 hasta (%48,6) vardı ve bu hastaların 11'i (%64,7) 0-19 yaş arasında iken ağırlı güneş yanığı yaşadığını ifade etti. Kontrol grubu da dahil çalışmaya katılan herkes (%100) yaşamı boyunca en az bir kez hafif dereceli güneş yanığı yaşadığını ifade ederken, altıdan daha fazla hafif güneş yanığı olan kişilerin hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p=0,046$). Güneş maruziyeti ve güneş yanığı bilgileri Tablo 14 ve 15'tedir.

Tablo 14. Güneş Maruziyeti

Güneş Maruziyeti	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Aralıklı güneşe maruziyet varlığı	%37,1(13)	%35,7 (25)	0,99
Mesleki güneşe maruziyet	%54,3(19)	%41,4 (29)	0,299
Mesleki güneşe maruziyet yıl sayısı: hic ≤ 20 yıl > 20 yıl	%45,7(16) %37,1(13) %17,1(6)	%58,6 (41) %31,4 (22) %10,1 (7)	0,408
Hafta içi güneşe maruz kalma sıklığı: <2 gün 2 gün 3-4 gün ≥ 5 gün	%28,6(10) %20,0(7) %31,4(11) %20,0(7)	%34,3(24) %30,0(21) %32,9(23) %2,9(2)	0,027*
Yaz tatillerinde güneşe maruz kalma sıklığı <8 gün 8-19 gün 20-39 gün ≥ 40 gün	%37,1(13) %31,4(11) %20,0(7) %11,4(4)	%15,7(11) %45,7(32) %20,0(14) %18,6(13)	0,089
Fisher-exact test			

Tablo 15. Güneş Yanığı Öyküsü

Güneş Yanığı Öyküsü	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaşam boyu ciddi güneş yanığı Yok 1-5 6-10 >10	%68,6(24) %25,7(9) %2,9(1) %2,9 (1)	%75,7 (53) %21,4(15) %1,4(1) %1,4 (1)	0,924
≥1 Ağrılı güneş yanıkları varlığı	%48,6(17)	%44,3 (31)	0,836
Ağrılı yanık sırasında yaş 0-19 20-39 40-59	%64,7(11) %29,4(5) %5,9(1)	%61,3(19) %38,7(12) %0(0)	0,407
Yaşam boyu olan hafif güneş yanıkları 0-5 6-10 >10	%45,7(16) %22,9(8) %31,4(11)	%70,0 (49) %14,3 (10) %15,7 (11)	0,046*
Fisher-exact test			

Hastaların %73,3'ünün (n=26) 'hiçbir zaman' yaz mevsiminde bronzlaşmak için güneşlenmediği, %62,9'unun (n=22) da 'asla' güneşlenme amaçlı tatile çıkmadığı görüldü. Haziran-Ağustos ayları, 11:00-15:00 saatleri arasında 30 dakikadan kısa süreli güneşe maruziyet hasta grubunda %74,3 (n=26) iken, kontrol grubunda %34,3 (n=24) olarak saptandı. Hastaların %82,9'unun, kontrol grubunun da %90'ının geçen yıl hiç güneş yanığı yaşamadığı görüldü. Kişilerin güneş ışınlarına maruz kalma sıklıkları **Tablo 16**'da, güneşten korunmaya yönelik tutumları ise **Tablo 17**'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Kişilerin güneş ışınlarına maruz kalma sıklıkları

Güneşe maruz kalma alışkanlıkları	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaz mevsiminde bronzlaşma amaçlı güneşlenme hiçbir zaman nadiren bazen sık sık daima	%73,3(26) %17,1(6) %2,9(1) %5,7(2) %0(0)	%65,7(46) %20,0(14) %14,4(10) %14,3(10) %0(0)	0,057
Güneşlenme amaçlı tatil asla nadiren yılda 1-2 hafta yılda 3-5 hafta yılda 5 haftadan fazla	%62,9(22) %22,9(8) %11,4(4) %2,9(1) %0(0)	%22,9(16) %44,3(31) %27,1(19) %4,3(3) %1,4(1)	Hesaplanamaz
Haziran ve Ağustos ayları arasında 11:00 – 15:00 güneşe maruziyet < 30 dk 30 dk - 1 saat 1-2 saat 2-3 saat > 3 saat	%74,3(26) %17,1(6) %8,6(3) %0(0) %0(0)	%34,3(24) %38,6(27) %21,4(15) %4,3(3) %1,4(1)	Hesaplanamaz
Geçen oluşan güneş yanığı sayısı hiç 1-2 kez 3-5 kez	%82,9(29) %11,4(4) %5,7(2)	%90,0(63) %10,0(7) %0(0)	0,167
Fisher-exact test			

Tablo 17. Kişilerin güneşten korunmaya yönelik tutumları

Fiziksel koruyucu kullanımı	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Güneşlenirken güneş kremi kullanımı hiçbir zaman nadiren bazen sık sık daima	%14,3(5) %11,4(4) %17,1(6) %20,0(7) %37,1(13)	%22,9(16) %7,1(5) %15,7(11) %14,3(10) %40,0(28)	0,758
Vücudu örten giysiler hiçbir zaman nadiren bazen sık sık daima	%8,6(3) %14,3(5) %14,3(5) %31,4(11) %31,4(11)	%20,0(14) %10,0(7) %17,1(12) %27,1(19) %25,7(18)	0,600
Koruyucu şapkalar hiçbir zaman nadiren bazen sık sık daima	%20,0(7) %5,7(2), %22,9(8) %37,1(13) %14,3(5)	%17,1(12) %14,3(10) %21,4(15) %28,6(20) %18,6(13)	0,662
Güneş Gözlüğü hiçbir zaman nadiren bazen sık sık daima	%37,1(13) %2,9(1) %11,4(4) %25,7(9) %22,9(8)	%15,7(11) %10,0(7) %8,6(6) %28,6(20) %37,1(26)	0,90
Gölgede Oturma hiçbir zaman nadiren bazen sık sık daima	%0(0) %0(0) %8,6(3) %42,9(15) %48,6(17)	%0(0) %1,4(1) %12,9(9) %42,9(30) %42,9(30)	0,846
Fisher-exact test			

Kutanöz melanom tanılı hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin güneşten korunma davranışlarına etkisi değerlendirildiğinde;

Cinsiyetin güneşten korunma davranışlarına etkisi görülmezken; eğitim seviyesi üniversite olanlarda güneşlenirken ‘sık sık’ ve ‘daima’ güneş kremi kullanma oranlarının daha yüksek olduğu; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ise ‘sık sık’ ve ‘daima’ vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma ve gölgede oturma

davranışlarının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde tespit edildi ($p=0,001$, $p=0,038$, $p=0,001$, $p=0,026$).

Kentsel veya kırsal bölgede yaşamanın ve medeni durumun güneşten korunma davranışlarına herhangi bir etkisi olmadığı görülürken; maddi durum sorgulandığında 5000 TL ve üzeri geliri olanlarda yoğun güneş ışığına maruz kaldığında ‘sık sık’ vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma davranışlarının daha fazla olduğu görüldü. Geçen yıl 3-5 kez ağırlı güneş yanığı da, 5000 TL üzeri geliri olanlarda daha azdı ($p=0,005$, $p=0,007$, $p=0,036$).

Herhangi bir kronik hastalığın, kseroderma pigmentosum ve vitiligo gibi fotosensitizan deri hastalıkları varlığının ve displastik nevüs öyküsünün güneşten korunma davranışlarına etkisi görülmedi.

Evrelerine göre değerlendirildiğinde, Evre 1 melanom hastalarının diğerlerine göre daha fazla ‘asla’ veya ‘nadiren’ güneşlenme amaçlı tatile çıktığı ve geçen yıl daha fazla (3-5 kez) ağırlı güneş yanığı yaşadığı görüldü ($p=0,030$, $p=0,001$). Geçen yıl 3-5 kez ağırlı güneş yanığı olan iki malign melanom hastasının da eğitim düzeyinin ‘ilkokul’, maddi durumunun ‘2000-5000 TL’ arası olduğu tespit edildi.

Kişilerde melanom dışı deri kanseri öyküsünün ve ailesinde özellikle de birinci derece akrabalarında, MM öyküsünün varlığının güneşten korunma davranışlarına herhangi bir etkisi görülmedi.

KAÖ – Çalışmaya katılanların *güneşten korunma konusunda ne kadar kararlı oldukları* KAÖ ile değerlendirildi. KAÖ yarar algısı ölçek ortalaması hasta grubunda $13.91\pm3,346$ (6-20) iken kontrol grubunda $13.16\pm3,322$ (4-20) ve zarar algısı ölçek ortalaması hasta grubunda $6,66\pm2,520$ (4-13) iken kontrol grubunda $6,81\pm2,373$ (4-12) olarak hesaplandı. ($p=0,275$, $p=0,648$) ZARAR p non p test 0,648 yarar p parametrik 0,275

Kutanöz melanom tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin KAÖ skorları üzerine etkisi değerlendirildiğinde:

Çalışmaya katılanların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile KAÖ yarar, KAÖ zarar algısı ortalamaları ve KAÖ yarar-zarar farkı arasındaki ilişkileri **Tablo 18**’de gösterilmiştir.

Malign melanom ilk tanı yaşı ile KAÖ yarar boyutu arasında negatif korelasyon tespit edildi (**p=0,035**) (Pearson). Medeni durum ve cinsiyet özelinde KAÖ yarar ve zarar algısı skorları arasında, hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Eğitim seviyesinin KAÖ yarar skorları üzerine etkisi araştırıldığında, ilkökul, ortaokul ve lise mezunu olanlara göre üniversite mezunu olanların KAÖ yarar skorları ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (**p:0,003**).

Analizler yapılırken çalışmaya katılanlar fitzpatrick sınıflandırmasına göre, deri tipi 1-3 (n=70, %66,7) ve deri tipi 4-6 (n=35, %33,3) olmak üzere iki grupta incelendi. Deri tipinin KAÖ yarar algısı ve KAÖ zarar algısı üzerinde anlamlı bir etkisi izlenmedi.

Tablo 18. KAÖ Yarar, Zarar ve Fark Puanları

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	KAÖ yarar	KAÖ zarar	KAÖ yarar-zarar
Hasta Kontrol	13.91±3,34 13.16±3,32	6,66±2,52 6,81±2,37	7,25±4,22 6,34±4,12
<i>p değeri</i>	0,275	0,648	0,290
Kadın Erkek	15,43±2,63(11-19) 13,08±3,60(6-20)	6,86±2,48(4-11) 5,83±2,40(4-11)	6,81±4,13 6,50±4,20
<i>p değeri</i>	0,085	0,082	0,711
Medeni Durum Bekar Evli Dul/Boşanmış/Ayrı	14,43±2,60 13,18±3,46 12,95±3,59	7,00±2,21 6,71±2,48 6,65±2,52	7,43±3,39 6,46±4,18 6,30±4,90
<i>p değeri</i>	0,587	0,242	0,865
Fitzpatrick 1-3 Fitzpatrick 4-6	13,64±3,53 12,94±2,87	6,81±2,52 6,66±2,21	6,82±4,44 6,28±3,55
<i>p değeri</i>	0,313	0,755	0,531
Melanositik Nevüs varlığı(n=50)	13,04±3,54	6,94±2,33	6,10±4,26
<i>p değeri</i>	0,281	0,473	0,199
Eğitim Durumu İlkokul-ortaokul Lise Üniversite	12,12±3,11 13,04±3,10 14,57±3,28	6,38±2,39 6,84±2,58 7,00±2,36	5,73±4,07 6,20±4,48 7,56±3,92
<i>p değeri</i>	0,003*	0,522	0,124

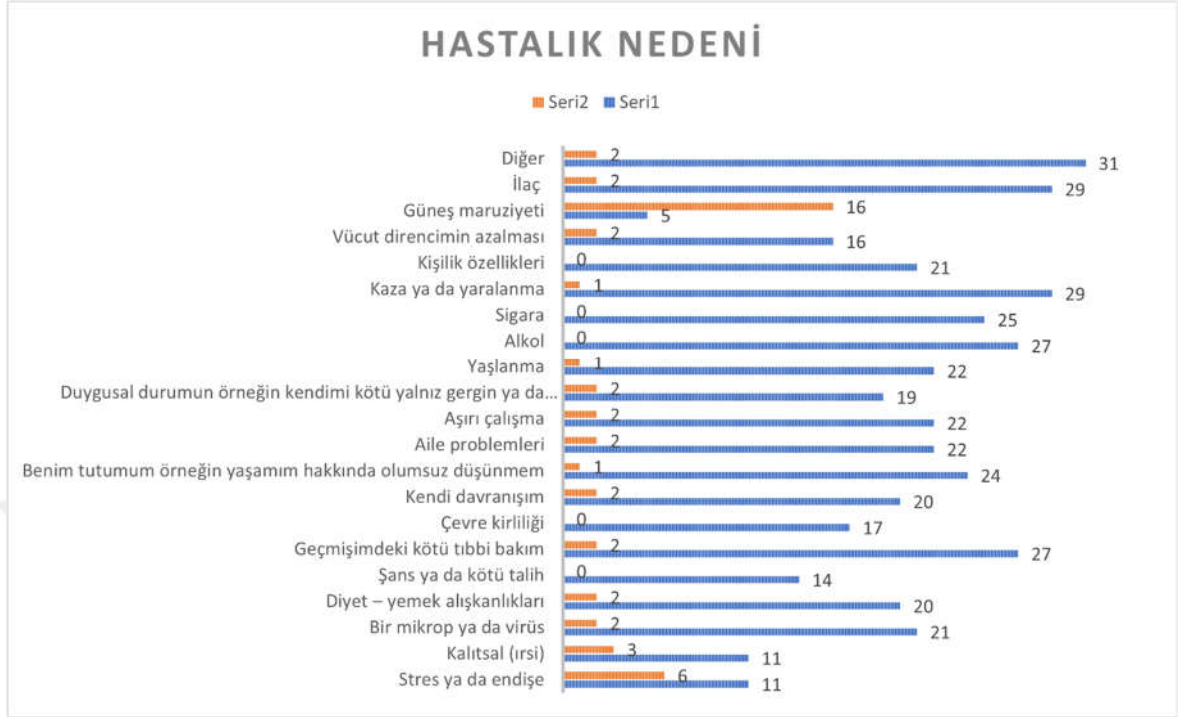
Malign Melanom			
Evre 1	14,13±2,65	6,56±2,90	7,56±3,65
Evre 2	13,00±5,60	6,75±2,21	6,25±3,40
Evre 3	13,70±2,98	6,90±2,60	6,80±4,63
Evre 4	14,40±4,88	6,40±1,81	8,00±6,44
<i>p değeri</i>	0,909	0,924	0,984

Kutanöz melanom tanılı hastaların hastalık algısı (HAÖ) değerlendirildiğinde;

HAÖ - Hastaların hastalıkları ve nedenleri hakkındaki görüşleri HAÖ ile değerlendirildi. **HAÖ'nün hastalık hakkındaki görüşleri boyutu** toplam puanları hesaplandı. Süre (akut/kronik) boyutu için ortalama toplam puan 14,97±2,62; hastalığın sonuçları boyutu için ortalama toplam puan 18,03±4,35; kişisel kontrol boyutu için ortalama toplam puan 22,14±3,76; tedavi ile kontrolü boyutu için ortalama toplam puan 16,51±2,42; hastalığını anlayabilme boyutu için ortalama toplam puan 12,51±3,92; süre (döngüsel) boyutu için ortalama toplam puan 9,14±3,18 ve duygusal temsiller boyutu için ortalama toplam puan 15,74±5,65 olarak saptandı.

HAÖ'nün hastalık nedenleri boyutu toplam puanları hesaplandığında ise; psikolojik nedenler için ortalama toplam puan 13,37± 3,13, risk etkenleri için ortalama toplam puan 13,00±4,57, bağışıklıkla ilgili nedenler için ortalama toplam puan 4,14± 1,80, kaza veya şans için ortalama toplam puan 4,09± 1,97 olarak belirlendi. Hastalık olası nedenleri ölçeğindeki faktörler dışında ayrıca güneş maruziyeti, ilaç kullanımı ve diğer nedenleri de yine beşli Likert tipi ölçüm ile ayrı ayrı incelendi. Güneş maruziyeti için ortalama toplam puan 3,71±1,50, ilaç kullanımı için ortalama toplam puan 1,40±1,03 olarak saptandı. Hastaların 16'sı (%45,7) hastalığının kesinlikle güneşten kaynaklandığını düşündüğünü belirtirken; 6 hasta (%17,1) en önemli diğer neden olarak stres ya da endişenin hastalığına neden olduğunu düşündüğünü belirtti. Hastalık nedenleri altboyutunda 'kesinlikle böyle düşünüyorum' ve 'kesinlikle böyle düşünmüyorum' şeklinde yanıt veren kişi sayıları **Şekil 7**'de gösterilmiştir.

Şekil 7. Hastalık nedenleri alt boyutu yanıtlarının dağılımı



Seri2: Kesinlikle böyle düşünüyorum

Seri1: Kesinlikle böyle düşünmüyorum

Kutanöz melanomlu hastaların hastalığını kesinlikle ilişkilendirmediği nedensel faktörlere bakıldığında ise; hastaların 31'i (%88,5) kesinlikle diğer nedenlere bağlı olmadığını, 29'u (%82,8) kesinlikle ilaç kullanımı ve kaza ya da yaralanma ile ilişkili olmadığını, 27'si (%77,1) kesinlikle alkol veya geçmişteki kötü tıbbi bakım ile ilişkili olmadığını, 25'i (%71,4) de kesinlikle sigara ile ilişkili olmadığını düşündüğünü belirtti.

Kutanöz melanom tanılı hastalarda sosyodemografik ve klinik özelliklerin HAÖ üzerine etkisi değerlendirildiğinde;

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile HAÖ alt boyutları arasındaki ilişkileri **Tablo 19**'da gösterilmiştir. Güneş yanığı öyküsünün HAÖ'ne etkisi incelendiğinde, daha önce güneş yanığı yaşamış olan kişilerin, hastalığın çok ciddi sonuçları olduğunu ($p=0,005$) ve hastalığına anlam veremediğini ($p=0,021$) düşündükleri belirlendi.

Tablo 19. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin HAÖ Alt Boyutu Puanları ile İlişkisi

	n	Süre (Akut/Kronik)	Sonuç	Kişisel Kontrol	Tedavi ile Kontrol	Hastalığı Anlama	Süre (Dögüsel)	Duygusal Temsiller
Cinsiyet Kadın Erkek	16 19	0,179	0,729	0,189	0,657	0,072	0,581	0,372
Medeni durum Bekar Evli Dul	9 23 3	0,467	0,290	0,667	0,471	0,327	0,272	0,689
Fitzpatri ck deri tipi 1-3 4-5	25 10	0,168	0,139	0,256	0,634	0,067	0,116	0,122
Konjenit al Melanos itik Nevüs Yok Var	18 17	0,408	0,378	0,306	0,919	0,128	0,710	0,786
Kronik Hastalık Yok Var	20 15	0,571	0,843	0,849	0,921	0,175	0,764	0,716
Eğitim İlkokul Ortaokul Lise Üniversit e	9 1 7 18	0,728	0,868	0,688	0,546	0,093	0,556	0,429
Güneş yanığı Yok Var	8 27	0,634	0,005 *	0,875	0,936	0,021 *	0,186	0,156
Malign Melano m Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4	16 4 10 5	0,876	0,069	0,987	0,211	0,751	0,066	0,292

MM aile öyküsü								
Yok	28	0,586	0,352	0,742	0,229	0,586	0,795	0,499
Var	7							

***** HAÖ'nün güneşten korunma davranışlarına olan etkisi araştırıldığında;**

HAÖ alt boyutlarıyla yaz mevsiminde bronzlaşma amaçlı güneşlenme, güneşlenme amaçlı tatile çıkma ve güneşlenirken güneş kremi kullanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. HAÖ hastalığının sonuçları boyutu puanı ile yoğun güneş ışığına maruz kalındığında daima vücudu örten giysiler giyme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 'Sık sık' koruyucu şapkalar kullananların tedavi kontrolü alt boyutu puanları yüksek iken, 'hiçbir zaman' yanıtını verenlerin puanları düşüktür ($p<0,05$). Güneşten korunma durumuyla HAÖ alt boyutlarının diğerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Adolesan ve genç erişkin dönemde sık tanı konan malignitelerden biri olan MM'nin, yaşla birlikte görülme riski artmaktadır (276, 277). Dünya literatürüne bakıldığında; Amerikan Kanseri Derneği'nin (American Cancer Society) en güncel verilerine göre, 2023 yılı sonuna kadar tanı alması tahmin edilen 97.610 melanom hastasının ortalama tanı yaşı 65 yıldır (11). Türkiye'de yapılan çalışmalar incelendiğinde ortalama tanı yaşının, Gamsızkan ve arkadaşlarının 2014 yılında bildirdikleri çalışmada 1574 melanom hastası için 56,7 yıl (278); Baykal ve arkadaşlarının 2017 yılında gerçekleştirdikleri çok merkezli bir çalışmada ise PKM tanısıyla takip edilen, Ankara'daki 161 hasta için 51,7 yıl, İstanbul'daki 231 hasta için 56,3 yıl olduğu görülmüştür (279). Ülkemizde melanom ortalama tanı yaşının ABD ve İngiltere gibi ülkelere göre daha küçük olmasının nedeni, ülkemizde güneşten korunma bilincinin nispeten düşük olması ve yaşlı hasta nüfusunun orantısız olarak daha az olması olabilir. Bizim çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması ise 49,14 olarak bulunmuştur. Çalışmamız ortalama tanı yaşının ülkemiz verilerine kıyasla küçük olması, çalışmanın yapıldığı pandemi döneminde daha yaşlı popülasyonun enfeksiyon bulaşma korkusu, ölüm vb. nedenlerle hastane başvurularındaki azalma ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda melanom, kadınlara oranla erkeklerde hafifçe daha sık görülmüştür. Erkek/kadın oranı 1,18 olarak saptanmış ve ülkemizde yapılan çalışmalarda bahsedilen 1,1 (17) ile 1,3 (280) arasındaki değişen oranlarla benzerlik göstermektedir. Dünya'da cinsiyet faktörü baz alınarak yapılan insidans çalışmalarına bakıldığında, melanom insidansının yüksek olduğu Avusturalya, ABD ve Doğu Avrupa'da da erkek predominansı bildirilmektedir (281).

SEER verileri ve diğer çalışmalarda, tümör kalınlığından bağımsız olarak MM'li olgularda eğitim düzeyinin yüksek olduğu görülmüş (12, 139, 160) ve bu durum, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kişiler arasında daha fazla açık ortam aktivitesi, daha fazla aralıklı-şiddetli güneş yanığı öyküsü ve daha fazla solaryum kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (139, 282). Bizim çalışmamızda da hastaların %51,4'ü üniversite mezunu olup, hasta grubunun çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Bulgularımız, bu konudaki literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Yaşanılan bölgenin kırsal/kentsel olma durumuna göre de MM sıklığı değişmekte olup, literatürde kentsel bölgede yaşayan olgularda MM sıklığının artmış olduğundan bahsedilmiştir. Bu durumun, kentsel bölgelerde yaşayan insanların daha yüksek eğitim düzeyine sahip olması, bu nedenle daha fazla deniz tatili ve açık ortam aktiviteleri gibi hobi alışkanlıklarına sahip olmaları nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (139, 283). Bu teorinin aksine literatürde, kırsalda açık ortamda çalışma nedeniyle UVR maruziyetinin daha fazla olabileceği, dolayısıyla kırsalda yaşayan kişilerde melanom görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (138, 284, 285). Bizim çalışmamızda hastaların %85,7'sinin kentsel yerleşimi olup, kentsel oranların yüksek saptandığı çalışmalarla uyumluluk göstermekteydi.

Çalışma ortamı ve MM gelişme riski arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Literatürde kronik güneş maruziyetinin melanom gelişimine katkısı nedeniyle açık ortamda çalışan kişilerde MM riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte (66, 127), ofis ortamında çalışan kişilerde artmış MM riskinden bahseden çalışmalar da mevcuttur (110, 138, 282). Bu durum, sosyoekonomik düzeyi yüksek olanların daha çok ofis ortamında çalışması (138), açık ortamda çalışan kişilerin mesleksen uğraşı nedeniyle kapalı ortamda çalışan kişilere göre güneşten korunma alışkanlıklarının daha fazla olmasıyla açıklanmıştır (286, 287). Bizim çalışmamızda da hastaların %22,9'u mutlak 'kapalı', %71,4'ü kapalı ağırlıklı 'açık+kapalı alan'da çalışmaktaydı ve kapalı ortamda çalışan olgularda daha sık MM gelişebileceğini ileri süren çalışmaları desteklemekteydi (109, 138, 282, 288, 289).

Açık tenli kişilerde MM ve NMDK riskinin, koyu tenlilere göre daha yüksek olduğu ve UVR duyarlılığının MM riskini artırdığı bilinmektedir (46). Çalışmamıza alınan olguların DT'leri de açık (tip 1-3) ve koyu (tip 4-6) olarak sınıflandırıldı ve tüm olguların %71,4'ü açık, %28,6'sı koyu DT'ye sahipti.

Yapılan analizlerde açık göz rengine (mavi, ela, yeşil) sahip kişilerde, koyu göz rengine (kahverengi, siyah) sahip kişilerle karşılaştırıldığında MM gelişme riskinin 1,62 kat; siyah saç rengine sahip kişilerle karşılaştırıldığında kızıl, sarı ve açık kahverengi saç rengine sahip kişilerde ise MM gelişme riskinin sırasıyla 3,69, 1,96 ve 1,62 kat artmış olduğu görülmüştür (47). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna

kıyasla hasta grubunda açık göz ve saç renginin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptandı.

Obezite sonucu ortaya çıkan inflamasyonun ve immün sistem modifikasyonunun karsinogenezi tetikleyebileceği düşünülüp (290, 291), pek çok kanser türünün (meme, endometriyum, kolorektal, özofagus, mide, karaciğer, safra kesesi kanseri vs.) gelişiminde obezite risk faktörü olarak tanımlanmıştır (292). Yapılan çalışmalarda obezite ve MM arasındaki ilişkiye dair sonuçlar farklılık göstermektedir (293). Obezitenin sadece erkeklerde artmış risk ile ilişkili olabileceği bildirilmiş ve bu durum melanositik büyüme hormonu olarak işlev gören IGF-1 miktarının artması, obeziteyle birlikte vücut yüzey alanının artması ve güneşe maruz kalan deri alanında artış olması ile ilişkilendirilmiştir (294-297). Benzer pozitif ilişkiye kadın popülasyonda rastlanmadığı belirtilmiş ve bu durum, artan beden kitle indeksinin (BKİ) kişinin özgüveninde azalmaya neden olması, güneşlenme davranışından kaçınılması ve sosyal izolasyonun kadınlarda daha yüksek olmasıyla açıklanmıştır (131). Bizim çalışmamızda, cinsiyetler arasında BKİ arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Melanomla ilişkili kişisel ve ailesel özellikler değerlendirildiğinde; mevcut çalışmalar, MM gelişme riski ile toplam nevüs sayısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Toplam nevüs sayısı ile MM gelişme riski 1,6-64 kat arasında artar (59-63). Bir meta-analiz, 25'ten fazla nevüsü olan kişilerde MM gelişme riskinin arttığını göstermiştir. MM olgularının %42'sinde 25 ve daha fazla nevüs bulundu ve MM gelişme riski %15 idi. Aynı popülasyonda, daha düşük nevüs sayıları MM ile daha az ilişkili (0-10 nevüs için %4, 11-24 nevüs için %7) olarak bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda da literatür bilgisini destekleyecek şekilde, hastaların %51,4'ünde toplam nevüs sayısının ≥ 25 olduğu görülmüş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki melanom hastalarının %45,7'sinde displastik nevüs öyküsü pozitif ve kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak da anlamlı saptandı. Yapılan çalışmalarda da MM öyküsü olan hastalarda klinik olarak displastik nevüs sıklığı %34-59 arasında olup, vaka-kontrol çalışmalarında artmış displastik nevüs sayısı ile melanom riskindeki artışın korele olduğu, klinik olarak bir displastik nevüs

varlığının MM riskinde 2 kat, ≥ 10 displastik nevüs varlığının 12 kat artışa yol açtığı görülmüştür (78).

Literatürdeki çalışmalarda sigara kullanımının MM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı ve MM sıklığının sigara içmeyen kişilerde sigara içenlere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (132). Kessides ve arkadaşları sigara içmeyenlere kıyasla sigara içen kişilerde, MM gelişme riskinin %35-57 oranında azalmış olduğunu belirtmiş (133), istatistiksel olarak da MM gelişme riski sigara içmeyen grupta 1,0 iken, sigara içen grupta 0,43-0,65 arasında bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sigara içme oranı melanom hastalarına oranla sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekti. Ancak paket/yıl değerinin hasta grubunda daha yüksek olması, sigara tüketip/tüketmeme durumundan ziyade, tüketim durumunda paket/yıldaki artışın melanom riskini artırdığını düşündürülebilir.

Vücuda alınan etanolün asetaldehite dönüşerek yüksek düzeylere ulaşmasının, karsinojenik etkili olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (298, 299). Alkol ve MM arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, artan alkol tüketimiyle MM gelişme riskinin arttığı (132, 135), özellikle de güneş görmeyen bölgelerde MM gelişme riskinin, orta-yüksek düzeyde alkol tüketen grupta 1,73 kat daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır (136). Ancak bizim çalışmamızda melanom hastalarında alkol kullanım oranının %40 olduğu ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Literatürde kişinin sosyoekonomik düzeyi arttıkça, alkol kullanma sıklığının arttığı belirtilmiştir (300, 301). Kontrol grubumuzun da yüksek sosyoekonomik düzey ve kentsel yaşam oranının bir sonucu olarak alkol kullanma alışkanlığının yüksek olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Organ transplantasyonu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve lösemi-lenfoma gibi hematolojik maligniteler de dahil olmak üzere tüm immün baskılanma durumlarında MM gelişme riskinin 2,1-8 kat artmış olduğu ve gelişen MM'lerin genellikle gövde ve alt ekstremitelerinde yerleşimli olduğu görülmüştür (121, 122). Beyaz popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda, immunsupresyon ile ilişkili MM alt tiplerinin sıklıkla YYMM ve NMM şeklinde olduğu bildirilmiştir (302, 303). Bizim olgularımızın da 3'ü (%8,6) immunsupresif olup gözlenen MM'lerin hepsi YYMM alt

tipindeydi. Lokalizasyon olarak da gövde, alt ekstremité ve baş-boyun bölgesi yerleşimleri mevcuttu.

MM’li olgularda, normal popölasyona göre çeşitli kanserlerin sıklığında artış bildirilmiştir (90, 304). Çalışmamızda melanom tanılı hastaların ikisinde deri dışı malignite öyküsü mevcuttu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

MM’lerin %5-10’u ailesel özellik göstermekte olup, yapılan çalışmalarda MM aile öyküsü olanlarda melanom gelişme riskinin 1,29-4,38 kat arttığı bildirilmiştir (42, 305). Tekli melanomu olan hastaların yaklaşık % 8-12’sinde aile öyküsü pozitifken (86), çoklu melanomu olan hastalarda bu oran % 21’dir (87). Bizim çalışmamızda da hastaların %20’sinde aile öyküsü pozitif olup istatistiksel olarak da anlamlıydı.

MM tanılı hastaların birinci derece akrabalarında sıklıkla kolon, serviks ve prostat kanseri; ikinci ve üçüncü derece akrabalarında ise akciğer, meme ve kolon kanseri görölmekteydi. Yapılan çalışmalarda da MM’li hastaların akrabalarında meme, kolorektal, prostat, deri ve santral sinir sistemi kanserlerinin genel popölasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (42, 89, 90).

Literatürde İPM gelişme riskine ilişkin yapılan çalışmalardan birinde ilk tanı anında 30 yaşın altında ve primer melanomu baş-boyun bölgesinde bulunan kadın olgularda İPM gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulundu (81). Başka bir çalışmada nevüs sayısı fazla, aile öyküsü pozitif, primer MM’sinin histopatolojik alt tipi NMM veya LMM olan olgularda da aynı şekilde İPM gelişme riskinin daha fazla olduğu görölmüştür (82). Bizim çalışmamızda da İPM’si olan üç hastanın ikisi kadın cinsiyette olup, ikisinin 25 ve üzeri edinsel melanositik nevüsleri mevcuttu. MM aile öyküleri negatifti ve ilk histopatolojik alt tip ikisinde YYMM, birinde ise ALMM idi.

UVR’nin genotoksik, inflamatuvar ve immunsupresif mekanizmalarla kutanöz melanom gelişimine katkı sağladığı düşünölüp, literatürde MM’li olgularda artmış güneş maruziyeti bildirilmiştir (306, 307). Yapılan bir çalışmada hayatın herhangi bir döneminde şiddetli güneş yanığı geçirmiş olmanın, melanom gelişme riskini 2,41 kat artırdığı saptanmıştır (113). Bizim çalışmamızda da hastaların %77,1’inde güneş yanığı öyküsü olup, %44,4’ü büllü idi.

Melanom klinik özelliklerine bakıldığında; melanomlu hastaların tutulan anatomik bölgeleri incelendiğinde en sık gövde (%45,7), 2.sıklıkta ise baş-boyun (%17,1) tutulumunun olduğu; cinsiyet özelinde bakılırsa her iki cinsiyette de en sık gövde, ikinci sıklıkta ise erkeklerde akral bölge, kadınlarda baş-boyun tutulumunun olduğu görülmüştür. Dünya genelinde lokalizasyona yönelik çalışmalarda ise melanom lezyonlarının erkek cinsiyette en sık gövde, kadın cinsiyette ise alt ekstremité yerleşimli olduğu bildirilmiştir (185). Ünal ve arkadaşlarının PKM tanılı 58 hastayla yaptıkları çalışmada her iki cinsiyette de en sık baş-boyun, ikinci sıklıkta alt ekstremité tutulumu (308); Pınarbaşı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Akdeniz bölgesinde yaşayan PKM'li 30 hastanın en sık tutulum bölgesinin gövde, ikinci sıklıkta da baş-boyun bölgesi olduğu bildirilmiştir (309). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hasta sayıları az ve veriler değişken olduğu için Türk popülasyonunda PKM'nin anatomik lokalizasyonuna yönelik genel istatistiksel veri söylemek zordur.

Çalışmamızda kutanöz melanom tanılı hastalarda en sık görülen histopatolojik alt tip YYMM (%65,7) olup, ikinci sıklıkta NMM (%17,1), takiben ALMM (%14,3) ve en az oranda ise LMM (%2,9) saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda dünya genelinde en az sıklıkta bahsedilen ALMM alt tipi (152) bizim popülasyonumuzda üçüncü sıklıkta saptanmış olup, çalışmamızda diğer major histopatolojik alt tipler açısından benzer dağılım görülmektedir. Kümülatif UVR hasarıyla yakın ilişkili LMM açısından saptanan düşük oran ise hasta popülasyonunun yaş ortalamasının nispeten düşük olması ve UV maruziyetinin olumsuz yönlerine ilişkin farkındalığın artması nedeniyle olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Pınarbaşı ve arkadaşları 1994-1998 yılları arasında takip ettikleri hastalarda YYMM, NMM ve ALMM'i eşit sıklıkta, 1998-2003 yılları arasında izlenen hastalarda da ALMM'i en sık görülen alt tip olarak saptarken (309); Solak ve arkadaşlarının 2005-2013 yılları arasında takip edilen hastaları inceledikleri çalışmada histopatolojik alt tip açısından dünya literatürüyle benzer şekilde en sıklıkla YYMM, takiben NMM ve LMM görüldüğü belirtilmiştir (280).

Kutanöz melanom tanılı 35 hastamızın AJCC 8th klavuzuna göre evrelemesinde hastaların büyük bölümünü (%57,1) erken lokal evredeki (I ve II) PKM hastaları oluşturuyordu. Regional yayılım ile nodal evreye (III) geçen hastalar %28,6'lık kısmı oluştururken, %14,3 hasta metastatik melanom tanısı almıştı. Taş ve arkadaşlarının

Türkiye kaynaklı çalışmasında hastalarının %12'sini evre IV hastalar oluştururken (17), bir başka çalışmada da evre IV hastalar %13,8 oranında gösterilmiştir (308).

Çalışmamızda PKM tanılı hastaların tümör kalınlıklarının en sık (%42,9) 1 mm ve altında olduğu (T1), ikinci sıklıkta (%34,3) >2 ve ≤ 4 mm olduğu (T3), takiben aynı oranlarda olmak üzere (%11,4) >1 ve ≤ 2 mm (T2) ve >4 mm (T4) olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Taş ve arkadaşları breslow kalınlığını eşit dağılımda bulurken (17), diğer çalışmalarda ise en sık tümör kalınlığı >4 mm (T4) ve en az sıklıktaki tümör kalınlığı da >1 ve ≤ 2 mm (T2) olarak bulunmuştur (308, 310).

Kutanöz melanom tanılı olguların hastalık algısı değerlendirildiğinde; kişilerin herhangi bir hastalık tanısı aldıkları zaman, hastalık durumlarına ilişkin çeşitli inançlar geliştirmekte olduğu; bu inanışların, hastalıkla ilgili algı ve düşünceleri, sürece yönelik duygusal cevabı, hastalık yönetimindeki davranış biçimlerini ve tedaviye uyumlarını direkt olarak etkiledikleri bilinmektedir. Kronik hastalıklar ve maligniteler kişilerin yaşam kalitesini azaltır ve özellikle son yıllarda, ölüm oranlarını etkileyen önemli halk sağlığı problemleridir. Kişilerin hastalık süreçlerine ilişkin algılarının olumlu yönde değiştirilmesi, hastalığın neden olduğu duygudurum bozukluğunu daha iyi yönetebilmelerini sağlar (311). Kutanöz melanom tanılı hastalarda hastalık algısı konusunda literatürde çok az çalışma bulunurken, başka deri hastalıklarında bu konunun çalışıldığı gözlenmiştir. Cartwright ve arkadaşlarının alopesili hastalarda hastalık algısı ve yaşam kalitesini değerlendirdikleri bir çalışmada, hastalıkla ilgili inanışların hastalığın seyrini etkilediği ve alopesi tedavisinde psikolojik faktörlerin de göz önüne alınması gerektiği belirtilmiştir (312). Psoriasisli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hastalığın klinik şiddetinin hastalık algısı skorlarını etkilemediği, ancak psikiyatrik komorbidite durumunda bu skorların daha yüksek olduğu (hastalığın kronik olduğunu ve olumsuz ciddi sonuçlar yarattığını düşündükleri) belirtildi (313). Başka bir çalışmada ise psoriasis alan şiddet skoru yüksek olan hastalarda hastalığın olumsuz ciddi sonuçları ve emosyonel etkisinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (314). Yapılan çalışmalarda vitiligo, alopesi areata ve DLE'de negatif hastalık algısı saptanmış olup; bu negatif algının, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak düşük psikososyal fonksiyonlara yol açtığı, yaşam kalitesindeki bozulmayla ilişkili olup tedaviye yanıtı etkilediği, daha fazla anksiyete ve depresyona yol açtığı ve uzun süreli hastalık ve yüksek eğitim düzeyine sahip

kişilerin hastalığı kronik ve ciddi olarak algıladıkları bildirilmiştir (315-318). Kutanöz melanom tanılı hastaların hastalık hakkındaki görüşleri yedi bileşenle değerlendirilmiştir. Alt boyut bileşenleri içinde en yüksek puan ortalaması kişisel kontrol ($22,14 \pm 3,76$), en düşük puan ortalaması da süre (döngüsel) ($9,14 \pm 3,18$) bileşeninde saptanmıştır. Kişisel kontrol puanının yüksek olması hastaların hastalıklarını kendi başına kontrol edebileceğine inandıklarını gösterirken, süre (döngüsel) alt ölçek puan ortalamasının düşük bulunması hastaların hastalığını dönem dönem meydana gelen bir hastalık şeklinde algılamadıklarını göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları diğer alt bileşen puanları açısından değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğunun var olan kutanöz melanomu kronik bir hastalık olarak algıladığını, hastalıklarının ciddi sonuçları olduğuna ve tedavi ile kontrol edilebileceğine inandığını, hastalıklarına anlam veremediklerini ve hastalıklarıyla ilgili olumsuz hislerinin, endişelerinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastalık nedenleri alt boyutunun en yüksek puan ortalamasını psikolojik atıflar ($13,37 \pm 3,13$), en düşük puan ortalamasını da kaza veya şans bileşeni ($4,09 \pm 1,97$) almıştır. Araştırmamızda hastalar hastalıklarının daha çok stres ya da endişe, kişinin tutumu- yaşamı hakkında olumsuz düşünmesi, aile problemleri, aşırı çalışma, kişinin duygusal durumu- kendini kötü, gergin, yalnız ve boşlukta hissetmesi, kişilik özellikleri gibi psikolojik faktörlerden kaynaklandığını; kaza, yaralanma, şans veya kötü talih gibi faktörlerin ise hastalıkları üzerinde etkisinin az olduğunu düşünmektedirler. Hastaların %82,8'i kesinlikle ilaç kullanımı ve kaza veya yaralanmanın melanoma neden olmadığını düşünürken, yarısına yakınının (%45,7) güneş maruziyetini kesinlikle melanoma yol açan bir faktör olarak ifade ettiği görüldü.

Sosyodemografik ve klinik özelliklerin HAÖ'ne etkisi değerlendirildiğinde, diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark izlenmezken, geçmişte güneş yanığı öyküsü olan hastaların hastalıklarının olumsuz, ciddi sonuçları olduğuna inandığı ve hastalıklarına anlam veremedikleri görülmüştür.

Kutanöz melanom tanılı hastaların güneşten korunma kararlılığı ve güneşten korunma davranışlarını incelediğimizde; UVR'nin genotoksik, inflamatuvar ve immunsupresif mekanizmalarla kutanöz melanom gelişimine katkı sağladığı düşünüldü, literatürde MM'li olgularda artmış güneş maruziyeti bildirilmiştir (306,

307). Çalışmamızda hastaların %37,1'inde aralıklı güneş maruziyeti ve %54,3'ünde de mesleki güneş maruziyeti saptandı. Hafta içi beş gün ve üzeri güneşe maruziyet öyküsü de hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

Yapılan bir çalışmada hayatın herhangi bir döneminde şiddetli güneş yanığı geçirmiş olmanın, melanom gelişme riskini 2,41 kat artırdığı saptanmıştır (113). MM gelişimi için güneş yanığı öyküsüyle birlikte meydana geldiği yaş grubunun da önemli olduğu bildirilmiş olup, özellikle çocukluk ve adolesan dönemdeki güneş yanıklarının melanom açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (107, 276, 319). Bizim çalışmamızda hastaların %77,1'inde geçmişte güneş yanığı öyküsü mevcuttu ve bunların %44,4'ünün büllü güneş yanığı olduğu, hastaların %70,3'ünde de ilk güneş yanıklarının çocukluk ve adolesan dönemde meydana geldiği görüldü. Zanetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşam boyu bir kez dahi ağırlı güneş yanığı öyküsünün melanom gelişme riskini 1,7 kat artırdığı saptanmıştır (320). Çalışmamızda hayatının belli bir döneminde ağırlı güneş yanığı yaşadığını belirten 17 hasta (%48,6) vardı ve bu hastaların da 11'i (%64,7) 0-19 yaş arasında iken ağırlı güneş yanığı yaşadığını ifade etti. Kontrol grubu da dahil çalışmaya katılan herkes (%100) yaşamı boyunca en az bir kez hafif dereceli güneş yanığı yaşadığını ifade ederken, altıdan daha fazla hafif güneş yanığı olan kişilerin, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü.

Fitzpatrick deri tipi açısından açık (tip 1-3) ve koyu (tip 4-6) olacak şekilde benzer dağılım oranlarında olan ancak, açık saç ve göz rengi açısından, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hasta grubunun daha fazla olduğu, hasta ve sağlıklı kontrol grubu, güneş maruziyeti ve güneş yanığı öyküsü açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda hafta içi beş gün ve üzerinde güneş maruziyeti ve yaşam boyu altıdan daha fazla hafif güneş yanığı öyküsü istatistiksel olarak daha yüksekti.

Güneşe maruz kalma alışkanlıkları ve güneşten korunma tutumu sorgulanırken hasta grubu kutanöz melanom tanısı aldıktan sonraki dönem için, sağlıklı kontrol grubu ise kesitsel olarak değerlendirilmiş olup 'güneşlenirken güneş kremi kullanımı' ve yoğun güneş ışığına maruz kalındığında 'gölgede oturma', 'vücudu örten kıyafetler', 'koruyucu şapkalar' ve 'güneş gözlüğü' kullanımı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun

benzer oranlarda (sırayla %90,4 ve %85,7) ‘nadiren’ ve ‘hiçbir zaman’ yaz mevsiminde bronzlaşma amaçlı güneşlendiği görüldü. ‘Asla’ güneşlenme amacıyla tatile çıkmama, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırayla %62,9 ve %22,9) ve haziran-ağustos ayları, 11:00-15:00 saatleri arasında 30 dakikadan kısa süreli güneş maruziyeti hasta grubunda %74,3 (n=26) iken, kontrol grubunda %34,3 (n=24) olarak saptandı.

Kişilerin güneşten korunma konusunda ne kadar kararlı olduğunu göstermek için kullandığımız KAÖ, hasta grubunda kutanöz melanom tanısı aldıktan sonraki dönem için değerlendirilmiş olup, yarar algısı ortalama skoru ($13,91 \pm 3,346$) beklenen şekilde zarar algı skorundan ($6,66 \pm 2,520$) daha yüksek bulundu. Ancak sağlıklı kontrol grubunun KAÖ yarar algısı ortalama skoru da ($13,16 \pm 3,322$), zarar algı skorundan ($6,81 \pm 2,373$) yüksekti. ($p=0,275$, $p=0,648$) (ZARAR p non p test 0,648 yarar p parametrik 0,275). Bu sonuç, çalışmaya katılan hastaların yaklaşık yarısının güneş maruziyetini kesinlikle melanoma yol açan bir faktör olarak düşündükleri gibi güneşten korunma konusunda da oldukça kararlı olduklarını gösterirken, kararlılık konusunda sağlıklı kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Güneşten yeterince korunmanın göstergesi olarak değerlendirebileceğimiz, geçen yıl ‘hiç’ güneş yanığı yaşamama oranlarına bakıldığında hasta ve sağlıklı kontrol grubu birbirine benzerdi (sırayla %82,9 ve %90). Tüm bu veriler, hastalarda melanom tanısı almadan önce güneşten korunma konusundaki farkındalığın daha az olduğunu, şimdi ise hem güneşten korunma tutumlarının hem de KAÖ ile değerlendirildiğinde güneşten korunma konusundaki kararlılıklarının her iki grupta da benzer olduğunu, dolayısıyla melanom tanısı almanın pozitif farkındalık yarattığını düşündürmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ile güneşten korunma davranışlarının yakın ilişkili olduğu (321, 322); 65 yaşından küçük, kadın ve eğitim düzeyi yüksek olanların daha yüksek oranda güneş koruyucu kullandıkları, ancak çelişkili şekilde kadınlarda güneşlenme/bronzlaşma alışkanlığının daha yüksek olduğu görülmüştür (322). Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyetin güneşten korunma davranışlarına etkisi görülmezken; eğitim seviyesi üniversite olanlarda güneşlenirken

‘sık sık’ ve ‘daima’ güneş kremi kremi kullanma oranlarının daha yüksek olduğu; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ise ‘sık sık’ ve ‘daima’ vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma ve gölgede oturma davranışlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

Weinstock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; eğitim düzeyi düşük olan kişilerin güneşten kaçınma davranışı ve güneş koruyucu kullanma oranlarının düşük olduğu ve gelir düzeyi ile güneşten korunma davranışlarının doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur (323). Çalışmamızda kentsel veya kırsal bölgede yaşamının ve medeni durumun güneşten korunma davranışlarına herhangi bir etkisi olmadığı görülürken; maddi durum sorgulandığında 5000 TL ve üzeri geliri olanlarda, yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ‘sık sık’ vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma davranışlarının daha fazla olduğu görüldü. Geçen yıl 3-5 kez olan ağırlı güneş yanığı öyküsü de, 5000 TL üzeri geliri olanlarda daha azdı. Bu sonuçlar güneşten korunma gerekliliğini kabul etmede üniversite mezunlarının daha bilinçli olması ve yüksek sosyoekonomik düzeyle güneşten koruyucu ürünlere ulaşımın daha kolay olmasıyla açıklanabilir.

Evrelerine göre değerlendirildiğinde, Evre 1 malign melanom hastalarının diğerlerine göre daha fazla ‘asla’ veya ‘nadiren’ güneşlenme amaçlı tatile çıktığı ve geçen yıl daha fazla (3-5 kez) ağırlı güneş yanığı yaşadığı görüldü. Evre 1 melanom hastalarındaki bu farkındalık %62,5 oranında üniversite mezunu olmalarıyla ilişkili olabilirken, geçen yıl 3-5 kez ağırlı güneş yanığı olan iki malign melanom hastasının da eğitim düzeyinin ‘ilkokul’, maddi durumunun da ‘2000-5000 TL’ arası olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda melanom ilk tanı yaşı ile KAÖ yarar boyutu arasında negatif korelasyon tespit edildi. Erken yaşta tanı alan melanom hastalarının güneşten korunma konusundaki kararlılıkları çalışma popülasyonumuzun yüksek eğitim düzeyi ile ilgili olabilir. Medeni durum ve cinsiyet özelinde, KAÖ yarar ve zarar algısı skorları arasında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı bir ilişki bulunmadı. Eğitim seviyesinin KAÖ yarar skorları üzerine etkisi araştırıldığında, üniversite mezunu olanların ilkokul, ortaokul ve lise mezunu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek KAÖ yarar skorları elde ettikleri bulundu.

Yapılan araştırmalar güneş ışınlarına duyarlılığı yüksek (Fitzpatrick deri tipi 1-3) olan kişilerin, güneş ışınlarına duyarlılığı düşük (Fitzpatrick deri tipi 4-6) olanlardan güneşten korunma konusunda daha kararlı olduğunu ve güneşten korunma davranışlarının daha fazla olduğunu göstermiştir (322, 324-326). Bizim alışmamızda ise deri tipinin KA yarar ve zarar algısı üzerine anlamlı bir etkisi görülmeyip, deri tipine göre kişilerin güneşten korunma konusunda kararlı olma durumları değişmedi.

HA'nn güneşten korunma davranışlarına olan etkisi değerlendirildiğinde, hastalığının ciddi olumsuz sonuçları olduğunu düşünenlerin yoğun güneş ışığına maruz kalındığında daima vücudu örten kıyafetler giydiği; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında koruyucu şapkaları 'sık sık' kullananların hastalığın tedavi ile kontrol altına alabileceği inancının yüksek olduğu; tam tersi 'hiçbir zaman' kullanmayanların ise hastalığın tedavi ile kontrol altına alınamayacağı düşüncesine sahip olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Araştırmamız kutanöz melanom tanılı hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin hastalık algısı ve güneşten korunma davranışlarına etkisinin kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Kutanöz melanom tanılı hastaların %71,4'ü açık DT (tip 1-3)'ye sahipti. Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda açık saç (kızıl/sarı/açık kahverengi) ve göz rengi (yeşil/mavi/ela) oranı anlamlı olarak daha yüksekti.

Edinsel melanositik nevüs sayısı, hasta grubunun %51,4'ünde 25 ve üzerindedi. Olguların yaklaşık yarısında (%45,7) displastik nevüs öyküsü mevcuttu. Sigara kullanımı ise hasta grubuna kıyasla sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubunda malign melanom aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı.

İlk kutanöz melanom lezyonu her iki cinste de en sık gövde yerleşimli iken, ikinci sıklıkta ise erkeklerde akral bölge, kadınlarda baş-boyun bölgesi tutulumunun olduğu görüldü. En sık görülen histopatolojik alt tip YYMM (%65,7) olup, ikinci sıklıkta NMM (%17,1), takiben ALMM (%14,3) ve en az oranda ise LMM (%2,9) saptandı. Hastaların büyük bölümü (%57,1) erken lokal evrede iken, %14,3'ü metastatik melanomdu ve çalışmamızdaki hastaların tümör kalınlıklarının en sık (%42,9) 1 mm ve altında olduğu (T1) görüldü.

Çalışmaya dahil edilen kutanöz melanom tanılı hastaların %37,1'inde aralıklı güneş maruziyeti ve %54,3'ünde de mesleki güneş maruziyeti mevcuttu. Hafta içi beş gün ve üzeri güneşe maruziyet öyküsü, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Hastaların %77,1'inde geçmişte güneş yanığı öyküsü mevcut olup, bunların %44,4'ünün büllü güneş yanığı olduğu ve yine bu hastaların %70,4'ünde ilk güneş yanıklarının çocukluk ve adölesan dönemde meydana geldiği görüldü.

Kontrol grubu da dahil çalışmaya katılan herkes (%100) yaşamı boyunca en az bir kez hafif dereceli güneş yanığı yaşadığını ifade ederken, altıdan daha fazla hafif güneş yanığı olan kişilerin, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü. Hayatının belli bir döneminde ağırlı güneş yanığı yaşadığını

belirten 17 hasta (%48,6) vardı ve bu hastaların da 11'i (%64,7) 0-19 yaşları arasındayken ağırlı güneş yanığı yaşadığını ifade etti.

'Asla' güneşlenme amacıyla tatile çıkmama, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırayla %62,9 ve %22,9) ve haziran-ağustos ayları, 11:00-15:00 saatleri arasında 30 dakikadan kısa süreli güneş maruziyeti hasta grubunda %74,3 (n=26) iken, kontrol grubunda %34,3 (n=24) olarak saptandı.

Melanom ilk tanı yaşı ile KAÖ yarar boyutu arasında negatif korelasyon tespit edilirken; eğitim düzeyi üniversite olanların ilkokul, ortaokul ve lise mezunu olanlara göre KAÖ yarar skoru ortalaması anlamlı olarak daha yüksek olarak belirlendi.

Yaş ve cinsiyetin güneşten korunma davranışlarına etkisi görülmezken; eğitim düzeyi üniversite olanlarda güneşlenirken 'sık sık' ve 'daima' güneş kremi kullanma oranlarının daha yüksek olduğu; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ise 'sık sık' ve 'daima' vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma ve gölgede oturma davranışlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü.

Kentsel veya kırsal bölgede yaşamanın ve medeni durumun güneşten korunma davranışlarına herhangi bir etkisi olmadığı görülürken; 5000 TL ve üzeri geliri olanlarda yoğun güneş ışığına maruz kalındığında 'sık sık' vücudu örten giysiler ve güneş gözlüğü kullanma davranışlarının daha fazla olduğu görüldü. Geçen yıl 3-5 kez ağırlı güneş yanığı da, 5000 TL üzeri geliri olanlarda daha azdı.

Evrelerine göre değerlendirildiğinde, Evre 1 kutanöz melanom tanılı hastaların diğerlerine göre daha fazla 'asla' veya 'nadiren' güneşlenme amaçlı tatile çıktığı ve geçen yıl daha fazla (3-5 kez) ağırlı güneş yanığı yaşadığı görüldü.

Hastaların çoğu var olan kutanöz melanomu kronik, olumsuz ve ciddi sonuçları olan, anlam veremedikleri ve endişelerinin yüksek olduğu bir hastalık olarak algılayarak, kendi kendilerine ve tedavi ile bu hastalığı kontrol edebileceklerini düşünmekteydi. Hastalar hastalıklarının daha çok stres ya da endişe, kişinin tutumu- yaşamı hakkında olumsuz düşünmesi, aile problemleri, aşırı çalışma, kişinin duygusal durumu- kendini kötü, gergin, yalnız ve boşlukta hissetmesi, kişilik özellikleri gibi psikolojik faktörlerden kaynaklandığını düşünürken; kaza, yaralanma, şans veya kötü talih gibi faktörlerin hastalıkları üzerinde etkisinin çok daha az olduğunu ifade

etmekteydi. Hastaların yarısına yakınının güneş maruziyetini kesinlikle melanoma yol açan bir faktör olarak düşündüğü görüldü.

Diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark izlenmezken, geçmişte güneş yanığı öyküsü olan hastaların hastalıklarının olumsuz, ciddi sonuçları olduğuna inandığı ve hastalıklarına anlam veremedikleri saptandı. Hastalığının olumsuz, ciddi sonuçları olduğunu düşünenlerin yoğun güneş ışığına maruz kalındığında ‘daima’ vücudu örten kıyafetler giydiği görülürken; yoğun güneş ışığına maruz kalındığında koruyucu şapkaları ‘sık sık’ kullananların hastalığın tedavi ile kontrol altına alabileceği inancının yüksek olduğu, tam tersi ‘hiçbir zaman’ kullanmayanların ise hastalığın tedavi ile kontrol altına alınamayacağı düşüncesine sahip olduğu görüldü.

Sonuç olarak; kutanöz melanom tanılı hastalarda klinik ve sosyodemografik özelliklerin, hastalık algısını ve güneşten korunma davranışlarını etkilediği, melanom tanısı almış olmanın, güneşten korunma konusunda kişilerde pozitif farkındalık yarattığı görülmektedir. Bu hastaların hastalık algısını olumlu yönde değiştirmek, UVR hasarı konusunda farkındalık kazanmalarını sağlamak ve güneşten korunma yöntemleriyle tedaviye uyumlarını geliştirmelerine yardımcı olacaktır. Bu verilerin desteklenmesi için geniş çaplı, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2013;30(1):30-41.
2. Kim HS, Kim EK, Jun HJ, Oh SY, Park KW, Lim DH, et al. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *Bmc Cancer*. 2010;10(1):1-8.
3. Lens M, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(2):179-85.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
5. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Current dermatology reports*. 2013;2:24-34.
6. UV Radiation & Your Skin The Facts. The Risks. How They Affect You. 2021 [Available from: <https://www.skincancer.org/risk-factors/uv-radiation/>].
7. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma research*. 2012;22(2):114.
8. Network NCC. Melanoma: Cutaneous 2021, November 1 2021 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf].
9. Group MS. Türkiye Melanom Yol Haritası. 2012 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Melanom_Yol_Haritasi_II.pdf].
10. Rigel DS, editor *Epidemiology of melanoma*. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 2010: WB Saunders.
11. team TACSmaec. Key Statistics for Melanoma Skin Cancer 2023 [Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8823.00.pdf>].
12. SEER. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. 2019. 2019 [Available from: <https://seer.cancer.gov/>].
13. Mahendraraj K, Sidhu K, Lau CS, McRoy GJ, Chamberlain RS, Smith FO. Malignant melanoma in African–Americans: a population-based clinical outcomes study involving 1106 African–American patients from the surveillance, epidemiology, and end result (SEER) database (1988–2011). *Medicine*. 2017;96(15).

14. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *British Journal of Dermatology*. 2017;177(1):134-40.
15. Tomizuka T, Namikawa K, Higashi T. Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry analysis 2011–2013. *Melanoma Research*. 2017;27(5):492-7.
16. Lazovich D, Vogel RI, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association between indoor tanning and melanoma in younger men and women. *JAMA dermatology*. 2016;152(3):268-75.
17. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Japanese journal of clinical oncology*. 2006;36(12):794-9.
18. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Akman T, Oztop I, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. *Journal of BU ON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2015;20(4):1137-41.
19. Elder D, Murphy G, Elinitsas R, Johnson B, Xu X. Introduction to dermatopathologic diagnosis. *Lever's Histopathology of the Skin*. 2009;10:1-4.
20. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Melanocytes in long-standing sun-exposed skin: quantitative analysis using the MART-1 immunostain. *Archives of dermatology*. 2006;142(7):871-6.
21. Weyers W, Bonczkowitz M, Weyers I, Bittinger A, Schill W-B. Melanoma in situ versus melanocytic hyperplasia in sun-damaged skin: assessment of the significance of histopathologic criteria for differential diagnosis. *The American journal of dermatopathology*. 1996;18(6):560-6.
22. Cui R, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell*. 2007;128(5):853-64.
23. Elder DE. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. *Lever's histopathology of the skin*. 2005.
24. Miller AJ, Mihm Jr MC. Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):51-65.
25. Palmieri G, Capone M, Ascierto ML, Gentilcore G, Stroncek DF, Casula M, et al. Main roads to melanoma. *Journal of translational medicine*. 2009;7(1):1-17.
26. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *nature reviews Cancer*. 2016;16(6):345-58.

27. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2135-47.
28. Rausch MP, Hastings KT. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma: from basic science to clinical application. Exon Publications. 2017:121-42.
29. Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, Tucci M, Silvestris F. Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget*. 2017;8(62):106132.
30. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):98.
31. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo*. 2014;28(6):1005-11.
32. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *Journal of medical genetics*. 2007;44(2):99-106.
33. Yang G, Rajadurai A, Tsao H. Recurrent patterns of dual RB and p53 pathway inactivation in melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125(6):1242-51.
34. Sharpless NE, Chin L. The INK4a/ARF locus and melanoma. *Oncogene*. 2003;22(20):3092-8.
35. Rossi M, Pellegrini C, Cardelli L, Ciciarelli V, Di Nardo L, Fagnoli MC. Familial melanoma: diagnostic and management implications. *Dermatology practical & conceptual*. 2019;9(1):10.
36. Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, Gold B, Munroe D, Rebbeck T, et al. MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(13):998-1007.
37. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *International journal of cancer*. 2008;122(12):2753-60.
38. Swope VB, Abdel-Malek ZA. Significance of the melanocortin 1 and endothelin B receptors in melanocyte homeostasis and prevention of sun-induced genotoxicity. *Frontiers in genetics*. 2016;7:146.
39. Hacker E, Hayward NK. Germline MC1R variants and BRAF mutant melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(10):2354-6.

40. Law MH, Bishop DT, Lee JE, Brossard M, Martin NG, Moses EK, et al. Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for cutaneous malignant melanoma. *Nature genetics*. 2015;47(9):987-95.
41. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN 2 A. *Pigment cell & melanoma research*. 2015;28(2):148-60.
42. Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Risk of other cancers in families with melanoma: novel familial links. *Scientific reports*. 2017;7(1):42601.
43. Kraemer KH, Levy DD, Parris CN, Gozukara EM, Moriwaki S, Adelberg S, et al. Xeroderma pigmentosum and related disorders: examining the linkage between defective DNA repair and cancer. *Journal of Investigative Dermatology*. 1994;103.
44. Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. *Australasian journal of dermatology*. 2009;50(4):231-40.
45. Consortium BCL. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
46. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(6):12222-48.
47. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European journal of cancer*. 2005;41(14):2040-59.
48. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *International journal of dermatology*. 2010;49(4):362-76.
49. Stierner U. Melanocytes, moles and melanoma--a study on UV effects. *Acta dermatovenereologica Supplementum*. 1991;168:1-31.
50. Stadler R, Garbe C. Nevus associated malignant melanomas--diagnostic validation and prognosis. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*. 1991;42(7):424-9.
51. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of dermatology*. 2003;139(12):1620-4.
52. Pellacani G, Scope A, Farnetani F, Casaretta G, Zalaudek I, Moscarella E, et al. Towards an in vivo morphologic classification of melanocytic nevi. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(7):864-72.
53. Kiuru M, Tartar DM, Qi L, Chen D, Yu L, Konia T, et al. Improving classification of melanocytic nevi: Association of BRAF V600E expression with distinct histomorphologic features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(2):221-9.

54. Hart SN, Flotte W, Andrew F, Shah KK, Buchan ZR, Mounajjed T, et al. Classification of melanocytic lesions in selected and whole-slide images via convolutional neural networks. *Journal of Pathology Informatics*. 2019;10(1):5.
55. Ackerman AB, Magana-Garcia M. Naming Acquired Melanocytic Nevi Unna's, Miescher's, Spitz's, Clark's. *The American journal of dermatopathology*. 1990;12(2):193-209.
56. Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, et al. Melanocytic nevi. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft= Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2011;9(9):723-34.
57. Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Congenital-nevus-like nevi, nevi spili, and cafe-au-lait spots in patients with malignant melanoma. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1985;11(3):275-80.
58. Kinsler V, O'hare P, Bulstrode N, Calonje J, Chong W, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(5):1131-43.
59. Bhatt M, Nabatian A, Kriegel D, Khorasani H. Does an increased number of moles correlate to a higher risk of melanoma? : *Future Medicine*; 2016. p. 85-7.
60. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(11):806-12.
61. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment cell research*. 2003;16(3):297-306.
62. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk factors for melanoma by body site. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(5):1241-4.
63. Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *International journal of cancer*. 2009;124(4):937-44.
64. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer prevention research*. 2010;3(2):233-45.
65. Ribero S, Zugna D, Osella-Abate S, Glass D, Nathan P, Spector T, et al. Prediction of high naevus count in a healthy UK population to estimate melanoma risk. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(2):312-8.
66. Ghiasvand R, Robsahm TE, Green AC, Rueegg CS, Weiderpass E, Lund E, et al. Association of phenotypic characteristics and UV radiation exposure with risk of melanoma on different body sites. *JAMA dermatology*. 2019;155(1):39-49.

67. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European journal of cancer*. 2009;45(17):3054-63.
68. HODGSON C. Senile lentigo. *Archives of dermatology*. 1963;87(2):197-207.
69. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. *International journal of cancer*. 1995;62(4):367-76.
70. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology*. 2010;56(1):112-20.
71. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours. (No Title). 2018.
72. Chiarugi A, Quaglino P, Crocetti E, Nardini P, De Giorgi V, Borgognoni L, et al. Melanoma density and relationship with the distribution of melanocytic naevi in an Italian population: A GIPMe study—The Italian multidisciplinary group on melanoma. *Melanoma research*. 2015;25(1):80-7.
73. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European journal of cancer*. 2005;41(1):28-44.
74. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark Jr WH. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;46(8):1787-94.
75. Rahbari H, Mehregan AH. Sporadic atypical mole syndrome: A report of five nonfamilial BK mole syndrome-like cases and histopathologic findings. *Archives of Dermatology*. 1981;117(6):329-31.
76. Elder DE. The dysplastic nevus. *Pathology*. 1985;17(2):291-7.
77. Silva JH, de Sa BCS, de Avila ALR, Landman G, Neto JPD. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma-review article. *Clinics*. 2011;66(3):493-9.
78. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The “dysplastic” nevus. *Clinics in dermatology*. 2009;27(1):103-15.
79. Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Yadav S, et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with 'classic' atypical-mole syndrome: a case-control study. *Archives of dermatology*. 1994;130(8):993-8.

80. Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, Papageorgiou C, Boukovinas I, Bobos M, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):398-406.
81. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Archives of dermatology*. 2010;146(3):265-72.
82. Siskind V, Hughes MCB, Palmer JM, Symmons JM, Aitken JF, Martin NG, et al. Nevi, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *Journal of investigative dermatology*. 2011;131(2):461-7.
83. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer*. 1995;75(S2):707-14.
84. Ricci F, Paradisi A, Fania L, Pallotta S, Sobrino L, Panebianco A, et al. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: a large retrospective cohort study. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2019;156(2):240-3.
85. Pielop J, Brownell I, Duvic M. *Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome*. Wiley Online Library; 2003.
86. High WA, Robinson WA. Genetic mutations involved in melanoma: a summary of our current understanding. *Advances in dermatology*. 2007;23:61-79.
87. Ferrone CR, Porat LB, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *Jama*. 2005;294(13):1647-54.
88. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *Journal of investigative dermatology*. 2003;120(2):217-23.
89. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(17):1215-22.
90. Cai ED, Swetter SM, Sarin KY. Association of multiple primary melanomas with malignancy risk: a population-based analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program database from 1973-2014. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018.
91. Wilson BD, Moon S, Armstrong F. Comprehensive review of ultraviolet radiation and the current status on sunscreens. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2012;5(9):18.

92. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2018;34(1):13-24.
93. De Fabo EC. Initial studies on an in vivo action spectrum for melanoma induction. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):97-104.
94. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer research*. 2004;64(18):6372-6.
95. Bulliard J-L, Cox B, Elwood JM. Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. *Cancer Causes & Control*. 1994;5:234-40.
96. Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations—US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Archives of dermatology*. 2005;141(4):477-81.
97. McGovern V. Epidemiological aspects of melanoma: a review. *Pathology*. 1977;9(3):233-41.
98. Ley RD. Dose Response for Ultraviolet Radiation A–induced Focal Melanocytic Hyperplasia and Nonmelanoma Skin Tumors in *Monodelphis domestica*¶. *Photochemistry and photobiology*. 2001;73(1):20-3.
99. Mitchell D, Paniker L, Sanchez G, Trono D, Nairn R. The etiology of sunlight-induced melanoma in *Xiphophorus* hybrid fish. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*. 2007;46(8):679-84.
100. Madigan LM, Lim HW. Tanning beds: Impact on health, and recent regulations. *Clinics in dermatology*. 2016;34(5):640-8.
101. Kanavy HE, Gerstenblith MR, editors. Ultraviolet radiation and melanoma. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 2011: WB Saunders.
102. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(9):2318-24.
103. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3172-7.
104. Rieger E, Soyer HP, Garbe C, Büttner P, Kofler R, Weiss J, et al. Overall and site-specific risk of malignant melanoma associated with nevus counts at different body sites: a multicenter case-control study of the German Central Malignant-Melanoma Registry. *International journal of cancer*. 1995;62(4):393-7.

105. Harrison SL, Speare R, Wronski I, MacLennan R. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *The Lancet*. 1994;344(8936):1529-32.
106. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case–case–control study. *British journal of cancer*. 2006;94(5):743-51.
107. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer*. 2005;41(1):45-60.
108. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in dermatology*. 2009;27(1):3-9.
109. Elwood JM, Gallagher RP, Hill G, Pearson J. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure—the Western Canada Melanoma Study. *International journal of cancer*. 1985;35(4):427-33.
110. Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeny L, Rampen F, Ruiter DJ, Verbeek A. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environmental health perspectives*. 1993;101(3):252-5.
111. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *International journal of cancer*. 1997;73(2):198-203.
112. Tripp MK, Peterson SK, Prokhorov AV, Shete SS, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Correlates of sun protection and sunburn in children of melanoma survivors. *American journal of preventive medicine*. 2016;51(3):e77-e85.
113. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term Ultraviolet Flux, Other Potential Risk Factors, and Skin Cancer Risk: A Cohort Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(6):1080-9.
114. Shuster S. Is sun exposure a major cause of melanoma? No. *Bmj*. 2008;337.
115. Bologna JL SJ, Cerroni L. *DERMATOLOGY*. ed2018 t, editor2018.
116. Hearn R, Kerr A, Rahim K, Ferguson J, Dawe R. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(4):931-5.
117. Salvador JMO, Pérez-Ferriols A, de Miquel VA, Temporal MS, Corell JJV. Incidence of non-melanoma skin cancer in patients treated with psoralen and ultraviolet A therapy. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019;152(12):488-92.
118. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a

systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26:22-31.

119. Ortiz-Salvador J, Subiabre-Ferrer D, Saneleuterio-Temporal M, Martínez AV, Pérez-Ferriols A, Corell JV, et al. Photocarcinogenic risk associated with narrowband UV-B phototherapy: an epidemiologic study in a tertiary care hospital. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2018;109(4):340-5.

120. Stern RS, up Study PF. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(5):755-61.

121. Kubica AW, Brewer JD, editors. *Melanoma in immunosuppressed patients*. Mayo Clinic Proceedings; 2012: Elsevier.

122. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Archives of dermatology*. 2011;147(7):790-6.

123. Penn I. Malignant Melanoma In Organ Allograft Recipients1, 2. *Transplantation*. 1996;61(2):274-8.

124. Bormann G, Marsch W, Haerting J, Helmbold P. Concomitant traumas influence prognosis in melanomas of the nail apparatus. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(1):76-80.

125. Ghariani N, Boussofara L, Kenani N, Ghannouchi N, Mebazaa A, Denguezli M, et al. Post traumatic amelanotic subungual melanoma. *Dermatology Online Journal*. 2008;14(1).

126. Akay BN, Atak MF, Heper AO, Farabi B. Spindle cell melanoma arising in a burn scar: An unusual presentation with dermatoscopic findings. *Dermatologic therapy*. 2019;32(6):e13123.

127. Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes & Control*. 1997;8:356-70.

128. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *The Journal of nutrition*. 2007;137(9):2098-105.

129. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. Antioxidant supplementation and risk of incident melanomas: results of a large prospective cohort study. *Archives of dermatology*. 2009;145(8):879-82.

130. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry IV D, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004;13(6):1042-51.

131. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami H-O, Ekbom A, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *European journal of cancer*. 2013;49(3):642-57.
132. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer causes & control*. 2003;14:847-57.
133. Kessides MC, Wheless L, Hoffman-Bolton J, Clipp S, Alani RM, Alberg AJ. Cigarette smoking and malignant melanoma: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):84-90.
134. Sondermeijer L, Lamboo LG, de Waal AC, Galesloot TE, Kiemeny LA, van Rossum M, et al. Cigarette smoking and the risk of cutaneous melanoma: a case-control study. *Dermatology*. 2020;236(3):228-36.
135. Rota M, Pasquali E, Bellocchio R, Bagnardi V, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose-risk meta-analysis. *British journal of dermatology*. 2014;170(5):1021-8.
136. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, Cho E. Alcohol intake and risk of incident melanoma: a pooled analysis of three prospective studies in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016;25(12):1550-8.
137. Burgard B, Schoepe J, Holzschuh I, Schiekfer C, Reichrath S, Stefan W, et al. Solarium use and risk for malignant melanoma: meta-analysis and evidence-based medicine systematic review. *Anticancer research*. 2018;38(2):1187-99.
138. Vågerö D, Ringbäck G, Kiviranta H. Melanoma and other tumors of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961-1979. *British journal of cancer*. 1986;53(4):507-12.
139. Lee PY, Silverman MK, Rigel DS, Vossaert KA, Kopf AW, Bart RS, et al. Level of education and the risk of malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(1):59-63.
140. Linos E, Li W, Han J, Li T, Cho E, Qureshi A. Lifetime ultraviolet radiation exposure and lentigo maligna melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(6):1666-8.
141. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(20):1926-36.
142. Bastian BC. Understanding the progression of melanocytic neoplasia using genomic analysis: from fields to cancer. *Oncogene*. 2003;22(20):3081-6.

143. Rodic N, Glusac EJ. Detection of occult invasion in melanoma in situ. *JAMA dermatology*. 2017;153(6):611-.
144. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E-A, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, et al. Cutaneous melanoma—a long road from experimental models to clinical outcome: a review. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1566.
145. Bax MJ, Johnson TM, Harms PW, Schwartz JL, Zhao L, Fullen DR, et al. Detection of occult invasion in melanoma in situ. *JAMA dermatology*. 2016;152(11):1201-8.
146. Chan MP, Fullen DR, Johnson TM. Detection of Occult Invasion in Melanoma in Situ—Reply. *JAMA dermatology*. 2017;153(6):611-2.
147. McKee PH, Calonje JE. *Diagnostic Atlas of Melanocytic Pathology: Expert Consult: Online and Print*: Elsevier Health Sciences; 2009.
148. Elder DE ER, Johnson BL, Murphy GF, Xu X., editor. *Histopathology of the skin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
149. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS. Breslow thickness and Clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer*. 2000;88(3):589-95.
150. Menzies SW, Liyanarachchi S, Coates E, Smith A, Cooke-Yarborough C, Lo S, et al. Estimated risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Melanoma Research*. 2020;30(2):193-7.
151. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of surgery*. 1970;172(5):902.
152. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020;144(4):500-22.
153. Lohman ME, Steen AJ, Grekin RC, North JP. The utility of PRAME staining in identifying malignant transformation of melanocytic nevi. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2021;48(7):856-62.
154. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Modern pathology*. 2006;19:S4-S20.
155. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MM, Michalany N, et al. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. *American journal of clinical pathology*. 2014;142(4):485-91.
156. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE—an evolving concept in the early detection of melanoma. *Archives of dermatology*. 2005;141(8):1032-4.

157. AH E JH. Fitzpatrick's Dermatology. Edition t, editor2019.
158. Demierre M-F, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. Archives of dermatology. 2005;141(6):745-50.
159. Cox N, Aitchison T, MacKie R. Extrafacial lentigo maligna melanoma: analysis of 71 cases and comparison with lentigo maligna melanoma of the head and neck. British Journal of Dermatology. 1998;139(3):439-43.
160. Higgins II HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(2):181-90.
161. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990–2000. Journal of Investigative Dermatology. 2005;125(4):685-91.
162. Kallini JR, Jain SK, Khachemoune A. Lentigo maligna: review of salient characteristics and management. American journal of clinical dermatology. 2013;14:473-80.
163. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. Archives of dermatology. 2009;145(4):427-34.
164. Piliang MP. Acral lentiginous melanoma. Surgical Pathology Clinics. 2009;2(3):535-41.
165. Zell JA, Cinar P, Mobasher M, Ziogas A, Meyskens Jr FL, Anton-Culver H. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(1):66-675.
166. Kim SY, Yun SJ. Cutaneous melanoma in Asians. Chonnam medical journal. 2016;52(3):185-93.
167. Kolla AM, Vitiello GA, Friedman EB, Sun J, Potdar A, Daou H, et al. Acral lentiginous melanoma: a United States multi-center substage survival analysis. Cancer Control. 2021;28:10732748211053567.
168. Zebary A, Omholt K, Vassilaki I, Höiom V, Lindén D, Viberg L, et al. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma. Journal of dermatological science. 2013;72(3):284-9.
169. Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. Cancer Causes & Control. 2009;20:115-9.

170. Bansal SP, Dhanawade SS, Arvandekar AS, Mehta V, Desai RS. Oral amelanotic melanoma: a systematic review of case reports and case series. *Head and Neck Pathology*. 2021;1-12.
171. Chaharyn B, Yip S, Maguire JA. Amelanotic melanocytoma of the cervicomedullary junction. *Clinical Neuropathology*. 2022;41(1):3.
172. Stokar E, Rodriguez C, Feldman J. Desmoplastic Melanoma Masquerading as Neurofibroma. *Cutis*. 2021;107(5):258-60.
173. Amin S, Haugh A, Bubley J, Verzi A, Merkel E, Lee C, et al. Immunohistochemical and molecular analysis of spitzoid neoplasms with pulverocyte subclones. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2018;43(7):782-9.
174. Kamino H. Spitzoid melanoma. *Clinics in dermatology*. 2009;27(6):545-55.
175. Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan D, Patel KP, Mehrotra M, et al. Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. *Modern Pathology*. 2014;27(11):1468-78.
176. Kim SK, Yang JY, Han JH, Kwon JE. Metastatic blue nevus-like melanoma detected by liquid-based catheterized urine cytology. *Annals of Dermatology*. 2018;30(3):356-60.
177. Roncati L, Pisciolli F. Animal-type melanoma: A mini-review concerning with one of the rarest variants of human melanoma. *Klinická onkologie*. 2018;31(6).
178. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, Rees R, Sabel MS, Wong S, et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(1):129-36.
179. Wilson MA, Zhong J, Rosenbaum BE, Utter K, Moran U, Darvishian F, et al. Impact of initial stage on metastatic melanoma survival. *Melanoma research*. 2019;29(3):281.
180. Ilyas M, Costello CM, Zhang N, Sharma A. The role of the ugly duckling sign in patient education. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(6):1088-95.
181. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *Jama*. 2004;292(22):2771-6.
182. Babino G, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2015 October; 150 (5): 507-19. *Giornale Italiano di Dermatologia*. 2015;150.
183. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butlle JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):e17-e27.

184. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. *Dermatology*. 2004;208(1):27-31.
185. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice: 'Chaos and clues'. *Australian family physician*. 2012;41(7):482-7.
186. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer H, Corona R, Sera F, Blum A, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *British journal of dermatology*. 2006;154(3):431-7.
187. Swanson NA, Lee KK, Gorman A, Lee HN. Biopsy techniques: diagnosis of melanoma. *Dermatologic clinics*. 2002;20(4):677-80.
188. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(5):690-4.
189. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):208-50.
190. Wright F, Souter L, Kellett S, Easson A, Murray C, Toye J, et al. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2019;26(4):541-50.
191. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(8):775-84.
192. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(10):998-1012.
193. Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2229-40.
194. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;378(9803):1635-42.
195. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. *Annals of surgical oncology*. 2018;25:356-77.
196. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(32):3000-8.

197. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2211-22.
198. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(33):3947-70.
199. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(12):2444-58.
200. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1845-55.
201. Diamantopoulos P, Gogas H. Melanoma immunotherapy dominates the field. *Annals of translational medicine*. 2016;4(14).
202. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UN, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma: North American Intergroup E1609. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6):567.
203. Baksh K, Weber J, editors. Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Seminars in oncology*; 2015: Elsevier.
204. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1824-35.
205. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1558-68.
206. Tang T, Eldabaje R, Yang L. Current status of biological therapies for the treatment of metastatic melanoma. *Anticancer research*. 2016;36(7):3229-41.
207. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The lancet oncology*. 2014;15(3):323-32.

208. King JW, Nathan PD. Role of the MEK inhibitor trametinib in the treatment of metastatic melanoma. *Future Oncology*. 2014;10(9):1559-70.
209. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1813-23.
210. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *European journal of cancer*. 2004;40(12):1825-36.
211. Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, Scolyer RA, Tetzlaff MT, Antdbacka R, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *The Lancet Oncology*. 2019;20(7):e378-e89.
212. Keilholz U, Ascierto P, Dummer R, Robert C, Lorigan P, Van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*. 2020;31(11):1435-48.
213. Michielin O, Van Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1884-901.
214. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer science*. 2016;107(10):1373-9.
215. Tang L, Fritzsche K, Leonhart R, Pang Y, Li J, Song L, et al. Emotional distress and dysfunctional illness perception are associated with low mental and physical quality of life in Chinese breast cancer patients. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):1-10.
216. Heijmans M, de Ridder D. Assessing illness representations of chronic illness: Explorations of their disease-specific nature. *Journal of behavioral medicine*. 1998;21:485-503.
217. Petrie K, Weinman J. Why illness perceptions matter. *Clinical medicine*. 2006;6(6):536.
218. Özkan S, Turgay M. Mastektomi olgularında psikiyatrik morbidite, psikososyal uyum ve kanser, organ kaybı psikopatoloji ilişkisi *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1992;29(4):207-15.
219. Küçükbakar A. Kanser tanısını yeni alan ve hastalığı tekrarlayan bireylerin hastalığı algılamalarının belirlenmesi. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. 2011.
220. Scharloo M, Kaptein A, Weinman J, Hazes J, Willems L, Bergman W, et al. Illness perceptions, coping and functioning in patients with rheumatoid arthritis, chronic obstructive pulmonary disease and psoriasis. *Journal of psychosomatic research*. 1998;44(5):573-85.

221. Marshall GN. A multidimensional analysis of internal health locus of control beliefs: Separating the wheat from the chaff? *Journal of personality and social psychology*. 1991;61(3):483.
222. Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11(3):3-18.
223. Weinman J, Petrie KJ, Moss-Morris R, Horne R. The illness perception questionnaire: a new method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and health*. 1996;11(3):431-45.
224. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychology and health*. 2002;17(1):1-16.
225. Kocaman N, Özkan M, Armay Z, Özkan S. Hastalık Algısı Ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007;8(4):271-80.
226. Ülker G. Güneş, sıcak ve derimiz. *Ankara Medical Journal*. 2015;15(3).
227. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong BK, Prüss-Üstün A, Organization WH. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation: World Health Organization; 2006.
228. Health UDo, Services H. The Surgeon General's call to action to prevent skin cancer. 2014.
229. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(2):301-17.
230. Güngör E. Ultraviyole radyasyonu ve foto yaşlanma. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*. 2010;3:22-6.
231. Mutlu B, Şen O, Toros H. Ultraviyole radyasyonun insan sağlığı üzerine etkileri. III Atmosfer Bilimleri Sempozyumu (19–21 Mart 2003) Bildiri Kitabı İstanbul. 2003:84-9.
232. Johnson K, Davy L, Boyett T, Weathers L, Roetzheim RG. Sun protection practices for children: knowledge, attitudes, and parent behaviors. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2001;155(8):891-6.
233. Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2012;78:9.
234. Glanz K, Mayer JA. Reducing ultraviolet radiation exposure to prevent skin cancer: Methodology and measurement. *American journal of preventive medicine*. 2005;29(2):131-42.

235. Dadlani C, Orlow SJ. Planning for a brighter future: a review of sun protection and barriers to behavioral change in children and adolescents. *Dermatology Online Journal*. 2008;14(9).
236. Jo P, Velicer W. The transtheoretical model of health behavior change. *American Journal of Health Promotion*. 1997;12(1):38-48.
237. Aygun O, Ergun A. Decisional balance and self-efficacy for sun protection: measurement among Turkish adolescents. *Nursing research*. 2014;63(5):309-19.
238. Glanz K, Saraiya M, Wechsler H. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. 2002.
239. Seyhan M. Güneşten korunmada giysilerin rolü. *Türkiye Klinikleri Journal Cosmetol*. 2004;5:157-61.
240. Sinclair C, Foley P. Skin cancer prevention in Australia. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(s3):116-23.
241. Adam J. Sun-protective clothing. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 1998;3(1):50-3.
242. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(6):937-58.
243. Sliney DH. Photoprotection of the eye—UV radiation and sunglasses. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2001;64(2-3):166-75.
244. Özçelik S, Akyol M. Topikal Güneş Koruyucular. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2002;12(2 Suppl 1):S 76-80.
245. Diffey BL. Is daily use of sunscreens of benefit in the UK? *British Journal of Dermatology*. 2002;146(4):659-62.
246. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clinics in dermatology*. 2008;26(6):614-26.
247. Türsen Ü. Güneşten Koruyucular. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*. 2010;3(2):35-42.
248. Jansen R, Osterwalder U, Wang SQ, Burnett M, Lim HW. Photoprotection: part II. Sunscreen: development, efficacy, and controversies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(6):867. e1-. e14.
249. Wang SQ, Tanner PR, Lim HW, Nash J. The evolution of sunscreen products in the United States—a 12-year cross sectional study. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2012;12:197-202.

250. Kimura E, Kawano Y, Todo H, Ikarashi Y, Sugibayashi K. Measurement of skin permeation/penetration of nanoparticles for their safety evaluation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2012;35(9):1476-86.
251. Miquel-Jeanjean C, Crépel F, Raufast V, Payre B, Datas L, Bessou-Touya S, et al. Penetration study of formulated nanosized titanium dioxide in models of damaged and sun-irradiated skins. *Photochemistry and photobiology*. 2012;88(6):1513-21.
252. Stiefel C, Schwack W. Photoprotection in changing times—UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *International Journal of Cosmetic Science*. 2015;37(1):2-30.
253. Kaymak Y, İlter N. Güneşten Koruyucu Ürünler. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*. 2010;3(3):34-9.
254. ÇAYIRLI M, TUNCA M, AÇIKGÖZ G. Güneşten Korunma ve Güneşten Koruyucular. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12(2).
255. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(4):748-58.
256. Skotarczak K, Osmola-Mankowska A, Lodyga M, Polanska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(1):98-112.
257. Chatelain E, Gabard B. Photostabilization of Butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzon) and Ethylhexyl methoxycinnamate by Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a New UV Broadband Filter¶. *Photochemistry and photobiology*. 2001;74(3):401-6.
258. Fourtanier A, Moyal D, Seit  S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl® SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2008;24(4):164-74.
259. Apaydın R. Güneşten Koruyucu Ürünlerin Güvenilirliği ve Yan Etkileri. *Kozmetoloji Dergisi*. 2004;5 (41): 23-8.
260. Bouillon C. Recent advances in sun protection. *Journal of dermatological science*. 2000;23:S57-S61.
261. Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR. Microfine zinc oxide (Z-cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):85-90.
262. Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatologic Therapy*. 2007;20(5):360-76.

263. Maier T, Korting HC. Sunscreens—which and what for? Skin pharmacology and physiology. 2005;18(6):253-62.
264. Moloney FJ, Collins S, Murphy GM. Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. American journal of clinical dermatology. 2002;3:185-91.
265. Lowe N. An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses. Dermatologic clinics. 2006;24(1):9-17.
266. Wolf P, Hoffmann C, Quehenberger F, Grinschgl S, Kerl H. Immune protection factors of chemical sunscreens measured in the local contact hypersensitivity model in humans. Journal of investigative dermatology. 2003;121(5):1080-7.
267. Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population: results of a randomized controlled trial. Archives of dermatology. 1995;131(4):415-21.
268. Benson HA. Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin. American journal of clinical dermatology. 2000;1:217-24.
269. Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S. The frequency of reactions to sunscreens: results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia. British Journal of Dermatology. 1993;128(5):512-8.
270. McLean DI, Gallagher R. Sunscreens: use and misuse. Dermatologic clinics. 1998;16(2):219-26.
271. Nash J. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreen products. Dermatologic Clinics. 2006;24(1):35-51.
272. Knowland J, McKenzie EA, McHugh PJ, Cridland NA. Sunlight-induced mutagenicity of a common sunscreen ingredient. FEBS letters. 1993;324(3):309-13.
273. Hayden CG, Roberts MS, Benson HA. Systemic absorption of sunscreen after topical application. The lancet. 1997;350(9081):863-4.
274. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2001;33(3):285-99.
275. Watkinson A, Brain K, Walters K, Hadgraft J. Prediction of the percutaneous penetration of ultra-violet filters used in sunscreen formulations. International journal of cosmetic science. 1992;14(6):265-75.
276. Ballantine KR, Watson H, Macfarlane S, Winstanley M, Corbett RP, Spearing R, et al. Small numbers, big challenges: adolescent and young adult cancer incidence and survival in New Zealand. Journal of Adolescent and Young Adult Oncology. 2017;6(2):277-85.

277. Watson M, Geller AC, Tucker MA, Guy Jr GP, Weinstock MA. Melanoma burden and recent trends among non-Hispanic whites aged 15–49 years, United States. *Preventive medicine*. 2016;91:294-8.
278. Gamsızkan M, Yılmaz İ, Büyükbabani N, Demirkese C, Demiriz M, Astarıcı HM. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014.
279. Baykal C, Atci T, Akay BN. Is the frequency of primary cutaneous melanoma increasing in Turkey? An evaluation of the experiences of two dermatology centers. *Journal of Oncological Sciences*. 2018;4(1):19-23.
280. Solak M, Kilickap S, Celik I. Retrospective evaluation of malignant melanoma patients: A single-center experience. *Family Practice and Palliative Care*. 2021;6(2):98-104.
281. Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, Whiteman DC. Evaluation of sex-specific incidence of melanoma. *JAMA dermatology*. 2020;156(5):553-60.
282. Jiang A, Rambhatla P, Eide M. Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(4):885-915.
283. Hashibe M, Kirchhoff AC, Kepka D, Kim J, Millar M, Sweeney C, et al. Disparities in cancer survival and incidence by metropolitan versus rural residence in Utah. *Cancer medicine*. 2018;7(4):1490-7.
284. Bram H, Frauendorfer M, Spencer S, Hartos J. Does the prevalence of skin cancer differ by metropolitan status for males and females in the United States. *J Prev Med*. 2017;3:1-6.
285. Azhar AF, Faheem S, editors. Comparison of melanoma incidence in metropolitan areas versus nonmetropolitan areas in the state of Texas stratified by poverty classification. *Baylor University Medical Center Proceedings*; 2019: Taylor & Francis.
286. Bataille V, Bishop J, Sasieni P, Swerdlow A, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *British journal of cancer*. 1996;73(12):1605-11.
287. Kricker A, Armstrong BK, Goumas C, Litchfield M, Begg CB, Hummer AJ, et al. Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer Causes & Control*. 2007;18:295-304.
288. Wei EX, Qureshi AA, Han J, Li TY, Cho E, Lin JY, et al. Trends in the diagnosis and clinical features of melanoma in situ (MIS) in US men and women: a prospective, observational study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(4):698-705.

289. Holman C, Mulroney C, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *International Journal of Cancer*. 1980;25(3):317-23.
290. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;66(2):464S-77S.
291. Koch CA, Diamanti-Kandarakis E. Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals—is it time to act? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16:269-70.
292. Stone TW, McPherson M, Darlington LG. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. *EBioMedicine*. 2018;30:14-28.
293. Karimi K, Lindgren T, Koch C, Brodell RT. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2016;17:389-403.
294. Dennis LK, Lowe JB, Lynch CF, Alavanja MC. Cutaneous melanoma and obesity in the Agricultural Health Study. *Annals of epidemiology*. 2008;18(3):214-21.
295. Dobbins M, Decorby K, Choi B. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013.
296. Samanic C, Chow W-H, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes & Control*. 2006;17:901-9.
297. Pothiwala S, Qureshi AA, Li Y, Han J. Obesity and the incidence of skin cancer in US Caucasians. *Cancer causes & control*. 2012;23:717-26.
298. Lachenmeier DW, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetaldehyde in alcoholic beverages: risk assessment outside ethanol metabolism. *Addiction*. 2009;104(4):533-50.
299. Lachenmeier DW, Sohnus E-M. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(8):2903-11.
300. Collins SE. Associations between socioeconomic factors and alcohol outcomes. *Alcohol research: current reviews*. 2016;38(1):83.
301. Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J, Gray L, Leyland AH. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *The Lancet Public Health*. 2017;2(6):e267-e76.
302. Leveque L, Dalac S, Domp Martin A, Louvet S, Euvrard S, Catteau B, et al., editors. Melanoma in organ transplant patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*; 2000.
303. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *British Journal of Dermatology*. 2006;154(3):472-7.

304. van der Velden HM, van Rossum MM, Blokk WA, Boezeman J, Gerritsen M-JP. Clinical characteristics of cutaneous melanoma and second primary malignancies in a dutch hospital-based cohort of cutaneous melanoma patients. *Dermatology Research and Practice*. 2009;2009.
305. Wei EX, Li X, Nan H. Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(2):489-99.
306. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, et al. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(1):50-7.
307. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(2):131-8.
308. Ünal TD. Histopathological Analysis of Cutaneous and Mucosal Malignant Melanoma Cases *Bozok Tıp Derg* 2018;8(1):31-7 *Bozok Med J* 2018;8(1):31-7. 2018.
309. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: clinical and demographical properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):620-1.
310. Sula B, Uçmak F, Kaplan MA, Urakçi Z, Arica M, Isikdogan A. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in Southeast Anatolia in Turkey. *Pan African Medical Journal*. 2016;24(1).
311. Yorulmaz H, Tatar A, Saltukoğlu G, Soylu G. Diyabetli hastalarda hastalık algısını etkileyen faktörlerin incelenmesi. *FSM İlmî Araştırmalar İnsan ve Toplum Bilimleri Dergisi*. 2013(2):367-87.
312. Cartwright T, Endean N, Porter A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(5):1034-9.
313. Noormohammadpour P, Fakour Y, Nazemei MJ, Ehsani A, Gholamali F, Morteza A, et al. Evaluation of some psychological factors in psoriatic patients. *Iranian journal of psychiatry*. 2015;10(1):37.
314. Wahl AK, Robinson HS, LANGELAND E, Larsen MH, Polesie ALK, Moum TÅ. Clinical characteristics associated with illness perception in psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 2014;94(3):271-5.
315. Chen P, Broadbent E, Coomarasamy C, Jarrett P. Illness perception in association with psychological functioning in patients with discoid lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(3):824-6.

316. Chiang Y, Bundy C, Griffiths C, Paus R, Harries M. The role of beliefs: lessons from a pilot study on illness perception, psychological distress and quality of life in patients with primary cicatricial alopecia. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(1):130-7.
317. AlGhamdi KM. Beliefs and perceptions of Arab vitiligo patients regarding their condition. *International journal of dermatology*. 2010;49(10):1141-5.
318. Firooz A, Bouzari N, Fallah N, Ghazisaidi B, Firoozabadi MR, Dowlati Y. What patients with vitiligo believe about their condition. *International journal of dermatology*. 2004;43(11):811-4.
319. Dennis LK, Vanbeek MJ, Freeman LEB, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Annals of epidemiology*. 2008;18(8):614-27.
320. Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Colonna S, Bidoli E. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population. *European Journal of Cancer*. 1992;28(6-7):1172-6.
321. Butler D, Lloyd-Lavery A, Archer C, Turner R. Awareness of and attitudes towards skin-cancer prevention: a survey of patients in the UK presenting to their general practice. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2013;38(4):338-43.
322. Falk M, Anderson C. Influence of age, gender, educational level and self-estimation of skin type on sun exposure habits and readiness to increase sun protection. *Cancer epidemiology*. 2013;37(2):127-32.
323. Weinstock MA, Rossi JS, Redding CA, Maddock JE, Cottrill SD. Sun protection behaviors and stages of change for the primary prevention of skin cancers among beachgoers in southeastern New England. *Annals of Behavioral Medicine*. 2000;22(4):286-93.
324. Akarsu S, Ozbagcivan O, Ilknur T, Semiz F, Fetil E. Influence of demographic and clinical characteristics of actinic keratosis patients on illness perceptions and readiness to increase sun protection behaviours: An exploratory study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2017;33(3):143-55.
325. Santmyre BR, Feldman SR, Fleischer Jr AB. Lifestyle high-risk behaviors and demographics may predict the level of participation in sun-protection behaviors and skin cancer primary prevention in the United States: results of the 1998 National Health Interview Survey. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2001;92(5):1315-24.
326. Longo I, Serra-Guillén C. Quality of life, behaviour and attitudes towards actinic keratosis in Spain: the PIQA study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2018;109(4):331-9.

8. EKLER

EK-1

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Melanom, deriye rengini veren ve “melanosit” olarak adlandırılan hücrelerden gelişen bir deri kanseridir. Oluşumunda, güneş ışığına yoğun maruziyet önemli rol oynamaktadır. Açık tenli, sarı veya kıızıl saçlı, mavi gözlü ve çilli kişilerde melanom gelişme riski daha yüksektir. Aile öyküsü de melanom gelişme riskini artırmaktadır. Ancak, bu iyi bilinen nedenlerin dışında, henüz net olarak anlaşılamayan birçok faktörün de melanom gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir.

Bu araştırmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı’nda, melanom tanısı ile izlenen hastaların özelliklerini incelemek ve risk faktörlerini araştırmak amaçlanmaktadır. Araştırmaya katılım isteğe bağlıdır. Herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz veya istediğiniz zaman araştırmadan çekilebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Araştırmayı kabul etmeniz durumunda sizden bu onam formunu imzalamanız istenecektir. Doktorunuz tarafından size melanom hastalığı, kişisel alışkanlıklarınız ve güneşten korunma alışkanlıklarınız ile ilgili birtakım sorular yöneltilenmektedir. Cevaplanmasını istediğimiz sorgulama formları yaklaşık olarak 30 dakikanızı alacaktır. Sizden çalışma kapsamında herhangi bir ek tetkik istenmeyecektir. Dolayısıyla herhangi bir ek tetkik ve tedavi nedeni size veya bağlı olduğunuz sağlık kurumuna hiçbir ücret ödetilmeyecektir. Çalışmaya katılmanız durumunda size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışmamız bir anket çalışması olduğu için, çalışmaya katılmanız durumunda herhangi bir riske maruz kalmayacaksınız.

Bu araştırmanın 1 yıl sürmesi ve bu süreç içerisinde en az 104 katılımcı alınması planlanmaktadır. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde sizi zamanında bilgilendireceğiz. Araştırmaya katılmanız size bir risk oluşturmadığı gibi doğrudan bir yarar da sağlamayacaktır. Ancak, araştırma sonucunda elde edeceğimiz bilimsel verileri, toplumu melanomdan korumak için yapılabilecek bilgilendirme ve bilinçlendirme süreçlerini şekillendirmek, melanom risk faktörlerini incelemek ve bilimsel yayın üretmek amacıyla kullanmayı hedefliyoruz.

Araştırmayı düzenleyen sorumlu hekimler, etik kurul, kurumumuz ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacak olup, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamanız ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Hastanın Beyanı:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmzası:

ACIKLAMAYI YAPAN ARASTIRMACININ

Adı Soyadı: Dr. Özlem GÜRBÜZ

Tel:

Tarih:

İmzası:

EK-2

OLGU RAPOR FORMU

HASTAYA AİT FİZİKSEL VE SOSYODEMOGRAFİK VERİLER:

Adı Soyadı: Hasta No: Tarih:

Yaş: Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek

BOY(CM): KİLO(KG): VKI:

BEL ÇEVRESİ(CM): BEL/BOY ORANI:

FİTZPATRİCK DERİ TİPİ:

EFELİD (ÇİL) VARLIĞI: ☐ Yok ☐ Var

GÖZ RENGİ: ☐ YEŞİL/MAVİ/ELA ☐ KAHVERENGİ/SİYAH

SAÇ RENGİ: ☐ KIZIL/SARI/AÇIK KAHVERENGİ ☐ KOYU KAHVERENGİ/SİYAH

MELANOSİTİK NEVÜS VARLIĞI:

➤ KONJENİTAL MELANOSİTİK NEVÜS : ☐ Yok ☐ Var

VARSA BOYUTU: ☐ <1,5 CM ☐ 1,5-19 CM ☐ ≥20 CM

➤ EDİNSEL MELANOSİTİK NEVÜS SAYISI: ☐ 0-10 ☐ 11-24 ☐ ≥25

Eğitim düzeyi: ☐ İlkokul (<5yıl) ☐ Ortaokul (6-8 yıl) ☐ Lise (9-11 yıl) ☐ Üniversite
(>11 yıl)

Medeni Durum: ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Dul/Boşanmış/Ayrı yaşıyor

Meslek: ☐ Ev Hanımı ☐ Kamu Görevlisi

☐ İşçi ☐ Çiftçi ☐ Emekli

☐ Serbest ☐ Çalışmıyor

☐ Diğer.....

ÇALIŞMA ORTAMI: ☐ Açık ☐ Kapalı ☐ Açık + Kapalı alan

Aktif (Şu an) çalışıyor musunuz ?

☐ Evet ☐ Hayır

Maddi durumu: ☐ <2000 TL ☐ 2000 – 5000 TL ☐ >5000 TL

Yaşadığı Şehir:

☐ Kentsel

☐ Kırsal

EN AZ 6 AY İKAMET ETTİĞİNİZ ŞEHİRLER?

ÖZ VE SOYGECMİS:

Bilinen Kronik Hastalıklar: ☐ Yok ☐ Var

Varsa

Kullandığı ilaçlar: ☐ Yok ☐ Var

Varsa:.....

Sigara kullanımı: ☐ Kullanmayan ☐ Kullanan ☐ Daha önce içen ve bırakan

☐ Paket / Yıl (Tahmini günde 1 paket sigara içilen yıl sayısı)

Alkol Kullanımı: ☐ Yok ☐ Var

Varsa: ☐ Sosyal içici ☐ Bağımlı

Kahve (Fincan /Gün): ☐ Yok ☐ Var

Deri Hastalığı (Vitiligo, Albinizm, KserodermaPigmentozum) ? ☐ Yok ☐ Var

DİSPLASTİK NEVÜS ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

MALİGN MELANOM İLK TANI

- BAŞLANGIÇ YAŞI:
- LEZYON BÖLGESİ:
- HİSTOLOJİK TİPİ:
- BRESLOW KALINLIĞI:
- EŞLİK EDEN MUTASYONLAR:
- EVRE: (ÜLSERASYON/BRESLOW/LENF NODU)

HİSTOPATOLOJİK OLARAK MALİGN MELANOM İLE SONUÇLANMIŞ NEVÜS SAYISI:

.....

MALİGN MELANOMA YÖNELİK ALINAN TEDAVİLER:

FOTOTERAPİ ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

VARSA: ☐ PUVA ☐ DAR BAND UVB

SEANS SAYISI: ☐ 0-49 ☐ 50-99 ☐ 100-149 ☐ ≥150

IMMUNSUPRESYON DURUMU (KT, IS İLAÇ KULLANIM ÖYKÜSÜ, HIV ENF) : ☐ Yok

☐ Var

GÜNEŞ YANIĞI ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

VARSA: ☐ BÜLLÜ ☐ BÜL OLMAKSIZIN ERİTEM

VARSA OLUŞTUĞU İLK YAŞ : ☐ <13 ☐ 13-17

☐ ≥ 18

NON-MELANOM DERİ KANSERİ ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

MALİGNİTE ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

VARSA: ☐ SOLİD ORGAN ☐ HEMATOLOJİK

MALİGN MELANOM AİLE ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

AİLEDE KANSER ÖYKÜSÜ: ☐ Yok ☐ Var

VARSA NE KANSERİ?..... KİMDE?:.....

EK-3

Deri tipi (Fitzpatrick Sınıflandırması):

- ☐ Deri tipi 1 (beyaz-çilli; her zaman yanar, asla bronzlaşmaz.)
- ☐ Deri tipi 2 (beyaz, genellikle yanar)
- ☐ Deri tipi 3 (beyaz-açık kumral; bazen yanar, ortalama bronzlaşır)
- ☐ Deri tipi 4 (açık kumral; nadir yanar, kolayca bronzlaşır)
- ☐ Deri tipi 5 (Koyu Kumral çok nadir yanar, çok kolay bronzlaşır)
- ☐ Deri tipi 6 (Belirgin Esmer tenli veya zenci etnik gruplar; asla yanmaz çok pigmentedir)

EK-4

Güneşe Maruziyet Öyküsü:

Aralıklı güneşe maruziyet (Güneşli bölgelerde güneşlenme, spor , tatil vb; 10 yılda en az 1 ay süreyle, her gün/saat 11:00-15:00 arası en az 2 saat güneşe maruziyet) :

☐ evet ☐ hayır

Mesleki güneşe maruziyet (açık havada yapılan mesleklerden – tarım, yelken, bahçıvanlık gibi- kaynaklanan kronik güneş maruziyeti) :

☐ evet ☐ hayır

Mesleki güneşe maruziyet yıl sayısı: ☐ hiç ☐ ≤ 20 yıl ☐ > 20 yıl

Hafta içi güneşe maruz kalma sıklığı:

☐ < 2 gün ☐ 2 gün ☐ 3-4 gün ☐ ≥ 5 gün

Yaz tatillerinde güneşe maruz kalma sıklığı

☐ < 8 gün ☐ 8-19 gün ☐ 20-39 gün ☐ ≥ 40 gün

Güneş yanığı öyküsü :

Tüm yaşam boyu oluşan ciddi güneş yanığı (en az 2 gün boyunca içi sıvı dolu kabarcıklı olan yanıklar)

sayısı: ☐ 0 ☐ 1-5 ☐ 6-10 ☐ > 10

≥1 Ağrılı güneş yanıkları: ☐ yok ☐ var

☐ 0-19 yaş ☐ 20-39 yaş ☐ 40-59 yaş ☐ ≥ 60 yaş

Yaşam boyu olan hafif güneş yanıkları:

☐ 0-5 ☐ 6-10 ☐ > 10

Güneşe maruz kalma alışkanlıkları / Güneşten korunma tutumu :

1. Yaz mevsiminde ne kadar sıklıkla bronzlaşma amaçlı güneşlenirsiniz?

☐ hiçbir zaman ☐ nadiren ☐ bazen ☐ sık sık ☐ daima

2. Ne kadar sıklıkla güneşlenme amaçlı tatile çıkarsınız?

☐ asla ☐ nadiren ☐ yılda 1-2 hafta ☐ yılda 3-5 hafta ☐
yılda 5 haftadan fazla

3. Güneşlenirken güneş kremi kullanır mısınız?

☐ hiçbir zaman ☐ nadiren ☐ bazen ☐ sık sık ☐ daima

4. Yoğun güneş ışığına maruz kaldığınızda aşağıdakilerden hangisini koruma amaçlı kullanıyorsunuz?

A. Vücudu örten giysiler

☐ hiçbir zaman ☐ nadiren ☐ bazen ☐ sık sık ☐
daima

B. Koruyucu şapkalar

☐ hiçbir zaman ☐ nadiren ☐ bazen ☐ sık sık ☐
daima

C. Güneş gözlüğü

☐ hiçbir zaman ☐ nadiren ☐ bazen ☐ sık sık ☐
daima

D. Gölgede oturma

☐ hiçbir zaman ☐ nadiren ☐ bazen ☐ sık sık ☐
daima

5. Geçen yıl kaç kere kızarıklık ve ağrının eşlik ettiği güneş yanığı oldunuz?

☐ hiç ☐ 1-2 kez ☐ 3-5 kez ☐ 6-10 kez ☐ >
10 kez

6. Haziran ve Ağustos ayları arasında ne sıklıkla saat 11:00 – 15:00 arasında güneşte kalırsınız?

☐ < 30 dk ☐ 30 dk - 1 saat ☐ 1-2 saat ☐ 2-3 saat ☐
> 3 saat

Karar Dengesi (Yarar & Zarar)

Bazı insanların kendilerini yaz güneşinden korumak için fikirleri olabilir. Siz de kendinizi güneşten koruyup korumadığınıza karar vermede her maddenin sizin için ne kadar önemli olduğunu lütfen belirtiniz.

1. Güneşin olumsuz etkilerinden korunursam cildim hızlı yaşlanmayacak.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

2. Güneş cildimi iyi hissettiriyor.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

3. Güneşe maruz kalmanın sağlık riskleri ciddidir.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

4. Güneşten kaçınmak, dışarıda olmanın zevkini kaçırır.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

5. Güneş koruyucu kullanmak, endişemi azaltarak dışarıda eğlenmeme olanak sağlar.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

6. Bronzlaştığım zaman kendimi sağlıklı hissedirim.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

7. Güneşe maruziyetini azaltmak, sağlığını korumanın kolay yoludur.

☐ Önemli değil ☐ Çok az önemli ☐ Önemli ☐ Çok önemli ☐

Son derece Önemli

8. Bronzlaştığımda daha iyi görünürüm.

☐ Önemli değil

☐ Çok az önemli

☐ Önemli

☐ Çok önemli

☐

Son derece Önemli

(1,3,5 ve 7. Sorular KAÖ(KARAR ALMA ÖLÇEĞİ) yarar algısı altboyutu; 2,4,6 ve 8. Sorular KAÖ zarar altboyutunu göstermektedir.)



EK-5

HASTALIK ALGISI ÖLÇEĞİ :

Şu anki hastalığınız ile ilgili görüşlerinizi öğrenmek istiyoruz. Her bir cümleyi okuyup, katılıp katılmadığınız ile ilgili düşüncenizi uygun kutuya (X) işareti koyarak belirtiniz.

1. Kesinlikle böyle düşünmüyorum
2. Böyle düşünmüyorum
3. Kararsızım
4. Böyle düşünüyorum
5. Kesinlikle böyle düşünüyorum

HASTALIK HAKKINDAKİ GÖRÜŞLER	1	2	3	4	5
1. Hastalığım kısa sürecek					
2. Hastalığım muhtemelen geçici olmaktan çok kalıcı					
3. Bu hastalık uzun sürecek					
4. Bu hastalık çabuk geçecek					
5. Yaşamımın geri kalan süresini bu hastalıkla geçireceğimi düşünüyorum					
6. Ciddi bir hastalığım var					
7. Hastalığımın yaşamımın üzerine ciddi etkileri var					
8. Hastalığım yaşamımı çok fazla etkilemiyor					
9. Hastalığım diğer insanların bana bakış açılarını ciddi olarak etkiliyor					
10. Hastalığımın ciddi maddi sonuçları var					
11. Hastalığım yakınlarıma da zorluk yaratıyor					
12. Belirtilerimi kontrol etmek için yapabileceğim çok şey var					
13. Yaptığım şeyler hastalığımın iyiye ya da kötüye gidişinde belirleyici olabilir					
14. Hastalığımın seyri bana bağlı					
15. Yaptığım hiçbir şey hastalığımı etkileyemez					
16. Hastalığımı etkileyebilme gücüm var					
17. Yaptıklarım hastalığımın sonucunu etkilemeyecek					
18. Hastalığım zamanla iyileşecek					
19. Hastalığımın iyileşmesi için yapabilecek çok az şey var					
20. Tedavim hastalığımın iyileşmesinde çok etkili olacak					

21. Hastalığının olumsuz etkileri tedavim ile ortadan kalkabilir					
22. Tedavim hastalığımı kontrol edebilir					
23. Benim durumuma hiçbir şey yardım edemez					
24. Hastalığının belirtileri beni şaşırtıyor					
25. Hastalığım bana anlamsız geliyor					
26. Hastalığımı anlamıyorum					
27. Hastalığıma hiçbir anlam veremiyorum					
28. Hastalığımı gayet net anlayabiliyorum					
29. Hastalığının belirtileri günden güne farklılık gösteriyor					
30. Hastalığının belirtileri bazen var bazen yok					
HASTALIK HAKKINDAKİ GÖRÜŞLER	1	2	3	4	5
31. Hastalığım önceden bilinemez (Öngörülemez)					
32. Hastalığının daha iyi olduğu ve daha kötü olduğu dönemler oluyor					
33. Hastalığımı düşündüğüm zaman çökkün oluyorum					
34. Hastalığımı düşündüğüm zaman üzgün oluyorum					
35. Hastalığım beni öfkeli yapıyor					
36. Hastalığım beni endişelendiriyor					
37. Bu hastalık beni kaygılandırıyor					
38. Hastalığım beni korkutuyor					

(1-5. sorular süre (akut/kronik), 6-11. sorular hastalığın olumsuz/ciddi sonuçları, 12-18. sorular kişisel kontrol, 19-23. sorular tedavi ile kontrolü, 24-28. sorular hastalığı anlayabilme, 29-32. sorular süre (döngüsel) ve 33-38. sorular duygusal temsiller alt boyutlarını göstermektedir.)

HASTALIĞIMIN NEDENLERİ:

Sizce hastalığınızın nedeni nedir? Herkes farklı olduğu için bu sorunun doğru bir cevabı yoktur.

Aşağıda hastalığınızın olası nedenlerinizin bir listesi verilmiştir. Lütfen her bir nedeni okuyup o nedenin hastalığınıza yol açıp açmadığı ile ilgili düşüncenizi uygun kutuya (X) işareti koyarak belirtiniz.

1. Kesinlikle böyle düşünmüyorum
2. Böyle düşünmüyorum
3. Kararsızım

4. Böyle düşünüyorum

5. Kesinlikle böyle düşünüyorum

OLASI NEDENLER	1	2	3	4	5
Stres ya da endişe					
Kalıtsal (irisi)					
Bir mikrop ya da virüs					
Diyet – yemek alışkanlıkları					
Şans ya da kötü talih					
Geçmişimdeki kötü tıbbi bakım					
Çevre kirliliği					
Kendi davranışım					
Benim tutumum örneğin yaşamım hakkında olumsuz düşünmem					
Aile problemleri					
Aşırı çalışma					
Duygusal durumun örneğin kendimi kötü yalnız gergin ya da boşlukta hissetmem					
Yaşlanma					
Alkol					
Sigara					
Kaza ya da yaralanma					
Kişilik özellikleri					
Vücut direncimin azalması					
Ek sorular:					
Güneş maruziyeti					
İlaç					
Diğer:					