



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI

**MELANOSİTİK NEVUS SAYISI VE
DERMOSKOPIK ÖZELLİKLERİ İLE,
MEKSAMETER İLE ÖLÇÜLEN DERİ RENGİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. GİZEM YAĞCIOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meltem USLU

AYDIN-2016

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI

**MELANOSİTİK NEVUS SAYISI VE
DERMOSKOPIK ÖZELLİKLERİ İLE,
MEKSAMETER İLE ÖLÇÜLEN DERİ RENGİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. GİZEM YAĞCIOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meltem USLU

AYDIN-2016

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Doç.Dr. Meltem Uslu'ya ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz ve değerli hocalarım Prof. Dr. Neslihan Şendur'a, Prof. Dr. Ekin Şavk'a, Prof. Dr. F. Göksun Karaman'a ve Prof. Dr. Kübra Eren Bozdağ'a ve tezimin istatistiksel çalışmalarında katkıda bulunan Prof. Dr. İmran Kurt Ömürlü'ye,

Berber çalışmaktan keyif aldığım, güzel dostlukları ile hep hatırlayacağım çalışma arkadaşlarım Dr. Erdal Topan'a ve Dr. Özlem Özcanoglu'na ve bana huzurlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimiz hemşire ve personellerine,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini her daim hissettiğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gizem Yağcıoğlu

Ekim 2016, Aydın

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
a. Melanositler.....	3
b. Melanogenez.....	5
c. Deri melanin düzeyinin ölçümü.....	13
d. Melanositik nevuslar.....	16
e. Dermoskopi.....	23
f. Melanositik nevusların sınıflandırılması ve dermoskopinin sınıflandırmadaki rolü	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
IV. BULGULAR.....	50
a. Demografik özellikler.....	50
b. Melanin indeksi ölçüm sonuçları.....	52
c. Nevus sayıları.....	54
d. Nevusların dermoskopik bulguları.....	58
V. TARTIŞMA.....	69
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
VII. KAYNAKLAR.....	85
VIII. ÖZET.....	100
IX. İNGİLİZCE ÖZET.....	104
X. EKLER.....	106

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Temel dermatoloji kitaplarında nevus sınıflamaları.

Tablo II: Pehamberger'e göre displastik nevuslar için dermoskopik kriterler (patern analizi).

Tablo III: Katılımcıların deri fototipleri, saç ile göz renkleri ve güneş maruziyetleri.

Tablo IV: Farklı fototiplerde saptanan OMİ'ler.

Tablo V: Katılımcıların farklı vücut alanlarındaki Mİ'ler.

Tablo VI: Anatomik alanların Mİ farklılıkları.

Tablo VII: Katılımcıların farklı vücut alanlarındaki nevus yoğunlukları, nevus sayıları ve büyük nevus sayıları.

Tablo VIII: Anatomik alanların nevus yoğunluklarındaki farklılıklar.

Tablo IX: LMİ ile lokal nevus sayısı ve lokal büyük nevus sayısı ilişkisi saptanan alanların istatistiksel anlamlılık (p) ve korelasyon katsayısı (r) değerleri.

Tablo X: Gövdede nevusların dermoskopiyle belirlenen patern oranları.

Tablo XI: Farklılık gösteren patern sıklıkları.

Tablo XII: Gövdede nevusların dermoskopiyle belirlenen pigmentasyon özelliği oranları.

Tablo XII: Nevusların pigmentasyon özelliği oranlarındaki farklılıkları.

Tablo XIV: Gövdede nevusların dermoskopiyle belirlenen kombine patern ve pigment özellikleri oranları.

Tablo XV: Deri rengi ile anlamlı ilişki saptanan nevus patern ve pigment özellikleri.

Tablo XVI: Nevus dermoskopik özellikleri ile deri rengi arasındaki ilişkilerin istatistiksel anlamlılık (p) ve korelasyon katsayısı (r) değerleri.

Tablo XVII: Katılımcıların nevus sayılarının ve deri rengi ölçümlerinin kaydedildiği tablo.

Tablo XVIII: Katılımcıların nevus dermoskopi bulgularının kaydedildiği tablo.

SİMGE VE KISALTMALAR

FDF: Fitzpatrick deri fototipi
UV: Ultraviyole
PUVA: Psoralen ultraviyole A
TRP: Tyrosinase related protein
MART-1: Melanoma antigen recognized by Tcells
bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü
EGF: Epidermal büyüme faktörü
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
LAMPs: Lizozom ilişkili membran proteini
PKC- β : Protein kinaz C-beta
 α -MSH: Alfa-melanin stimüle edici hormon
MITF: Melanogenesis associated transcription factor
AP: Adaptör proteinler
CDK 2: Cyclin dependent kinase 2
MC1R: Melanokortin 1 reseptörü
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
FSH: Folikül stimüle edici hormon
LH: Lüteinize edici hormon
DOPA: Dihidroksifenilalanin
DHI: Dihidroksiindol
DHICA: 5,6 Dihidroksiindol-2-karboksilik asit
ROS: Reaktif oksijen radikalleri
PAR-2: Proteaz aktive edici reseptör 2
POMK: Proopiomelanokortin
PKC: Protein kinaz C
MAP kinaz: Mitojen aktive protein kinazlar
MI: Melanin indeksi
EI: Eritem indeksi
HPLC: High performance liquid chromatography
ÜEÜF: Üst ekstremité üst fleksör
ÜEAF: Üst ekstremité alt fleksör

ÜEÜE: Üst ekstremite üst ekstensör

ÜEAE: Üst ekstremite alt ekstensör

AEE: Alt ekstremite ekstensör

AEF: Alt ekstremite fleksör

MN: Melanositik nevus

MNS: Melanositik nevus sayısı

OMİ: Ortalama melanin indeksi

LMİ: Lokal melanin indeksi

RG: Retiküler-globuler

RH: Retiküler-homojen

GH: Globuler-homojen

RGH: Retiküler globuler homojen

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Anatomik alanlar ve kapladıkları alan yüzdeleri.

Şekil 2: Anatomik alanların OMİ'lerinin dağılımı.

Şekil 3: Toplam nevus sayıları dağılımı.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Fotofinder® dijital dermoskop.

Resim 2: Meksameter MX16.

Resim 3: Retiküler, globuler ve homojen tekli paterne sahip melanositik nevuslar.

Resim 4: İkili ya da üçlü kombine patern segileyen melanositik nevuslar.

Resim 5: Uniform pigmente, santral hiperpigmente ve santral hipopigmente nevuslar.

Resim 6: Multifokal, ekzentrik hiperpigmente ve ekzentrik hipopigmente nevuslar.

EKLER DİZİNİ

Ek belge-1: Olgu kayıt formu

Ek belge-2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Melanositler derinin pigment üreten hücreleri olup, deriyi ultraviyole ışıktan ve serbest radikallerden korur ve ona rengini verir. Melanositlerin deride doğumsal ya da kazanılmış, lokalize, stabil kümelenmeleri, bazı kaynaklara göre benign neoplazileri melanositik nevus (nevus) olarak adlandırılır. Bu nevusların çok sayıda olması ve bazı kaynaklara göre atipik ya da displastik nevusların varlığı; aynı hücrelerden köken malign neoplaziler olan melanom için bağımsız risk faktörleridir. Yaklaşık %25-40'ı nevustan, diğer kısmı de novo gelişen melanom insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu nedenle nevusların oluşumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, dolaylı olarak melanom gelişiminin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır (1-6).

Melanosit fonksiyonunun, diğer bir deyişle melanin üretiminin en önemli belirleyicisi olduğu deri rengi, derinin güneş ışığına verdiği yanıt ile ilişkilidir. Açık deri rengine sahip kişiler, koyu tenlilerle karşılaştırıldığında, güneş maruziyeti ile kolay eritem geliştirir ancak zor bronzlaşır (7,8). Deri renginin etkilediği diğer parametreler, bir insanın vücudundaki nevus sayısı, kişinin melanom ve diğer deri kanserlerine yatkınlığıdır (1,2,9). Diğer bir deyişle melanositlerin fonksiyonu olan melanin üretimi ile, bu hücrelerden oluşan benign ve malign neoplaziler arasında bir ilişki vardır. Açık deri rengine sahip ve teni güneşle kolay kızaran, az bronzlaşabilen kişilerde daha çok sayıda nevus olur ve bu kişilerde melanom gelişmesi riski daha yüksektir (10,11).

Deri fototipinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem olan Fitzpatrick deri tipi sınıflamasının kökenini; 1975 yılında, fotokemoterapide başlangıç dozunun belirlenmesi amacıyla Fitzpatrick tarafından beyaz ırkta 1'den 4'e kadar deri fototiplerinin tanımlanması oluşturur. Fitzpatrick bu sınıflamaya daha sonra 1988'de kahverengi ve siyah deri rengine sahip kişiler için deri tipi 5 ve 6'yı eklemiştir (7). Fitzpatrick deri fototipi (FDF) hastaların orta derece UV (ultraviyole) maruziyeti sonrası derilerinin verdiği kızarıklık ve bronzlaşma tepkilerinin hastalar tarafından tanımlanması ile elde edilir (8). Düşük FDF kolay yanan ve çok az bronzlaşan, yüksek FDF nadiren yanan iyi bronzlaşan gruba karşılık gelir. Klinikte, FDF deri kanseri riskini tahmin etmede, UVB, PUVA (psoralen ultraviyole A) ve lazer tedavileri öncesinde minimal eritem dozunu belirlemede kullanılır (9). FDF'nin deri rengi ile ilişkili olduğu bilinmektedir; açık deri rengine sahip kişiler genellikle güneş maruziyet ile

deride kolay kızarıklık yaşarlar ve bronzlaşma dereceleri düşüktür (4). FDF sorgulaması ile veri elde edilmesi sorgulanan bireylerden istenildiği ölçüde net ve kesin yanıtlar alınamaması, yanıtların kolaylıkla kategorize edilememesi, tutarsız olmaları, sorgulayıcı kişinin yaklaşım ve tutumuna bağlı olarak farklı yanıtlar elde edilebilmesi gibi nedenlerle zor olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada deri renginin kişilerin ifade ettiği FDF ile kıyaslandığında minimal eritem dozu ile daha korele olduğu saptanmış, bir başkasında ise objektif olarak ölçülen deri renginin, derinin UV yanıtını tahmin etmede FDF'den daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (8,9,12-14). Bu nedenle objektif ölçülen deri rengi ile nevuslar arasındaki ilişkinin araştırılmasıyla, deri fototipi ya da subjektif saptanan deri rengi ile nevus ilişkisinin araştırılmasına göre daha sağlıklı ve gerçekçi bilgiler edinilebilir.

Dermoskopi in-vivo, non-invaziv, tanısal bir teknik olup derinin üst tabakasındaki renk ve yapıları, pigment paternlerini ve damarlar gibi diğer özellikleri fark edilir kılan, epidermal bileşke ve papiller dermisi görünür hale getiren bir yöntemdir. Bu yöntem deneyimli kişilerce kullanıldığında nevuslar, atipik nevuslar ve melanomda tanısal doğruluğu artırmaktadır (15). Bugüne dek yaşın, deri fototipinin, deri renginin, güneş maruziyet paternlerinin, genetik mutasyonların nevus prevalans ve/veya dermoskopik özelliklerine etkisi konularında çalışmalar yapılmış veriler melanositer neoplazilerle ilgili patogeneze konusunda bilgilerimizi arttırmış ve hekimlerin morfolojiden yola çıkarak melanositer neoplazi davranışını tahmin edebilme becerilerini artırmalarına yardımcı olmuştur (10,16-25).

Deri rengi ve fototipi ile nevuslar arasındaki ilişkiyi gösteren sözkonusu çalışmaların büyük çoğunluğunda deri rengi subjektif olarak belirlenmiştir (10,11,18-25). Bu çalışmada deri fototipi ile ilişkili parametrelerden biri olan deri renginin, diğer bir deyişle deri melanin düzeyinin Meksameter ile ölçülmesi yoluyla; nevusların sayı, büyüklük ve dermoskopik özellikleri ile deri rengi arasındaki ilişkinin daha objektif olarak araştırılması, farklı vücut alanlarındaki deri renginin o alandaki nevusla ilişkili parametreleri etkileyip etkilemediğinin araştırılması yoluyla, olası renk-nevus ilişkisinin detaylandırılması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

Normal deri rengi, en önemlisi melanin olan çeşitli kromoforların etkisiyle oluşur, melanin dışında deri rengine önemli katkıda bulunan kromoforlar arasında hemoglobin ve karotenoidler yer alır. Bu bölümde deri renginin belirlenmesinde önemli rolü olan ve nevusları oluşturan melanositler, ürettikleri melanin, deri renginin düzenlenmesi, deri rengi ölçümü, melanositer nevuslar ve bu nevusların dermoskopisine ilişkin bilinenler yer almaktadır.

A- Melanositler:

Melanositler omurgalı embriyoların kapanmakta olan nöral tüpünün dorsal kısmından köken alan, pigment üreten hücrelerdir. Melanositlerin köken aldığı pluripotent nöral krest hücreleri; nöronlar, glia, düz kas, kraniyofasyal kemik, kıkırdak gibi diğer pekçok hücre serisine de farklılaşabilir. Öncü melanoblastlar ektoderm-mezoderm tabakalarının arasından dorsolaterale göç ederek son durakları olan deri, kıllar ve yanı sıra iç kohlea, koroid, siliyer cisim, iris, beynin stria vaskularisi, leptomeninksler, substansia nigra, lokus koeruleus, kalp, adipoz doku ve muhtemelen henüz bilinmeyen birçok başka bölgeye yerleşir. En fazla sayıda melanosit deri ve kıl foliküllerinde bulunur. Pek çok kıllı memeli hayvanda melanositler yalnız kıllarda yerleşirken, insanlarda kılların yanısıra foliküller arasındaki epidermiste de, özel olarak da bazal tabakada bulunurlar. Melanositler melanin üreterek kıllara ve deriye rengini verirler. Bütün sekretuar hücrelerde olduğu gibi öne çıkan organelleri golgi cisimciği ve endoplazmik retikulumdur. Melanositlerin sitoplazması içinde melanozom olarak isimlendirilen özgün bir organel mevcuttur. Melanin olarak adlandırılan pigment polimer, melanozom adı verilen hücre içi organellerde depolanır ve melanositlerin dendritik çıkıntıları aracılığıyla keratinositlere aktarılır. Keratinositler sürekli olarak deskuame olduğundan, deri pigmentasyonunun devamlılığı için sürekli melanin sentezi ve aktarımına ihtiyaç vardır. Melanosit kök hücreleri deride kıl follikülünün küçük çıkıntılı bir bölümünde (bulge bölgesi) bulunur. Bunun dışında son yıllarda, deri içindeki sinirler boyunca bulunan ve buraya ventral yolla göçetmiş olan nöral krest kökenli Schwann hücre öncülerinden de kutan melanositlerin oluşabildiği gösterilmiştir. Kök hücreler farklılaşmamış durumda olmaları ve birkaç farklı hücreye dönüşebilme kapasiteleri ile tanınırlar, çevrelerindeki farklılaşmış hücrelerden etkilenirler. Kıl folikülündeki melanosit kök hücreleri TRP-2 (tyrosinase related protein-

2)'nin yanı sıra nöral krest kök hücre ara filamentleri olan nestin ve başka nöral krest kök hücre faktörlerini barındırırlar. Bu kök hücreler çıkıntı bölgesinden ayrılabilir ve epidermis veya kıl folikülüne göç ederek farklılaşırlar. Melanositler kıl foliküllerinin dış kök kılıfına ve kıl matriksi bazal tabakasına göç eder. Aktif olarak melanin üreten hücreler pigmente anagen kılların matrikslerinde kolayca fark edilir, ancak dış kök kılıfındaki melanositler sıklıkla amelanotik olup tanınmaları daha zordur. Epidermise gelen bazal tabakadaki melanositlerin sayısı, sabit çevresel faktörler varlığında göreceli olarak sabit iken, kıl foliküllerindeki melanositler, folikülün anagen fazında aktif ve sayıca fazla, telogen fazında ise az sayıda bulunur. Benign ve malign neoplazmlar dışında melanositler yaşam boyunca epidermiste bazal tabaka içinde yerleşim gösterirler. Her beş-on bazal keratinosit arasında bir melanosit vardır. Kıllarda melanosit/keratinosit oranı çok daha yüksektir. Melanositlerin gövdesi bazal laminada iken, dendritleri spinoz tabakanın ortalarına kadar uzanarak keratinositlerle temas kurar. Melanositler yakınındaki keratinositlerle E-kaderin ve integrin gibi adezyon molekülleri ile ilişki halindedir. Bu adezyon molekülleri melanositleri, keratinositleri ve bazal membranı bağlantı halinde tutar. Bir melanosit ile melanozomlarını aktardığı onu çevreleyen yaklaşık 30-40 keratinositin birlikteliği epidermal melanin ünitesi olarak adlandırılır. Bütün melanositler tirozinaza sahiptir ve melanin üretir, ancak sadece kutanöz melanosit melanini diğer hücrelere transfer edebilme kapasitesine sahiptir (1,26-28).

Milimetrekareye düşen melanosit sayısı vücudun farklı alanlarında değişiklik gösterir. Yüz ve genital bölgede melanosit yoğunluğu fazla olup, 1100-1300/mm² melanosit olduğu tahmin edilmektedir. Kronik güneş maruziyeti ile melanosit sayısı artar, kolun üst dış yüzü ile üst iç yüzü örneğinde olduğu gibi; güneş gören alanlarda, görmeyen alanlardan 2 kat daha yoğun melanosit bulunur. Yoğun güneş hasarı olan yüz derisinde MART-1 (Melanoma antigen recognized by T cells) immün boyası ile melanositlerin bazal keratinositlere oranının 1:1'e ulaştığı gösterilebilir. Melanositlerin bazal tabakadaki keratinositlere oranındaki farklılıkların tanınması, güneş hasarlı yüz derisi biyopsilerinde in-situ melanom değerlendirilmesi sırasında önemlidir. İlerleyen yaşla beraber melanosit sayılarında azalma gözlenir. Şaşırtıcı olarak deri rengi oldukça farklı olan ırklar arasında melanosit dağılımında çok az farklılık vardır. Bir diğer deyişle açık deri rengine sahip, güneş maruziyeti ile bronzlaşmayanlar ile koyu, çok koyu deri rengine sahip kişilerin aynı anatomik bölgelerindeki melanosit sayıları hemen hemen aynıdır. Normal deri renginin başlıca belirleyici faktörü, melanositlerin sayısı değil, aktiviteleri; diğer bir deyişle pigment üretiminin miktarı, biçimi ve keratinositlere aktarımıdır. Açık deri rengine sahip kişilerde melanositler görece küçük melanozomlar üretebilir, keratinositler içinde ikili-onlu kümeler

halinde melanozomlar bulunur, buna karşın koyu renkli etnik gruplarda melanozomlar yaklaşık iki kat daha büyük, daha koyu renkli ve keratinositler içinde tek tek dağılmış haldedir. Bir ek faktör de çevredeki keratinositlere aktarıldıktan sonra melanozomların ayrışma hızıdır. Bu kısmen her bir melanozomun büyüklüğü ile ilişkilidir. Açık tenlilerdeki daha küçük melanozomlar, keratinositlerde sekonder lizozom içerisinde ikişerden onar taneye kadar gruplar halinde kümeleşirler. Spinozum tabakası ortalarında ayrışırlar. Koyu tenlilerde ise melanozomlar daha büyük olup keratinositlerin lizozomları içerisinde tek tek dağılım gösterirler, daha yavaş ayrışırlar. Öyle ki, melanin granülleri korneum tabakasında dahi bulunabilirler, açık tenlilerde melanozomlar epidermisin alt tabakalarında yıkılmaya başlamıştır (26,28-30).

Siyah ırktaki bir kişinin keratinositlerinde 400 melanozom olabilirken beyazlarda bu organelin sayısı 100 kadardır. Melanosit aktivitesinin belirlenmesinde bazı faktörler rol oynar. Keratinositlerden gelen sinyaller epidermal melanositlerin yaşamasını, dendrit oluşturmalarını, melanogenezi ve hücre yüzeyinde reseptörlerin oluşumunu düzenlemede önemli rol oynar. Keratinosit kökenli sinyallerin başlıca indükleyicisi ultraviyole radyasyondur. Keratinositler salgıladıkları temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri, endotelinler, alfa-melanosit stimüle edici hormon gibi hormonlar, tümör nekroz faktörü α (TNF-alfa), interlökin ve interferon gibi sitokinlerle melanositlerin fonksiyonuna, proliferasyonuna ve migrasyonuna yardımcı olur (1,26,29).

B- Melanogenezi:

Melanositlerin temel farklılaşmış fonksiyonları, melanozom olarak adlandırılan özelleşmiş organelleri içinde melanin sentezleyip, bu melanozomları UV irradyasyondan korunmak amacıyla komşu keratinositlere aktarmaktır. Bu açıdan melanositlerin tek hücreli bir bez gibi davrandıkları düşünülebilir. Epidermiste melanin sentezi ve dağılımı, bir diğer deyişle melanogenezi birkaç adımda gerçekleşir; gerekli proteinlerin transkripsiyonu, melanozom oluşumu, melanojenik proteinlerin melanozomlara katılması, melanozomların uzun arborizan dendritlere yönlendirilmesi, dendrit uçlarına taşınması ve uçlardan keratinositlere aktarılması. Her bir melanositin melanin aktardığı keratinosit sayısının 36 olduğu tahmin edilir. Bu olayların herhangi birinde aksama olduğunda hipopigmentasyon meydana gelir (28,31).

Melanozom melanin sentezinin yer aldığı, özgün, membranla kaplı bir organeldir. Melanozomlar hem melaninin depolandığı yapıyı oluşturan matriks proteinlerini, hem de melanin biyosentezini düzenleyen proteinleri içerirler. Melanozomların lizozomların modifiye

versiyonu oldukları düşünülür, her iki organelde ortak özellikler otofaji ve vezikül içi pH düzenlenmesine katılan lizozom ilişkili membran proteini (LAMPs) ve lizozom belirteci olan asit fosfataz varlığıdır. Hücrenin diğer bölümlerine zarar verebilecek proteazlara karşı hücreyi koruyan organel lizozomlar; melanin öncüsü fenoller ve kinonlara karşı koruyan ise melanozomlardır. Sentezlenen melanin tipine göre melanozomlar ömelanozom ve feomelanozom olarak ayrılabilir. Ömelanozomlar büyük, elips şeklindedir ve ömelanin sentezi için gereken oldukça iyi yapılandırılmış fibriler glikoprotein matrikse sahiptirler, çözünmez özelliktedirler. Feomelanozomlar daha küçük, küre şeklindedir ve glikoprotein matriksleri gevşek ve dezorganize görünümündedir, kolay çözünürler. Tek bir melanosit içinde hem ömelanozom hem de feomelanozom bulunabilir. Melanozomun melanin içermeyen küçük bir organelden, tamamen melaninle dolu bir organelle dönüşümü daha kolay anlaşılması açısından dört evreye bölünebilir: Evre bir melanozomlar, diğer ismiyle premelanozomlar küre şeklindedir, glikoprotein Pmel17 (gp100) içerirler fakat bunun son fibriler matriksin bir parçası olmadan öncesi işlenmesi gerekir, henüz melanin birikimi yoktur. Evre iki ömelanozomlar ovaldir, paralel, longitudinal filamentler şeklinde belirgin matriks barındırır, tirozinaz enzimi içermekle beraber henüz aktif melanin sentezi yoktur. Evre üç ömelanozomlarda melanin birikimi vardır, evre dört olanlar tam melanize olmuştur, tirozinaz aktivitesi en alt seviyededir. Melanin sentezi feomelanozomlarda, ömelanozomlara göre daha erken dönem olan evre ikide başlar. Evre bir ve evre iki melanozomlar sadece melanositlerde bulunurken evre üç ve evre dört çeşitli hücre tiplerinde bulunabilir, ancak çoğunlukla keratinositlerde bulunur (26,28,29).

Melanojenik proteinler

Melanojenik enzimlerin ve yapısal proteinlerin zamanında ve organize biçimde melanozomlara katılması melanozom olgunlaşmasının bir parçasıdır. Tirozinaz, tirozinaz ilişkili proteinler (TRP), protein kinaz C- β gibi enzimler; Pmel17, MART-1/Melan A gibi yapısal proteinler, melanozomlara madde taşınmasından sorumlu proteinler olan Heterotetramerik Adaptor Protein Kompleksler, P-Protein, SLC24A5; serbest radikallerden koruma görevi olan Lysosome-Associated Membrane Protein'ler; melanin sentezinin düzenlenmesinde görev alan Microphthalmia-Associated Transcription Factor (MITF) ve melanokortin 1 reseptör, birlikte melanozom yaşamının ve melanin sentezinin sürekliliğini sağlarlar (28).

Enzimler

Tirozinaz bitki, böcek, amfibiler ve memelilerde bulunan ve 1900'lerin başlarında tanımlanmış bir enzimdir. Hücrede, endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra, Golgi

cisimciğinde bir seri glikolizasyon işleminden geçerek melanozomlara aktarılır. Tirozinaz melanozomun dış membranını kateder. Üç kısmı vardır; iç melanozomal kısım, melanozomal transmembran kısım ve sitoplazmik kısım. Melanozom içi kısım enzimin %90'lık bölümüdür ve katalitik kısımdır. Tirozinaz aktivitesi için, bu bölümdeki histidin rezidülerinin bakır iyonlarını bağlaması gerekir. Enzimin membran dışında kalan kısmı, molekülün hücre membranı ya da başka organellere değil de melanozoma yönelmesi için gereklidir. Melanozom dışında kalan bu parçadaki serin rezidülerinin de protein kinaz C- β (PKC- β) tarafından fosforile edilmesi tirozinazı aktive eder. Bu fosforilasyonun yokluğunda pigmentasyon gerçekleşmez, benzer şekilde tirozinaz enziminin üretim ya da olgunlaşma süreçlerini etkileyen mutasyonlar da okulokutanöz albinizm tip-I ile sonuçlanır. Tirozinaz aktivitesi DOPA ile artar. Tirozinazın yarışmacı inhibitörleriye hidrokinon ve L-fenilalanindir.

İki tirozinaz ilişkili protein, TRP-1 ve TRP-2 melanogenezde önemli rol oynar. Bu proteinler aminoasit sekanslarının tirozinaza çok benzemesi nedeniyle bu isimle adlandırılmışlardır. Tirozinazı stabilize ederler. Yine tirozinaza benzer şekilde melanozomal membranı katederler. Bu genlerin polimorfizminin Avrupa'daki insanların açık saç ve deri renginden sorumlu olduğu saptanmıştır (27,28).

Protein kinaz C ailesinin bilinen 12 izoformundan biri olan PKC- β 'nın tirozinaz aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi PKC- β tirozinazın sitoplazmik kısmındaki serin rezidülerini fosforile eder ve böylece onu aktifleştirir. Tirozinaz fosforilasyonu, tirozinaz ile TRP-1'in kompleks oluşturmaya neden olur. Bu kompleksin oluşmasının tirozinazı stabilize ettiği ve onun enzimatik aktivitesini artırdığı bilinmektedir.

Yapısal proteinler

Melanozomlar içindeki fibriler matriks proteinleri, uygun melanin depolanması için gereklidir. Pmel17 ve MART-1 böyle melanozomal yapısal matriks proteinlerindendir. Melanin sentezinde görevi olan enzimler melanogenezi başlatmak için bu matrikse katılırlar. Pmel17, "gp100" ve "silver locus product" olarak da bilinen ve HMB45, HMB50 ve NKI- β gibi antikorlar tarafından fark edilen bir glikoproteindir. Pmel17 ömelanozomlar içinde fibril matriksi oluşumunda kritik rol oynar. Pmel17 transkripsiyonu α -MSH (melanin stimüle edici hormon) tarafından, MITF aracılığıyla indüklenir. Sentezlenmesi sonrası Pmel17 evre-1 melanozomlara taşınarak ömelanozom matriksinin iskeleti olan fibriler bir yapı oluşturur. Bu matriks melanozomun elipsoid şeklini almasına katkıda bulunur ve melanin polimerizasyonunu destekler. Melan A olarak da bilinen MART-1, evre bir ve evre iki

melanozomların membranlarında bulunan bir diğer proteindir ve Pmel17 ile kompleks oluşturur. MART-1 melanozomlar içinde Pmel17'nin ekspresyonunu, stabilitesini, trafğini ve işlenmesini etkiler (27,28).

Transport proteinleri

Membrana eşlik eden proteinler olan tirozinaz, TRP-1, TRP-2 ve Pmel17'nin, hücre membranına değil de, uygun hücre içi organellere yönlendirilmesi adaptör protein (AP) kompleksleri aracılığıyla olur. Bu yönlenme, hücre içi trafik polisine benzer bir işlev ile gerçekleşir. Kinezin ailesinden bir molekül olan mikrotubule eşlik eden motor proteinlerin, AP ile etkileşerek melanozomal proteinlerin pozisyon almasını sağladıkları gösterilmiştir. Bir okulokutanöz albinizm hastalığı olan Hermansky-Pudlak sendromunun bazı alt tiplerinde AP'lerin özel altbirimlerinde defekt vardır. Melanojenik proteinler melanozoma gidemediğinden pigmentasyon gerçekleşmez (27,28).

P protein (pink-eyed dilution) membranı 12 kez geçen bir transmembran proteindir, melanozomlar içindeki asit çevrenin devamlılığı için ATP'yle proton pompalama işini yapar. Diğer fonksiyonları içinde tirozinaz/TRP-1/TRP-2 komplekslerini stabilize etmek ve/veya tirozinazı melanozomlara taşımak yer alır. Fonksiyonel P-proteini olmayanlarda melanozomal pH'ın uygun olmaması sonucu okulokutanöz albinizm tip-2 izlenir.

SLC24A5'in de melanozomda bulunan bir katyon değişim proteini olduğu düşünülür. Bu protein koyu deri rengine sahip Afrikalı ve Asyalılar'da eksprese edilirken, daha açık tenli Avrupalılar'da bir varyant allelinin eksprese edilme eğilimi vardır. Bu proteinin varyantları deri ve göz rengi özelliği yanı sıra melanom ve melanom dışı deri kanserinde artmış riskle de ilişkili bulunmuştur (1,27).

Düzenleyici proteinler

Mikroftalmiye eşlik eden transkripsiyon faktörü (MITF), melanosit yaşamı için şef gen olarak görülür ve tirozinaz, TRP-1, TRP-2, PKC- β , gp100/pmel17 ve MART-1/Melan A gibi temel melanojenik proteinlerin transkripsiyonunu düzenleyen anahtar faktördür. Bunların yanında diğer transkripsiyon hedefleri CDK2, CDKN2A ve bcl-2'dir. MITF bir hücrenin kaderini belirleyen anahtar düzenleyici gibidir, insan MITF DNA'sının fare fibroblastlarına aktarılması bu hücrelerin melanosite özgü genleri sergileyen dendritik hücrelere dönüşmesini sağlamıştır. MITF ailesinin 9 izoformundan biri olan MITF-M'in sergilenmesi, melanosit hücreleri için oldukça özgündür.

MITF'in aktivitesi ve stabilitesi, proteinin fosforilasyonu ile ayarlanır. MITF aktivitesi, mitojen-aktif protein kinaz-2 (MAP kinaz-2) ile fosforilasyonu sonrası artar. MAP-kinazın aktivitesi ise steel factor/kit ligandı/stem cell factor'ün c-KIT reseptörüne

bağlanması ile indüklenir. Bu fosforilasyonlar MITF'i aktive ederken bir yandan da stabilitesini azaltır ve yıkım için hedef haline getirir. Kit geninde aktivasyon engelleyici mutasyonlar piebaldizm ile, somatik aktive edici mutasyonlar ise mastositoz ve akral alanlar, mukoza ve fotohasarlı derideki melanomla ilişkilidir.

MITF melanosit yaşamını, temel antiapoptotik protein olan bcl-2 sergilenmesini artırarak destekler. Bu protein melanomlarda sıklıkla fazla sergilenerek hücrelerin yaşamını uzatır. MITF mutasyonları bir pigment bozukluğu olan Waardenburg sendromu tip 2'ye eşlik eden gen mutasyonlarından biridir. Melanosit proliferasyonunda da MITF'in bir rolü önesürülmüştür; bazı durumlarda MITF hücre siklusunda, hücrenin G1 fazından S fazına geçmesini sağlayan CDK2 (cyclin dependent kinase) ekspresyonunu indükleyebilir, böylece mitozu neden olur. Ancak başka durumlarda p16^{INK4a} ekspresyonunu uyararak hücre siklusunun durmasına da neden olabilir. MITF'in melanosit proliferasyonu destekleyen ya da engelleyen aktiviteleri, başka transkripsiyon faktörlerinden etkilenir (27,28).

Melanokortin 1 reseptörü

Birbiriyle ilişkili 5 reseptör barındıran melanokortin reseptör ailesinin farklı elemanları santral sinir sisteminde, adrenal kortekste, periferal adipositlerde enerji alımı ve kontrolü gibi çeşitli görevler alırken, en yüksek düzeyde melanositlerde bulunan MC1R, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler gibi başka hücrelerde de bulunur. MC1R insan pigmentasyonundaki çeşitliliğe katkı veren temel faktördür (32). Alfa-MSH ve α -MSH sekansı barındıran adrenokortikotropik hormon (ACTH) MC1R'i aktive eder. Alfa-MSH hipofiz bezinde sentezlenmekle beraber, buradan salınımı fazla değildir, melanositlerce sentezlenip parakrin etki gösterir, ayrıca plasenta ve fetal hipofiz bezinde sentezlenir. MC1 reseptör aktivasyonu hücre içinde cAMP artışına, bu da, MITF transkripsiyonunun indüklenmesine, tirozinaz başta olmak üzere melanojenik proteinlerin üretilmesine ve sonuçta da kahverengi/siyah ömelanın sentezine neden olur. Bir sentetik alfa-MSH analogu olan afamelanotide, MC1R'ye artmış afiniteye sahiptir ve subkutan enjeksiyonuyla kutanöz hiperpigmentasyon gelişir. Agouti proteini ise MC1R'e kompetitif bağlanarak α -MSH'ı antagonize eden, insanlarda ve farelerde bulunduğu bilinen bir proteindir. Böylece hücre içinde adenilat siklaz aktivasyonu bloke olur, cAMP azalır ve feomelanin, ömelaninden daha çok sentezlenir. Agoutinin faredeki sergilenmesi sarı renkli tüylere neden olur ve bu protein varyantlarının insan pigmentasyonunda fizyolojik varyasyona yol açtığı bilinmektedir (27,28).

MC1R genindeki polimorfizmler farklı ırksal gruplardaki farklı deri ve saç renginden büyük oranda sorumludur. En az 30 MC1R varyantı tanımlanmıştır ve bunların 9'u fonksiyon kaybına neden olan varyasyonlardır; böylece α -MSH reseptöre bağlansa da, yanıt olarak

cAMP artmaz. Bazı varyantların ise α -MSH'a afinitesi azdır. Kuzey Avrupalı ve Avustralyalılarda, her biri yalnız tek bir aminoasit eklenmesi ile oluşan üç MC1R varyantı, sarı/kırmızı saç rengi ve açık deri rengi, bunun yanısıra artmış melanom ve melanom-dışı deri kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. MC1R'de fonksiyon kaybı varyantı olan farelerde, UV irradyasyona yanıt olarak epidermal α -MSH artsa bile artmış pigmentasyon gözlenmez, ancak fareye reseptörü atlayarak doğrudan cAMP artışına neden olan forskolin kimyasalı verildiğinde bronzlaşma gözlenir, bu durum da hücre içi melanojenik yolların böyle kişilerde fonksiyonel olduğunu gösterir (27,28). MC1R varyantları deri rengini etkilemekle kalmayıp, daha açık renkte melanositik nevuslara da neden olur (23). Ayrıca melanomu olan ve MC1R varyantı taşıyanlarda, benign melanositik nevuslardaki dermoskopik atipinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (34). ACTH, beta lipoprotein, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) gibi diğer hormonlar fazla miktarda sentezlendiklerinde alfa-MSH gibi MC1 reseptörüne bağlanabilirler (26,29).

Melanin sentezi

Melanozomlarda iki tip melanin sentezlenir. Bunlar ömelanin ve feomelanindir. Ömelanin; koyu renkli, kahverengi-siyah ve çözünmez özellikte iken, feomelanin açık renkli, kırmızı-sarı, sülfürden zengin ve çözünebilir. Melaninler 3,4 dihidroksifenilalaninin (DOPA) indol deriveleridir. Melanozomlarda bir dizi oksidatif basamak sonucu oluşurlar. Melanozomal pH melanogenik enzimlerin aktivitesini ve melanin polimerizasyonunu etkiler.

Her iki tip melaninin sentezinde tirozinaz (tirozin oksidaz, DOPA oksidaz, monofenol, DOPA oksijen reduktaz olarak da isimlendirilir) enzimi ile tirozin aminoasidinin DOPA'ya okside edildiği basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu tirozinden DOPA'ya dönüşüm Raper-Mason yolu olarak da bilinir. Bu basamağın inhibisyonu melanin sentezinin bloklanmasına yol açar. L-DOPA tirozinaz için hem substrat hem de kofaktördür. Tirozinaz ve substratı arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamakla beraber, invitro çalışmalar tirozin ve L-DOPA'nın tirozinazda farklı bölgelerde bağlandığını göstermiştir. L-DOPA'ya bağlandığında tirozinazda yapısal değişiklik meydana gelir ve bu da tirozinazın hem tirozine hem de L-DOPA'ya afinitesinin arttırır.

L-DOPA DOPA-kinona okside olur. DOPA-kinon da daha sonra DOPA-kroma dönüşür. DOPA-krom da 5,6 dihidroksiindol (DHI) melanin (siyah, yüksek molekül ağırlıklı, çözünmez) ya da 5,6 dihidroksiindol-2-karboksilik asit (DHICA) melanine (kahverengi, az çözünen, orta molekül ağırlıklı) dönüşür. Bu basamaklardaki enzimler DOPA-krom tatomeraz, TRP-2, tirozinaz, DHIAC-oksidaz, DHI-oksidaz ve Pmel17'dir. DOPA-kinon

başka bir yolla glutatyon ya da sistein ile kombine olur sistenilDOPA meydana gelir, bundan da sarı/kırmızı, alkalide çözünen, düşük molekül ağırlıklı feomelanin (alanil-hidroksil-benzotiazin) oluşur (27,28).

Melaninin ana fonksiyonu UV ışınlarının yarattığı DNA hasarına karşı, UV radyasyonu (280-400 nm) emerek ve dağıtarak deriyi korumaktır. Melanin tarafından UV absorbe edildiğinde ısıya dönüştürülür ve enerjinin bu forumunun çok az toksik etkisi vardır. Siyah ırktaki kişilerde, beyaz ırktakilerden %30 fazla UV ile ısı üretilir, bu faktör daha etkili terleme ile dengelenir. Melanozomların hücrede çekirdek üzerinde lokalize olmaları, DNA'yı daha fazla korumalarına yardımcıdır. Melanin pigmentasyonunun bir dezavantajı ise D vitamini sentezini engellemesidir (28,35).

Melaninin kendisi ve yanısıra melanin oluşumundaki ara ürünler hücre için zararlı da olabilir. Molekül ağırlığı ve polimerizasyon derecesine bağlı olarak özellikle ROS (reaktif oksijen radikalleri) oluşumuyla UVA'nın DNA hasarını artırabilirler. Açık deri rengi, kırmızı saç rengine sahip kişilerde UV-indüklenen melanomların fazla olması, yalnız feomelaninin UV-indüklenen DNA hasarına karşı azalmış koruma kapasitesinden değil, feomelaninin ve muhtemel diğer melanin ara ürünlerinin fotooksidan özellikleri nedeniyle mutajenik kapasitesinden de kaynaklanıyor olabilir (28,29).

Melaninin keratinositlere aktarılması

Melanosit dendritleri, keratinositlerle etkileşen, dallanan protoplazmik çıkıntılardır. Aktin, dendritlerin ana yapısal bileşenidir. Bir başka protein ailesi, Rho proteinleri dendritlerin retrakte olması, Rac proteinleri ise dendritlerin uzamasında rol oynar. Keratinositlerden gönderilen endotelin-1, nerve growth factor, α MSH, ACTH, prostoglandinler E_2 ve $F_{2\alpha}$, ve β -endorfin gibi maddeler melanosit dendritleşmesini etkiler. α MSH'ın cAMP'yi artırarak Rho proteinini inhibe ettiği, böylece dendrit oluşumunu desteklediği düşünülmektedir (28). Melanozomlar dendrit içinde kinezinler (anterograd hareket) ve dyneinler (retrograd hareket) olarak bilinen iki mikrotubule eşlik eden motor protein kontrolü altında dendrit uzun aksı boyunca hareket ederler. Melanozomlar melanofilin proteini ile myozine bağlanırlar. Bu bağlanma Rab27 tarafından düzenlenir. Azalmış kutan pigmentasyonunun olduğu Griscelli sendromunda melanozom transportunda yukarıda sözü edilen protein genlerinde mutasyon olduğundan melanozomlar dendrit uçlarında toplanamaz. Dendrit uçlarına gelen melanozomlar ekzositoz, sitofagositoz, plazma membranlarının füzyonu ve membran vezikülleri aracılığıyla olmak üzere çeşitli şekillerde keratinositlere aktarılır. Keratinositlerin sergilediği proteaz aktive reseptör-2 (PAR-2), keratinositin fagositoz

aktivitesini artırır. Deri tipi II ve III olan kişilerde, I olanlara göre UV maruziyeti daha belirgin PAR-2 aktivasyonuna neden olur (28).

Pigmentasyonun Düzenlenmesi

Melanositlerin davranışı, büyük oranda komşu keratinositlerden gelen sinyallerden, bunun yanı sıra otokrin sinyallerden ve UV irradyasyonu gibi çevresel faktörlerden etkilenir. Keratinositlerden gelen sinyallerin çoğu UV maruziyeti ile sentezlenir ve salınır, ancak UV doğrudan da melanosit dendrit oluşumunu ve melanin üretimini uyarabilir.

Melanogenezisi uyaran faktörler arasında proopiomelanokortin (POMK) ve türevleri, endotelin-1 ve steel faktör (c-kit ligand=stem cell factor) yanısıra; prostoglandin, lökotrienler, histamin gibi inflamatuvar medyatörler, nörotrofinler, basic fibroblast growth factor (ilk tanımlanan melanosit mitojenlerinden biridir), nitrik oksid ve katekolaminler yer alır. Bu uyarıcı faktörlerin çoğu keratinositler tarafından, bir kısmı ek olarak melanositlerin kendilerinden, ya da dermal fibroblastlar, inflamatuvar hücreler tarafından salınır. Keratinositlerce üretilen sitokinlerin salınımı çoğunlukla UV ile indüklenir. Bir epifiz hormonu olan melatonin pek çok alt omurgalı hayvanda deri rengi düzenlenmesinde aktif rol alırken, insan pigmentasyonuna etkisi oldukça azdır. Östrojen de melanogenezisi etkiler. Melanogenezisi artıran faktörlerin bir kısmı (endotelin-1, steel faktör, prostoglandinler, nörotrofinler) melanosit yaşamını da uzatır ve/veya melanositlerin sayıca artışına, motilite artışına ve kemotaksisine de neden olur. Melanositler, nöral krest kökenli diğer hücrelerde olduğu gibi mitotik aktif hücreler değildir. Melanosit sayılarındaki bu artışın, mitotik hızda bir artışı mı yoksa melanosit öncüllerinin aktifleşmesini mi temsil ettiği bilinmemektedir. Melanogenezisi uyaran faktörler içinde PMOK türevi α MSH ve endotelin-1, melanogenezisi uyarmanın yanısıra UV ile indüklenen DNA hasarını, özellikle de pirimidin dimerlerinin tamirini artırır ve hücre içi hidrojen peroksit düzeyini azaltır. Bu büyüme faktörleri, hormonlar, sitokinler ve diğer ligandlar melanosit hücresi içindeki etkilerini genellikle önemli bir hücre içi ikinci mesajcı olan cAMP, cAMP'ye bağımlı protein kinaz A (PKA) aracılığıyla ya da protein kinaz C (PKC)-diasilgliserol yolağı ile, yüzeylerindeki tirozin kinaz reseptörlerinin mitojen aktive protein kinazları (MAP kinaz) uyarması ile, ya da β_2 ve α_1 adrenerjik reseptörlerinin cAMP ya da diasilgliserol aracılı protein kinazları uyarması aracılığıyla başlatırlar.

Melanosit yaşamı, çoğalması ve fonksiyonunun en önemli çevresel etkileyicisi UV irradyasyonudur. Deride UV ile oluşan pigmentasyon artışı, diğer bir deyişle bronzlaşma hızlı ve geç olmak üzere iki şekilde gerçekleşir.

Hızlı pigmentasyon: Güneş maruziyeti ile 5-10 dk. içinde başlayıp UV dozu ve kişinin deri tipine göre dakikalar-günler içinde; ortalama 6-8 saatte solan pigment artışıdır. Daha çok UVA etkisi, kısmen görünür ışık etkisi ile oluşur. Koyu tenli kişilerde daha kolay gözlenir. Melanozomlar hızla dendritlerin sonuna transfer edilir.

Geç pigmentasyon: UV ışığı maruziyetinden 3-4 gün sonra başlar. Geç pigmentasyon güneş yanığında olduğu gibi daha çok UVB etkisiyle, az oranda UVA etkisiyle oluşur. Emilen UV dozu ve kişinin deri tipine göre 10 gün ile 3-4 hafta arasında maksimuma ulaşır ve birkaç hafta içinde solar. Epidermal melanosit sayısında artış, melanosit dendritlerinin sayısında ve melanozomların keratinositlere aktarımında artış, her bir melanozomun melanin içeriğinde artışla karakterizedir. Epidermin total melanin miktarı arttığından UV'ye karşı ek koruma sağlar. UV ışınları aşağıdakilerden herhangi birini veya birkaçını arttırarak işlev görür (26,28,29).

- Tirozinaz geninin transkripsiyonunu
- Melanositler üzerinde MC1R aktivitesi veya sayısı
- Dermiste keratinositler ve diğer hücreler tarafından POMK ve peptid türevlerinin ekspresyonu
- Plazma membranından protein kinaz C'yi aktive eden diasilgliserol salınımı
- Nitröz oksit/ cGMP yolunun aktivasyonu
- Keratinositler tarafından endotelin-1 gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin üretimi
- UV ışınlarının indüklediği DNA hasarına SOS yanıtının indüklenmesi
- p53 tarafından POMK başlatıcı bölgesinin transaktivasyonu, kinezin dynein oranı

Kızıl saçlı bireylerin çoğunluğunun UV ışınlarına maruziyet sonrasında bronzlaşmamaları, en azından kısmen, melanositleri üzerindeki MC1R disfonksiyonu ile açıklanabilir. Feomelaninlerin UV ışınlarının ardından oksijen radikalleri üretmesi yanında, muhtemelen bu fenomenin kızıl saçlı kişilerde melanoma ve nonmelanoma deri kanserleri artmış insidansında payı vardır (29).

C- DERİ MELANİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ:

İnsan derisinin rengi hemen hemen yalnızca melanin ve hemoglobin kromoforlarının konsantrasyonu ve dağılımına bağlıdır. Bununla birlikte melanin, yapısal deri renginin ortaya çıkışında baskın rolü oynar (36). İnsan gözünün kontrastı farketme yeteneği, örneğin yan yana olan kahverengi ve kırmızıyı ayırt etme yeteneği mükemmeldir. Ancak bu renkler üst üste

bindiğinde, örneğin genç ve ışıktan korunmuş deride bu kromoforlar homojen dağıldığında, insan gözünün melanin ve hemoglobinin deri rengine görece katkılarını ayırt etmesi aslında imkansızdır. Özellikle de ömelaninin deri görünümünde ve ışıktan korunmada önemli rol oynaması nedeniyle bu kromoforun in vivo ve/veya invitro ölçümü ilgi çeken bir konu olmuş, dolayısıyla bu konuda metodlar geliştirilmesine ihtiyaç olmuştur (36). Melaninin hem görünür ışık hem de UV dalgaboylarında radyasyonu emen optik olarak yoğun bir materyal olması, tespit edilmesi ve miktarının ölçülmesinde kullanılabilecek bir özelliğidir (37). Deri renginin in vivo objektif olarak ölçülmesi çabaları önceleri, çeşitli dijital görüntüler ve görüntü analiz teknikleri kullanılarak spektrofotometrik ya da kolorimetrik yaklaşımlar çerçevesinde yoğunlaşmıştı (36). Bu cihazlar renk ölçümüne bir objektivite getirmekle birlikte sorumlu kromoforları ayırt edememekteydi, bunun üzerine bu kromoforların lineer veri skalasını sağlamak üzere, görünür ve infrared kısımda seçilmiş iki ya da üç dalga boyundaki ışık yansımalarının logaritmik oranlarını alma yaklaşımını kullanan Melanin İndeksi (Mİ) ve Eritem İndeksi (Eİ) sağlayan enstrümanlar geliştirildi. “Colorimeter” olarak da adlandırılan; Mİ ve Eİ oluşturan enstrümanlar arasında *Mexameter* (Courage & Khazaka GmbH, Cologne, Almanya), *DermaSpectrometer* (Cortex Technology, Hadsund, Danimarka) ve *Erythema/Melanin Meter* (DiaStron Ltd, Andover, Birleşik Krallık), *Antera* (Miravex Ltd, İrlanda), *Chromameter* (Minolta), *Dermacatch* (Colorix, Neuchatel, İsviçre), *Colorimeter CL 400* (Courage Khazaka, Almanya) yer alır. Bu yaklaşım, deri renginden sorumlu kromoforların miktarını belirlemede önemli bir adım oluşturmuştur ve bu tekniği kullanan enstrümanlar deri renginin ölçümünde çok yararlı yardımcılardır (36,38,51). Farklı vücut alanlarının deri rengi, temelde derinin bronzlaşma derecesi, vaskülarizasyon biçimi, hematokrit değeri ve kan hacmindeki farklılıkları yansıtacak şekilde farklı olduğundan, eritem ve melanin indekslerinin anatomik bölgeden güçlü olarak etkileneceği dikkate alınmalıdır (37,39). Bu ölçümleri yapan enstrümanlar içinde, aralarında Meksameter’ın da yer aldığı dar band reflektans spektrometreler temelde dermatolojik araştırmalarda kullanılmıştır (36). Literatür incelendiğinde, Meksameter ile yapılmış 100’den fazla çalışma olduğu görülmüştür, bu çalışmaların çoğunluğunda bu enstrüman deride Mİ’nin arttığı melazmada hastalık şiddetinin belirlenmesi ve melazma tedavi yanıtını değerlendirmesinde kullanılmıştır. Bunun yanı sıra Meksameter, farklı anatomik bölgelerin deri özelliklerinin belirlenmesi, sigara içme ile deri rengi ilişkisinin saptanması, skar dokusunun normal deriye kıyasla özelliklerinin belirlenmesi, vitiligo ile nevus depigmentozusun ayırt edilmesi gibi amaçlar için de Mİ ölçümünde kullanılmıştır (41-52). Ancak melaninin yeşil, kırmızı ve kızılötesine yakın dalgaboylarını içerecek şekilde geniş bir dalgaboyu aralığında ışık emmesinden kaynaklanan

bir sorun vardır, yani logaritmik oran metodu ile iki kromoforun (melanin ve hemoglobin) renge katkılarını, birbirlerinden tamamen bağımsız olarak ayırmak mümkün değildir. Dolayısıyla pratikte, bu iki kromofordan birinin aşırı uçtaki değerleri varken (hastalıklı ya da fotohasarlı deride) yanlış pozitif değerlere ulaşılabilir (36,38). Diğer bir deyişle bu enstrümanlarla ölçümde eritemdeki fluktuasyonlar Mİ etkileyebilir, ya da tersi olabilir. Baquie ve ark.'nın çalışmalarında Meksameter'in invitro yapay renkleri değerlendirmede tekrar aynı değerleri verme özelliğinin yüksek olduğu ve in vivo farklı fototipleri güvenilir olarak ayırt edebildiği gösterilmiştir. Ancak deride eritem indüklenmesi ile Meksameter'in pigmentasyonda yanlış azalma saptadığı, farklı fototipler arasında melanin ilişkisi ile birlikte, eritem ilişkisi de gösterdiği görülmüştür (36,38).

Biyofizik, biyooptik alanındaki gelişmelerle birlikte farklı deri yapılarındaki anatomik ve fizyolojik özellikleri ortaya koyacak kantitatif metodlar geliştirmek uzun süredir deri görüntülemedeki önemli mücadelelerden biri olmuştur. Yukarıda sözü edilen kısıtlılıkları giderdiği söylenen SIAscopy derinin kromofor haritasını çıkarma işlevi görür. Yalnız prob temas alanında değil, özel kamera ile uzaktan çekilmiş geniş deri alanları görüntülerinde in vivo olarak ömelanin, oksihemoglobin ve dermal kollajenin konsantrasyonu ve dağılımını belirleyebilen bu enstrümanın kontakt ve non-kontakt formları vardır. Siascopy ile elde edilen ölçümler derinin histolojik incelemede gümüş boyamayla tespit edilen melanin yoğunluğuyla, analitik yöntemle hesaplanan absolut doku ömelanin değerleriyle (ng/mg ıslak doku) ve Meksameter ile elde edilen Mİ ile güçlü korele bulunmuştur (36).

Konfokal reflektans görüntüleme, optik koherens tomografi, multifoton mikroskopi gibi enstrümanlar da yüksek rezolusyonlu deri yapıları görüntüleri sağlarlar. Bunlar arasından multifoton mikroskopi; deride melaninin parlak lekeler şeklinde farkedilebilmesine, melaninin hacimce fraksiyonunun ve derideki derinliğinin belirlenmesine izin veren tekniklerden biridir (53).

Yukarıda sözü edilen in vivo, non-invaziv yöntemlerin yanısıra, derideki melanin miktarı invaziv yöntemlerle de belirlenebilir. Bunlardan biri, emme bül oluşturularak bül tavanından ya da punch biyopsi örneklerinden epidermal doku homojenatı elde edilmesi sonrası, kimyasal yolla yıkılmış melanin ürünlerinin, belirli dalga boylarında hareketlenmesi ve emisyon üretmesi esasına dayalı olarak HPLC (High performance liquid chromatography) ile belirlenmesidir. Ömelanin ve feomelaninin yıkım ürünlerinin farklı olması, melaninin bu bileşenlerinin ayrı ayrı tespit edilmesini sağlar. Bir diğer yöntem aynı homojenattan spektrofotometrik yolla; 414 nm'deki emilime bakılarak total melanin düzeyinin ölçülmesidir. Ayrıca özel bir elektron mikroskopu ile sferoidal feomelanozomların, tüm melanozomlar

arasındaki oranına bakılarak melaninin içeriği konusunda fikir edinilebilir. Elektron mikroskopik bulgularla saptanan sferoidal melanozom oranları ile HPLC ile saptanan feomelanin yıkım ürünleri arasında yakın ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca HPLC ve spektrofotometrik yöntemle saptanan total melanin düzeyi bulguları da birbiriyle ilişkili saptanmış, ancak HPLC'nin melanini olduğundan daha az olarak saptadığı belirlenmiştir (37). HPLC ve spektrofotometrik yöntemle saptanan melanin miktarları arasındaki korelasyon Kongshoj ve ark. tarafından da gösterilmiştir (54).

İnvaziv yöntemler, çalışmamızda olduğu gibi çok sayıda kişinin farklı anatomik bölgelerinden ölçüm yapılması için uygun değildir. Bu çalışmada, deri melanin düzeyinin ölçümünde pek çok dermatolojik araştırmada kullanılmış, fototipleri güvenilir olarak ayırt ettiği ispatlanmış, kendisinden sonra geliştirilen ve bazı üstün özellikleri olan yeni cihazlarla melanini tespit etmede güçlü korelasyon gösterdiği saptanmış, kliniğimizde mevcut olan Meksameter MX16 kullanılmıştır. Bu enstrümanda ölçüm probun deriye teması ile kolay ve hızlı bir şekilde (< bir sn) yapılabilmektedir. Prob deri yüzeyine yaylı bir enstrüman sayesinde sabit basınçla temas eder. Analiz, beş mm çaplı bir diskle 19.6 mm² deri alanında yapılır. Enstrüman bir fotodetektörün periferine yerleşmiş 16 diod lamba içerir. Lambalar 568, 660 ve 880 nm'de, sırasıyla yeşil, kırmızı ve kızılötesi ışıklara denk gelen ışık yayar. Yeşil ve kırmızı ışıkların emisyonundan sonra, deriden yansımalarının fotodetektör ile saptanması kutan hemoglobinin içeriğinin (kendince birimler halinde kutan eritemin) hesaplanmasını, kırmızı ve kızılötesine yakın dalga boylarındaki ışıklardan gelen yansımalarla deri melanin içeriği değerlerinin (kendince birimler halinde deri melanin düzeyi) hesaplanmasını sağlar. Matematiksel olarak melanin ve eritem indekslerinin hesaplanması aşağıdaki gibidir (36,38,51).

$$MI = \log_{10} (R_{870nm}/R_{660nm}) \times 1000$$

$$EI = \log_{10} (R_{660nm}/R_{568nm}) \times 1000$$

D- MELANOSİTİK NEVUSLAR:

Melanini üreten melanositlerin, doğumsal malformasyon ya da kazanılmış neoplazi olarak; yuvalar, kordonlar veya şeritler halinde düzenlenmeyle izlenen iyi huylu proliferasyonları melanositik nevus olarak adlandırılır (55). Bu proliferasyonlar sıklıkla çocukluk ve adolesan dönemde kazanılır; genellikle 2-6 mm çapında, net sınırlı, makul, papül veya nodül şeklinde izlenir. Kıllı deri bölgelerinde, glabroz deride, tırnak altlarında,

konjunktiva ve uveada yerleşebilirler. Çok çeşitli büyüklük, şekil ve biçimde olabilirler, 2 mm çaplı bir makül ile vücudun yarıdan fazlasını kaplayan genişlikte plaklara kadar uzanan bir yelpazeden sözedilebilir. Genelde çıplak gözle bakıldığında düzenli görünümüne sahiptirler; homojen yüzeyleri ve renklenme paternleri vardır, yuvarlak ya da ovaldirler, düzenli ve göreceli olarak keskin sınırları vardır. Papillomatoz, kubbe biçimli ya da yassı yüzeye sahip olabilirler yahut sapsı olabilirler. Çoğu kez kahverenginin çeşitli tonlarında, bazan da deri renginde ya da pembe renktedirler. Üzerlerinde kıllar olabilir. Yavaşça simetrik biçimde büyüyüp stabil hale gelir ve bir süre sonra gerileyebilirler. Hamilelikte ve oral kontraseptif kullanımı ile renkleri koyulaşabilir (1,26).

Melanositik nevusların sıralı ve histolojik olarak da tanımlanmış doğal öyküleri olduğu düşünülür, ki bu histoloji, klinik görünümünden de tahmin edilebilir. Bu düşünce çocukluk, erişkin dönem ve yaşlılıkta izlenen farklı baskın nevus tiplerinin, bir önceki dönemde var olan nevusun değişimi ile oluştuğunu varsayar. Buna göre melanositik nevusların varlıkları epidermisin alt sınırında, dermoepidermal bileşkede bir melanosit proliferasyon odağı olarak başlar (jonksiyonel aktivite), bu nedenle jonksiyonel (bileşke) nevus olarak adlandırılırlar. Jonksiyonel nevuslar genellikle maküler ya da çok az kabarık ve bir cm'den küçük lezyonlardır. Ortaları bazan daha koyu pigmente olabilir. Deri çizgileri yüzeylerinde fark edilebilir. Ekstremiteler gibi bazı vücut bölgelerinde jonksiyonel nevuslar yetişkin dönem boyunca değişmeden kalabilir, ancak pekçok nevusta sonrasında hem epidermis hem de dermiste proliferasyonlar oluşur; bileşik (compound) nevus. Sıradan nevusların histopatolojisinde bileşke komponentin genelde dermal komponentin ötesine ilerlemediği görülür. Bileşik nevuslar deriden kabarık ama hala iyi pigmente lezyonlardır. Bileşke ve bileşik nevusta melanosit yuvaları epidermal rete uçlarında ya da uç yakınlarında yerleşmeyi tercih eder. Daha fazla gelişim, yalnızca dermiste lezyon oluşumu ile sonuçlanır; buna da dermal nevus adı verilir. Papillomatoz, kubbe şekilli, pembe, pigmentsiz olanlar dermal nevuslardır, daha çok yüzde görülürler. Kabarık, açık renkli lezyonların belirgin intradermal nevus bileşeni var iken, düz ve koyu renkli olanların belirgin bileşke (jonksiyonel) melanositik bileşeni ve daha az belirgin dermal bileşeni vardır. Böylece çocuk ve adolesanlarda, bu lezyonlar gelişimlerinin erken safhalarında iken, nevusların pigmentasyonu fazla ve lezyonlar makül şeklindedir, ilerleyen yaşlarda nevusların renklerinin açılması ve papül haline gelmesi beklenir. Ancak erişkin dönemde, klinikte giderek belirginleşen pigmentasyon şeklinde izlenen jonksiyonel aktivite, beklenen sürece uymamaktadır ve melanom şüphesini akla getirir (27,36,56).

Nevus gelişimine ilişkin hipotezler

Yukarıda sözü edilen klinik gelişim, melanositik nevusların kökeni konusunda ilk öne sürülen teorilerden biri olan Unna'nın damlama teorisini esas almaktadır (57,58). 1893'de Paul Gerson Unna'nın "Naevi und Naevocarcinoma" başlıklı makalesinde, nevus hücrelerinin epidermiste oluşup dermise indiğini savunulmuştur (57,59). Bu hipoteze göre nevus hücreleri intraepidermal hücrelerden köken alır ve nevus yuvaları yavaş yavaş dermise düşer (57,60). Nevusların ne şekilde geliştiğine dair teoriler zaman içinde çeşitlenmiştir. 1951'de Pierre Mason nevusların epidermis ve üst dermisteki hücrelerinin epidermal melanositlerden, derin dermistekilerinse Schwann hücrelerinden köken aldığını önesürmüş, buna kanıt olarak derin dermisteki nevusları oluşturan melanositlerin Schwann hücre ilişkili antijene karşı monoklonal antikorlar ile boyanırken epidermis ve üst dermisteki nevusları oluşturan melanositlerin boyanmamasını göstermiştir (59,61,62). Bu hipotez nevusları oluşturan melanositlerin fenotipik farklılıklarının, farklı kökenlerinden kaynaklandığı görüşünü öne sürer. Deri nevus hücrelerinin perinöral hücrelerden köken alabileceği de öne sürülmüştür (57). 1984 yılında ise Amerikalı patolog Cramer nöral krestdaki pluripotent hücrelerin embriyolojik hayatta periferik sınırlara ve oradan da dermise migrasyon gösterdiği ve burada matür hale geldiğini, böylece nevus hücrelerinin dermisten epidermise, yukarı doğru geçiş gösterebileceğini öne sürmüştür (tırmanma teorisi) (57). Melanositlerin horizontal hareketi de nevus oluşumu ve büyümesinde geçerli bir olasılık olabilir. Dermoskopide periferik globullerin histopatolojik olarak büyümekte olan nevusun dermoepidermal bileşkedeki genişlemekte olan melanosit yuvalarına karşılık geldiği bildirilmiştir (63). Nevus oluşuma dair bir başka hipotez bunların melanoblastlardan köken alan benign neoplastik proliferasyonlar olduklarıdır. Nöral yarıktan köken alan melanoblastlar insan embriyolarında epidermiste en erken 8-10. gestasyonel haftalarda saptanır, melanoblastlardaki bozukluk hücre farklılaşmasının doğru olmamasına, hücrelerin anormal yapıda proliferasyon olup, çeşitli melanositik neoplazilere dönüşmesine neden olabilir. Bu görüş bazı edinsel nevusların klonal olması ile de desteklenmektedir. Monoklonalite neoplazinin bir belirteci olduğundan edinsel melanositik nevusların premalign lezyonlar olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (64). Günümüzde melanositik neoplazilere neden olan spesifik moleküler olaylar tanımlanmaya başlamıştır. Pek çok melanositik nevusta, immatur, az melanin üreten hücrelerin varlığı gözönüne alındığında, muhtemelen altta yatan N-RAS, GNAQ ve B-RAF gibi mutasyonlar normal melanosit gelişimini bozar ve tipik göç ve farklılaşmasını tamamlayamamış nevomelanosit hücrelerinin birikmesiyle sonuçlanır (1)

Histopatoloji

Bir nevositin doğası ve melanositten nasıl ayırt edileceği, uzun yıllar boyu bir inceleme konusu olmuştur. Esasen nevositler, açıkça bir melanositik nevus oluşturmak üzere çoğalan melanositlerdir. Bir melanosit ile aynı elektron mikroskopik görünüme, aynı organellere, enzim sistemlerine sahiptirler, tek önemli farklılık dermal yerleşimli olanların dendritlerinin olmaması ve artan derinlikle birlikte melanin sentezinin durmasıdır. Epidermal-dermal bileşkedeki nevomelanositler, nevus oluşturmayan melanositlerle aynı ya da biraz daha büyük, uniform, yuvarlak-oval çekirdeğe sahiptir. Çekirdekler soluk boyanır ve vakuollü ya da retiküler karakterdedir, belirgin çekirdekçik görülür. Sıklıkla oval-yuvarlak-poligonal-küboidal şekilleri, homojen iyi sınırlı sitoplazmaları, bazal keratinositlerden çok da büyük olmayan çekirdekleri ve görünür çekirdekçikleri ile epitelyal hücrelere benzerler ve belirgin melanin içerirler. Epidermal nevomelanositler, düzgün bir epidermis perimetarı ile çevrelenmiş yuvalar halinde dizilirler ve epidermis, nevomelanositlerden bir retraksiyon artefaktı ile ayrılmıştır. Bir yuva; tanım olarak dokuda en az üç (1) ya da dört (35) melanositin doğrudan temas halinde olduğu bir kümedir. Epidermis üst katmanlarında nadiren melanosit bulunur, ancak melanin genelde vardır ve sıklıkla stratum korneumda birikmiştir. Nevomelanositler bol, soluk boyanan eozinofilik sitoplazmaya sahiptir ve psödopod benzeri ya da dendritik uzanımları, enzimatik ya da immunhistokimyasal teknikler kullanıldığında daha görünür hale gelir. Bileşkedeki nevomelanosit yuvalarının arasında tek hücreler halinde, çevre epidermis ile aynı sayıda ya da daha çok melanosit bulunur. Üstteki epidermis genellikle normal görünümündedir, ancak lentiginöz patern (uzamış ve sopa/çomak şekilli rete sırtları); seboeik keratoza benzer şekilde papillomatoz, akantoz, boynuzsu kistler barındırır ya da epidermal nevustaki gibi epidermal verrüköz hiperplazi sergiler durumunda olabilir.

Nevusların dermal bileşeni yüzeyden derine düzenli bir ilerleyiş sergiler. Üç tip dermal melanosit tariflenmiştir; epiteloid (bileşkedeki büyük hücrelere benzeyen, tip A), lenfoid (küçük, yuvarlak, koyu renkli, tip B hücreler) ve nöroid (iğsi, hemen hemen hiç pigment içermeyen, dalgalı çekirdek barındıran, tip C) hücreler. Yüzeyde, epidermis ve papiller dermiste büyük epiteloid hücreler bulunur ve sıklıkla granuler melanin içerirken, derin dermise ilerledikçe daha küçük, lenfositlere benzer hücreli paterne doğru yavaş bir değişim izlenir, bu görünüm “maturasyon” olarak adlandırılır. Derin dermisteki nevomelanositler yuvarlak ya da oval olup, tek tek yerleştiklerinde Schwann hücrelerine ya da fibroblastlara benzerler ve levhalar / çizgisel kordonlar / yamalı agregatlar halinde olmadıklarında fibroblastlardan ayırt edilmeleri güç olabilir. Genellikle dermal nevomelanositler, kollajen demetleri aralarına girer ve hücre agregatı ile onu çevreleyen

kollajen arasında ayırdedilebilir bir kollajen halkası ya da retraksiyon artefaktı bulunmaz. Dermiste aynı anatomik düzeydeki nevomelanositler birbirine monoton benzerlik gösterir ve nevusun genel görünümü yüzeyden derine ve yandan yana simetrik bir mimari sergiler. Dermal nevusların bileşkede yuvaları ya hiç yoktur ya da azdır ve epidermisin hemen altında, nevomelanositlerden yoksun bir grenz zon bulunur (1,26,29,56).

Bazı kazanılmış nevuslarda doğumsal nevus özellikleri bulunabilir, bu özellikler retiküler dermisin alt 2/3'ünün tutulması ve melanositlerin deri eklerine, nörovasküler yapılara eşlik etmesi ya da tercihen bu yapı çevrelerinde daha çok bulunmalarıdır. Bu durum da böyle histolojik özelliklerin yalnız doğuştan var olan nevuslarla sınırlı olmadığını gösterir (1).

Tipik, stabil bir kazanılmış nevusta inflamatuvar hücre infiltratı genellikle ya çok azdır ya da yoktur. Nevusun yüzeyel papiller dermis bölümünde genelde melanin yüklü makrofajlar vardır ve sayıları, melanin üretimi ile orantılıdır. Tipik kazanılmış nevusta kan damarı proliferasyonu, elongate rete çıkıntıları, bu çıkıntı çevrelerinde eozinofilik ve lameller fibrozis, omuz belirtisi, mimari bozukluk ve yuvaların köprüleşmesi belirgin değildir (atipik nevuslarda görülen özellikler). Tipik kazanılmış nevusun ya da atipik nevusun üzerindeki Langerhans hücre yoğunluğu komşu deriye oranla artmış durumdadır (1, 56). Tanı koymada sıkıntı yaratan lezyonlarda immünohistokimyasal profiller değerli olabilir. Dermal hücrelerde düşük Ki67 aktivitesi ve HMB45 kaybı benign bir melanositik nevusun tanısını koymada yardımcı olabilir.

Bazan nevuslarda çok çekirdekli melanositler bulunabilir ve varlıkları benign olduğuna işaret olarak yorumlanır. Derin dermisteki nevomelanositler nörofibromadakeine benzer şekilde; gevşek, soluk, dalgalı bir kollajen ağı arasına dağılılabirler (nöroid tüpler). Meissner'in taktıl korpuslarına benzer şekilde konsantrik, girdap benzeri dizilebilirler ve iğsi şekilli olup gevşek bir bağ doku içine gömülmüş görünümde olabilirler (nöral nevus), ancak yine de gerçek melanositiktirler, melanozom içerirler, S-100 ve dopa pozitifirler. Hem nöral nevuslar hem nörofibromlar non-spesifik *kolinesteraz* aktivite gösterir. Çeşitli nöral tümörlerde "*myelin temel protein*" saptanır ancak melanositik ya da nevomelanositik tümörlerde saptanmaz (1,26,29,56).

Epidemiyoloji

Melanositik nevus prevalansı yaş, ırk, hormonlar, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Erken çocukluk döneminde insanlarda çok az sayıda nevus var iken bu sayı yaşla giderek artar ve üçüncü dekada en üst seviyeye ulaşır. Puberte dönemi özellikle hızlı nevus gelişiminin görüldüğü bir dönemdir. Üçüncü dekadadan sonra, ilerleyen yaşla nevusların

sayıları giderek azalır. Nevus sayılarının pubertede ve hamilelik sırasında artması, büyüme hormonunun nevusların boyut olarak büyümesine yol açması, Addison hastalığı, tiroid hormonları ve alfa-melanosit stimulan hormon ile eruptif nevus çıkışlarının bildirilmiş olması, yaşı yanı sıra hormonların nevus gelişiminde rol oynayabileceğine işaret eder. İmmunsupresyon da nevus gelişiminde rol oynuyor olabilir, malign tumor nedeniyle kemoterapi alan bazı çocuklarda, renal transplant hastalarında, kronik myelojenik lökemide, TNF inhibitörleri ve siklosporin kullanımı ile eruptif nevus geliştiğine dair bildiriler vardır. Yine nadiren, güneş yanığı dışında deride bül oluşumu ile giden hastalıklarda; toksik epidermal nekroliz, epidermolizis bülloza, sülfür mustard maruziyeti ile bül oluşumu sonrası da benzer şekilde eruptif nevus gelişebilmektedir. Bu tez çalışmasında deri rengi ve güneş maruziyeti ile nevus sayısı, nevus yapısal (dermoskopik) özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması nedeniyle, hem deri rengini hem de nevus epidemiyolojisini etkileyen genetik faktörlerin, deri renginin ve güneş maruziyetinin nevuslara etkileri aşağıda daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır (1,26,29).

Genetik faktörler ve etnisite

İnsanların nevogeneze yatkınlıklarında kalıtsal farklılık vardır. Bunun bir göstergesi, nevusların sayı, büyüklük ve vücuttaki dağılım paternlerinin aile üyeleri arasında benzerlik gösterme eğiliminde olmasıdır (1,29). Bazı aileler çok sayıda nevus ya da çok sayıda atipik nevusa sahip olma yatkınlığı sergiler (26). Bu gözlem, ailevi kutanöz melanoması olanlarda atipik nevuslar için ve konjenital nevuslar için iyi belgelenmiş durumdadır (1). Etnik gruplar arasında da nevus sayıları açısından farklılıklar vardır. Asyalı ve Afrikalı'larda beyaz ırka göre daha az nevus vardır ve bu ırklarda akrall bölgelerde nevus daha çok görülür. Siyah ırkta deri rengi daha açık olanlarda, koyu olanlara göre daha fazla nevus saptanmıştır. Puberte öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda açık deri rengi, mavi-yeşil göz rengi ve sarı-açık kahverengi saç rengi ile fazla nevus sayısı arasında anlamlı ilişki görülmüştür (1). Tez çalışmasının yürütüldüğü Aydın il merkezinde, daha önce kliniğimizce yapılan, çocukların fenotipik özellikleri ve nevus sayılarının incelendiği çalışmanın bulguları literatürle karşılaştırıldığında; Aydın'daki çocuklarda nevus sayılarının, Kanada, ABD, Avrupa ve Avustralya'da çoğu ülkedeki yaşıtlarından az, İspanya ve İtalya gibi güney Avrupa ülkelerindeki çocuklarla benzer olduğu görülmüştür (65).

Deri fenotipi

Beyaz ırkta açık deri rengine sahip olanlarda daha fazla sayıda nevus vardır, özellikle Fitzpatrick deri tipi II olan kişilerde bu sayı en üst düzeydedir (27). Çocuklar ya da adolesanlarda deri renginin ve/veya deri fototipinin nevus sayısı ile ilişkisini araştıran çok

sayıda çalışmada açık deri rengine (66-69) ve güneşe duyarlı deri fototipine (70-72) sahip kişilerde daha fazla sayıda melanositik nevus olduğu saptanmıştır. Adolesanlarda yürütülen bir diğer çalışmada deri rengi nevus sayısı ile ilişkili bulunmazken, akut güneş yanığı yanıtı nevus sayısı ile ilişkili bulunmuştur (73). Yukarıda sözü edilen çalışmalarda deri rengi subjektif olarak belirlenirken, Harrison ve ark.'nın araştırmasında deri rengi Colormet spectrocolorimeter kullanılarak objektif olarak kolun üst iç yüzünden ve el dorsumundan ölçülmüş ve benzer şekilde açık deri rengi çok sayıda nevusla ilişkili görülmüştür (74). Ancak yetişkinlerde deri rengi ile nevus sayısı arasındaki benzer ilişkiyi ortaya koyan çalışma sayısı azdır. Üçbindokuzyüzotuzbir İtalyan ile yürütülen çalışmada çocuk ve erişkinler birlikte değerlendirilmiş, açık deri rengine sahip kişilerde daha fazla kazanılmış nevus olduğu saptanmıştır (75). Amerika'da, 15-55 yaş arası ikizlerde yürütülen, 33.350 kişinin anket yanıtlarının değerlendirildiği araştırmada açık deri rengine sahip olmak 3 ya da daha fazla "büyük" nevus sahibi olmak ile ilişkili görülse de, yaş, cinsiyet ve saç rengi etkileri ortadan kaldırıldığında böyle bir ilişkinin görülmediği, öte yandan güneşle bronzlaşamayan ancak yanan kişilerde daha fazla büyük nevus olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada çok sayıda büyük nevusa sahip olunmasının melanoma riskini 3.3, melanoma dışı deri kanseri riskini 1.5 kat artırdığı görülmüştür (76). Otuz-50 yaş arası 379 İsveçli yetişkin ile yürütülen çalışmada, güneşe duyarlı deri tipine sahip olanlarda daha fazla displastik nevus, displastik nevusu olanlarda ise daha fazla melanositik nevus bulunduğu görülmüştür (77).

Güneş maruziyeti

Çevresel UV ışığa maruziyet nevus gelişiminde önemli destekleyici role sahip gibi görünmektedir (1,29,78). Güneş gören deri alanlarında fazla nevus saptanması bu görüşü destekler, özellikle aralıklı belirgin güneş maruziyeti artmış nevus sayısı ile ilişkili görünmektedir (26). Hayatın ilk iki dekadında güneş maruziyeti ile nevus gelişiminin arttığına dair çalışma sayısı çoktur. Avustralya'da kıtanın kuzeyine doğru, artan güneş yoğunluğu ile nevus yoğunluğunda artış saptanmış, UV bloke eden güneş koruyucu ürün kullanımının çocuklarda nevus sayısını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle küçük yaşlarda güneş yanıkları, güneşli ülkelerde tatil yapma, plajda, gün ortasında güneş maruziyeti, güneşte kalınan gün sayısı ve neonatal fototerapi yüksek nevus sayısı ile ilişkilendirilmiştir (29,67,68,78-92). Bunların yanı sıra giysilerin ve güneşten koruyucu ürün kullanımının (96,97) nevus sayısını azalttığını bildiren yayınlar ve ekvatora yakın bölgelerde nevus sayısının fazla (84,98) olması güneşin nevojenik etkisini destekleyen verilerdir (100-102). Dört yaşından sonra yaşanan güneş yanıklarının ve > iki yaş güneşte çıplak kalmanın (84), nevus sayısını etkilememesi, güneşin nevojenik etkisine küçük yaşlarda daha duyarlı olduğu fikrini destekler. Öte

yandan plajda açık havada güneşlenme sıklığının, plajda geçirilen tatil sürelerinin (79), güneşe maruziyet süresinin (85), güneş yanıkları sayısının (99) nevus sayısını etkilemediğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Güneşten koruyucu ürün kullanımının nevus sayısını değiştirmediğini (93) ya da artırdığını (84,95) bildiren yayınlar teorik olarak güneşin neojenik etkisi olduğu fikrini zayıflatmaktadır. Ancak bu ürünlerin etkin kullanılmamış ya da kullanımlarıyla beraber olan aşırı güven hissi ile güneşe maruziyetin artmış olabileceği de akılda tutulmalıdır.

E- DERMOSKOPİ:

Dermoskopi Tekniği

Stratum korneumun optik dansitesinin ve kırılma endeksinin havadan farklı olması nedeniyle deriye gelen ışığın büyük kısmı deri yüzeyinden geri yansır, bir kısmı dağılır ve az kısmı emilir. Deri yüzeyi ne kadar düzensiz olursa geri yansıtılan ışık o kadar çok olur ve daha derin epidermal ve dermal yapılara penetre olan ışık miktarı azalır. Eğer stratum korneumun ışığı yansıtma özelliği önlenabilirse, deri altındaki tüm detaylar daha iyi gösterilebilir. Dermoskopi cihazlarının genel çalışma prensibi aradaki şeffaf immersiyon sıvısı ve bir cam plaka yardımıyla göz ile lezyon arasındaki ışık kırılmasını en aza indirerek büyütülmüş bir görüntü sağlamaktır. İmmersiyon sıvısı şeffaf bir yağ veya başka bir sıvı olabilir. El dermoskoplarıyla iyi şartlarda retiküler dermise kadar derindeki yapılar üstteki deriden 10 kat büyütme ile görülebilir. Son yıllarda yüzey yansımalarını elimine eden polarize filtrelerin dermoskoplarda kullanılmasıyla temas sıvısına ve deriyle temasa gerek duyulmadan çok sayıda lezyon inceleme imkanı doğmuştur. Bu yöntemle temas dermoskopisine benzer bir optik etki elde edilse de; bazı önemli farklılıklar da vardır. Polarize dermoskoplar ile, non-polarize dermoskoba kıyasla lezyonun daha geniş alanı görülmektedir. Yine krizalid yapılar ya da parlak beyaz uzantılar polarize mikroskopta görülürken non-polarize dermoskoplar ile görülmez. Seboreik keratozlarda bulunan milia benzeri kistler non-polarize dermoskoplar ile görülürken polarize dermoskoplar ile görülmez. Daha yeni olarak polarize ve polarize olmayan ışık özelliklerinin kombine edilmesiyle fonksiyonun artmasının sağlandığı el dermoskopları da geliştirilmiştir (15,55,100). Dijital görüntüleme sistemi dermoskoplar; yüksek çözünürlüklü videokameralar olup bağlı oldukları prob ile alınan görüntüleri monitöre yansıtırlar, lezyon “canlı” olarak ekranda izlenebilir. Görüntüler kolaylıkla saklanabilir, bulunabilir, birbirleriyle karşılaştırılabilir. Bazı sistemler bilgisayar destekli tanıya ve telekonsultasyona imkan tanır. Dezavantajları yüksek maliyetleri, taşınabilir olmamaları ve

görüntünün el dermatoskopu kadar aydınlatıcı olmaması ihtimalidir (57, 101).

Dermoskopinin tarihçesi

Dermoskopi/dermatoskopi, pigmente deri lezyonlarının çıplak gözle değerlendirilmesinde önemli ek morfolojik ayrıntıları göstererek olası tanının konabilmesini kolaylaştıran, kişinin algısını artıran, basit ve non-invaziv bir inceleme yöntemidir. Dermatoskopi terimi ilk kez Alman dermatolog Johann Saphier tarafından 1920’de kullanılmış, deri lezyonları üzerine immersiyon yağı sürülerek binoküler mikroskop altında görüntülenmiştir (55). Daha gerilere gidilecek olursa deri yüzey mikroskopisinin kullanımı, tırnak katlantısındaki kılcal damarların araştırıldığı, Johan Christophorus Kolhaus’un çalışması ile 1663’te başlamıştır. Zaman içinde teknik geliştirilmiş, kullanım alanları genişlemiştir ve 1893’te Unna, epidermisin üst katmanlarının ışığın deriye girmesini engellediğini, derinin, suda çözüne yağlar ya da diğer sıvılarla daha translusen olabildiğini farkeden kişi olmuştur. 1900’lerin başlarında Saphier ve diğerleri dermatoskopi başlıca kapiller incelemelerinde, ve o zamanlar büyük öneme sahip olan kutan tüberküloz ve sifilizin ayırımında kullanmışlar, ayrıca Unna’ya göre 2 komponentten oluşan deri renginin (diffüz epidermis rengi ve rete çıkıntılarında farklı yapılar oluşturan pigment birikimleri) morfolojik temelini incelemişlerdir. 1900’lerin ortalarında liken planus, lupus eritematozus, skabies gibi inflamatuvar hastalıklarla birlikte çeşitli pigmente melanositik nevuslar ve melanom üzerinde çalışılmıştır ve 1958 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nden L. Goldman ilk taşınabilir dermoskopu üretmiştir. Pigmentli lezyonlarda özellikle melanom tanısında dermatoskopinin yararları 20. yy.ın üçüncü çeyreğinde fark edilmeye başlanmıştır (15,55,57,102). Pehamberger, Steiner ve Wolff, 1987’de pigmentli deri lezyonlarının temel tipleri arasında ayırım yapabilmek için ilk analitik yöntemi yayınlamışlardır. Patern analizi olarak bilinen bu yöntem, spesifik bir grup pigmentli lezyon için karakteristik, yinelenebilir paternler oluşturan dermatoskopik yapılara dayanıyordu. Tanı yalnızca dermoskopik yapıların varlığına ve yokluğuna göre değil; aynı zamanda niteliksel özellikleri üzerine kurulmuştu (düzenli/düzensiz, ince/belirgin, dar/geniş vb). Bu yöntemin melanositik olmayan deri lezyonlarında da spesifik tanıya götürebilmesi avantajı Jurgen Kreusch ve Wilhelm Stolz’un çalışmaları ile takip eden yıllarda geliştirildi. Tekniğin sonraki gelişim sürecinde, yöntemi basitleştirmeye ve giderek şematize etmeye yönelik girişimler ortaya çıktı. Dikkatler pigmente lezyonların benign ve malign doğasının ayırımına odaklandı. Bu sistemler Stolz’un ABCD kuralı (total dermoskopi skoru hesaplaması) (1997), Argenziano’nun 7 nokta kontrol listesi (1998), Menzies yöntemi (2009), 3 nokta kontrol listesi (2004) ve CASH algoritmasıdır (2007). Bu belirtilen basitleştirilmiş sistemlere ek olarak patern analizi hala kapsamlı bir tanı

yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda Alfred Kopf ve Ashfaq Marghoob'un çalışmaları ile benin ve malin paternler tanımlanıp yeni kriterler eklenmiştir ve yüz melanomunda progresyon modeli, Clark nevus paternleri, pigmentli bazal hücreli karsinom ve pigmente seboreik keratoz, dermatofibrom paternleri, akral melanositik lezyon paternleri, pigmentli mukozal lezyonlar analizi, pigmentli Bowen hastalığı bulguları ve farklı yaş gruplarında nevusların dermoskopik sınıflaması, patern analizi uygulanarak gerçekleştirilmiş diğer değerli katkılardır (15,55,57,102).

Dermoskopik kriterler

Dermoskopi çok çeşitli yapıların, renklerin ve kan damarlarının görünüp tanınmasını sağlar. Renkler dermoskopide önemli rol oynar. Sık görülen renkler açık ve koyu kahverengi, siyah, mavi, mavi-gri, sarı ve kırmızıdır. Derideki en önemli kromofor, özellikle melanositik neoplaziler için melanindir. Melaninin dermoskopi ile görülen rengi, derideki lokalizasyonuna göre değişir. Stratum korneumdaki ve üst epidermisteki melanin siyah renkte izlenirken, epidermiste açık/koyu kahverengi, papiller dermiste gri ya da mavi-gri, retiküler dermiste çelik mavisi izlenir (57). Kırmızı renk artmış ya da dilate kan damarlarına, ya da travmaya eşlik eder. Beyaz renk sıklıkla regresyon ve skar gelişimi nedeniyledir. İkininç yılındaki dermoskopi internet uzlaşısı toplantısına göre dermoskopik yapılar için şu adlandırmalar kullanılır; pigment ağı, nokta, globul, dallanmış çizgiler, ışınal yapılar (ışınal uzanım, psödopodlar), yapısız alan, leke, regresyon, mavi-beyaz tül, milya benzeri kistler, komedon benzeri açıklıklar, parmak izi benzeri yapılar, güve yeniği kenar, fissürler ve sırtlar (beyin benzeri görünüm), yaprak benzeri alanlar, tekerlek benzeri görünüm, çok sayıda mavi-gri globuller (108). Her temel eleman bir paternin parçası olabilir, ancak bir patern oluşturmak için aynı temel elemanın birden çok sayıda bulunması gerekir. Bu temel eleman kümeleri pigmentli lezyonun önemli bir bölümünü kapsamalıdır, iki ya da üç dağınık temel eleman bir patern oluşturmaz (104). Patern analizinde günümüze dek yukarıda sözü edilen terimlerin çok iyi tanımlanmaması ya da hiç tanımlanmamaları, son yıllarda dermoskopi sözlüğünün hızla genişlemesi ve alanında tecrübeli kişilerce bile terimlerin tümünü gözetmenin zorlaşması, pek çok terimin metafor olması, (örn. güve yeniği kenar) bazıları kolay hatırlansa ve iyi anlaşılrsa bile, çoğu metaforun müphem, gereksiz, ya da yalnızca kötü analoglar olmaları, dermoskopinin öğrenilmesi ve araştırılmasına potansiyel engel oluşturmuştur. Bu nedenle daha basit ve mantıksal bir tarifleyici dil geliştirilmesi çabası içine girilmiş ve metaforik dil geometrik terimlere dayanan basit terminolojiye çevrilmiştir (104,105). Kittler bu şekilde patern analizinde kullanılacak 5 temel elemanı şu şekilde tanımlar; çizgiler, psödopodlar,

halkalar, klodlar ve noktalar. Çizgilerin 5 olası paterni: retiküler, dallanan, paralel, radyal ve eğiktir. Nokta, kloddan, el dermoskopi büyütmesinde şekilleri ayırt edilemeyecek ya da büyüklüklerindeki değişiklikler farkedilemeyecek kadar küçük nesneler olarak ayırt edilir. Beş çizgi paterninin yanısıra tanımlanan diğer paternler nokta paterni, klod paterni, halka paterni, psödopod paterni ve yapısız paternidir. Patern analizinde patern + renk + ipucu ile (ki bu ipucu vasküler yapılar ya da başka bir özellik olabilir), tanıya ulaşılabilir. Bu şekilde damar proliferasyonları (hemanjiomlar, vasküler malformasyonlar), piyojenik granuloma, anjiokeratomlar, korneum içine kanama, solar lentigo, seboreik keratoz ve liken planus benzeri keratoz, dermatofibrom, melanotik maküller, pigmentli bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom (pigmentli aktinik keratoz ve Bowen hastalıkları), melanositik nevuslar ve melanoma tanıları konabilir (104).

Yeni sayılabilecek yukarıdaki terminolojinin günlük pratikte, literatürde ne denli yaygın kullanılacağı zaman içinde anlaşılacaktır. Dermoskopiye aşına olanların günümüze dek öğrenegeldiği “klasik” patern analizi öğretisine göre ise melanositik lezyonlar şu şekilde incelenir: lezyonun melanositik olduğuna işaret eden kriterler; pigment ağı, agrege globüller, ışınal yapı, homojen mavi pigmentasyon ve akral lezyonlarda görülen paralel patern varlığıdır. Bunlardan birinin olması durumunda lezyonun melanositik olduğuna karar verilir ve ikinci aşamada benign/malign ayrımı yapılır. Bu ayrım için modifiye patern analizi, dermoskopinin ABCD kuralı ve Argenziano’nun 7 nokta kontrol listesi, CASH algoritması kullanılabilir. En iyi tanısal performans %83.7 duyarlılık ve %83.4 özgüllük ile patern analizinde alınmıştır. ABCD kuralı, Menzies metodu ve 7 nokta kontrol listesi, patern analizi ile karşılaştırıldığında duyarlılığın benzer olduğu, özgüllüğün ise %10 daha az olduğu belirlenmiştir (15,104,105). 1987’de Pehamberger, Steiner ve Wolff’un 3000’den fazla pigmente lezyonun dermoskopisini inceleyerek ortaya koydukları ilk sistematik tanı modeli olan patern analizi aşağıda sunulmuştur. Modifiye patern analizinde dermoskopik bulgular global, lokal ve bölgesel görünüm olarak 3 başlıkta incelenir.

Global Özellikler

1. Retiküler patern: Melanositik lezyonlarda en sık görülen global özelliktir. Lezyonun birçok yerini kaplayan pigment ağı görünümü ile karakterizedir. Bu patern diffüz açık kahverengi bir zemin üzerinde ağ şeklinde veya bal peteği görünümünde; ince kahverengi, birbirini hemen hemen dik kesen pigmente çizgiler ve bunların ortasında kalan “delikler”le karakterizedir. Histolojik karşılığı melanosit sayısında artışla birlikte ya da artış olmaksızın, bazal keratinositlerin hiperpigmentasyonudur. Pigment ağı yapısı retelerin büyüklüğü ve dağılımına bağlı olarak değişir. Ağ gözenekleri ise dermal papillalara karşılık gelir. Benign

melanositik nevuslarda açık-koyu kahverengi, düzenli, uniform ağ yapısı ve küçük, homojen ağ gözleri saptanır. Retiküler patern genel olarak edinsel (sonradan kazanılmış) melanositik nevusların dermoskopik belirteci olarak kabul edilirken yüzeysel melanomların özelliği olarak da ortaya çıkabilir. Retiküler çizgiler pek çok algoritmada lezyonun melanositik olduğuna karar vermek için kullanılmasına karşın, bu çizgilerin görüldüğü lezyonların her zaman melanositik olmadığı günümüzde bilinmektedir; dermatofibrom, aksesuar meme başı, ürtikerya pigmentoza, solar lentigo ve seboreik keratozda da retiküler çizgiler izlenebilir.

2. Globüler patern: 0.1 mm'den büyük, çok sayıda, çeşitli boyutlarda, kahverengi-gri-siyah renkte yuvarlak, oval yapılar şeklinde kendini gösteren paterndir. Doğumsal, edinsel melanositik nevuslarda ve seboreik keratozda sıklıkla görülür. Yeni terminolojide globul kelimesinin yerini klod kelimesi almıştır (klod paterni). Nokta ve globuller dermis, papiller dermis, dermoepidermal bileşke, epidermis ve kornifiye tabakada pigmente melanosit yuvaları, melanin ve/veya melanofaj kümelerinin dermoskopik görünümüdür.

3. Kaldırım taşı manzarası (Cobblestone) paterni: Globüler paterne benzetmekle beraber globüllerin birbirine yakın, geniş ve açı yapacak şekilde yerleşmesiyle oluşur. Bazı kaynaklarda globuler paternden farklı, ayrı patern olarak sunulmaz. Doğumsal nevus, papillomatöz dermal nevus ve nadiren seboreik keratozda görülebilir (104,105).

4. Homojen patern: Kahverengi, gri-mavi, gri-siyah ya da kırmızımsı siyah diffüz pigmentasyon olarak izlenir. Uniform, yapısız alan lezyonun büyük kısmını kaplar. Pigment ağı ya da başka ayırt edilecek dermoskopik yapı bulunmaz. Bu nedenle yapısız patern olarak da adlandırılır. Maviye çalan homojen patern içeren lezyonlar genellikle mavi nevusun bulgusudur. Bununla beraber homojen patern Clark nevus, dermal nevus, nodüler ve metastatik melanom, tromboze hemanjiomlar, subungal hematomlar ve subkorneal hemorajilerde de görülebilir. Ek olarak bu patern dövmelerde ve pigmente bazal hücreli karsinomda görülebilir.

5. Yıldız patlaması (Starburst) paterni: Bu paternin tanımlandığı pigmente lezyonlar, kenarlara ışınal tarzda uzanım gösteren (tek bir nokta ya da globul/klod ile birleşen, ya da uzatılacak olduklarında ortak bir noktada birleşecek olan) pigmente çizgiler, nokta ve globuller ile karakterizedir. Bu patern Reed nevus (pigmente iç hücreli nevus, pigmente Spitz nevus) için tipiktir. Ancak melanomda da bu görüntüye benzer görünüm olabilir.

6. Multikomponent patern: Multikomponent patern, üç ya da daha fazla dermoskopik yapının lezyonda bir arada görülmesidir. Sıklıkla melanomu işaret eder ayrıca bazal hücreli karsinomda da yüksek oranda bulunur. Edinsel ve doğumsal nevuslarda veya anjiokeratom ve seboreik keratoz gibi non-melanositik lezyonlarda nadiren gözlenir.

7. *Özelliksiz patern*: Global paternlerin hiçbirine uymayan lezyonlardır. Tanısal bir özelliği yoktur, melanomda bulunabilir (55,57,104,105).

Lokal Özellikler

1. *Pigment ağı*: Tipik pigment ağı: Açıktan koyu kahverengiye değişen renklerde, düzenli dağılıma sahip, uniform pigmente çizgiler ve hipopigmente delikler barındırır. Genelde periferde incelmeyeyle karakterizedir. Atipik pigment ağı: Uniform olmayan, ağ gözenekleri düzensiz ve çeşitli büyüklüklerde, ağ çizgileri kalın olan, sıklıkla lezyon periferinde ani bir biçimde sonlanan siyah, kahverengi veya gri renkli ağ yapısıdır. Melanom için yüksek özgüllükte bir dermoskopi kriteridir.

2. *Nokta ve globüller*: Temel olarak düzenli ve düzensiz olarak ikiye ayrılır. Nokta ve globüller benign ve malign melanositik lezyonlarda görülebilirler. Melanositik nevusta şekil, boyut ve dağılım bakımından tamamen düzenlidirler. Melanomda ise daha çok lezyonun periferinde yerleşmeye eğilimli, şekil, boyut ve dağılım bakımından düzensizdirler.

3. *Uzantılar (Streaks)*: Pigment ağ yapısı çizgileriyle net olarak bağdaştırılamayan, lezyon periferinde bulunan, değişken kalınlıkta olabilen kahverengi-siyah lineer yapılarıdır. Işınsal yayılım (radyal streaming) ve ayaklı uzantı (psödopod) terimlerini kapsayan bir terimdir. Jonksiyonel, konfluen, sıklıkla atipik melanositik yuvaları temsil ederler. Düzenli veya düzensiz olabilirler. Lezyon içinde eşit olmayan bir dağılım, fokal ve düzensiz yerleşim gösteriyorsa melanomu düşündürür. Bununla beraber simetrik periferik uzantılar Reed nevusta da görülür.

4. *Mavi Beyaz yapılar*: Gri-mavi ve beyaz-mavi yapısız alanın birlikte bulunmasıdır. Mavi beyaz yapılar, üst dermiste değişken miktarda fibrozis ile birlikte, yoğun pigmentasyon gösteren melanosit veya melanofaj yuvaları üzerinde belirgin hipergranüloz ve kompakt ortokeratoz gösteren akantotik epidermise karşılık gelir. Renk tonu ne olursa olsun, mavi beyaz yapılar sıklıkla melanomda bulunan yüksek risk kriteridir. Spitz, Reed ve Clark nevusta da görülebilirler. Bu rengin lezyon merkezinde bulunması daha çok benign melanositik lezyonlarda, diffüz ya da asimetrik olması malign melanositik lezyonlarda izlenir.

5. *Hipopigmentasyon*: Pigmente deri lezyonunun içinde azalmış pigmentasyon yoğunluğuyla karakterizedir. Fokal veya multifokal varyantlar şeklinde ortaya çıkabilir. Hipopigmentasyon histopatolojisi net anlaşılamamıştır. Diagnostik önemi sınırlıdır, bazı kaynaklarda lokal özellikler içinde sıralanmaz. Clark nevusta pek çok hipopigmentasyon tipine rastlanabilir. Nadiren melanomda da görülebilir.

6. *Regresyon alanları*: Beyaz skar benzeri depigmentasyon (çevre deriden daha açık renk) ya da karabiber serpilmiş görünümü (hipopigmente bir alanda çok sayıda mavi-gri

granüller) şeklinde izlenir. Histopatolojik olarak, mavi-beyaz yapıda olduğu gibi fibrozis ve yanısıra pigmentasyon kaybı, epidermal incelme, rete sırtlarının düzleşmesi, papiller dermiste serbest ya da melanofajlar içinde melanin granüllerinin bulunmasıyla karakterizedir (57).

7. *Leke (Blotch)*: Derindeki yapıların dermoskop ile görülmesini engelleyen, koyu kahve-gri-siyah renkte hiperpigmentasyondur. Benign lezyonlarda merkezde, düzenli lokalize veya diffüz lekeler mevcutken, malign lezyonlarda asimetrik lokalize leke veya çok sayıda asimetrik lekeler vardır (57).

8. *Vasküler yapılar*: Dermoskopik muayenede birçok vasküler yapı farkedilebilir: virgül damarlar dermal nevusta, taç şeklinde damarlar sebace hiperplazilerde, arborizan (dallanan) damarlar bazal hücreli karsinomda, firkete şeklinde damarlar; düzensizse melanomda, düzenli ise seboreik keratozda, noktasal damarlar melanomda, çizgisel irregüler damarlar melanomda, regresyon alanları içindeki damarlar ve/veya eritem sıklıkla regresif melanomda izlenir (15,57, 102).

Anatomik Bölgelere Özel Görünümler

1. *El içi ayak tabanı*: Paralel patern avuç içi ve ayak tabanlarında ortaya çıkan melanositik lezyonlarda sıklıkla bulunur ve bu bölgelerin anatomik yapılarına bağlı olarak ortaya çıkar. Paralel oluk paterni, kafes benzeri patern ve fibriler patern sıklıkla akral benign nevuslarda, paralel sırt paterni ve belirgin özelliği olmayan patern akral melanomlarda görülür.

2. *Yüz*: Tipik psödoag yapısı benign lezyonlarda; anuler-granuler yapılar, gri psödoag yapısı, romboidal yapılar, asimetrik pigmente foliküller ise melanomada görülen bulgulardır (57,104,106).

Patern analizinin uygulandığı ve dermoskopiye katkı sağlayan çok çeşitli çalışmalar arasında, Hofmann-Wellenhof ve ark'nın 2001'de yayınladıkları Clark nevusların dermoskopik sınıflaması yer alır. Bu çalışmada yirmiüç kişideki; 800'den fazla, "beş mm'den büyük çap", "belirsiz sınırlar", "düzensiz sınırlar", "farklı tonlar", "papüler ve maküler bileşenlerin olması" şeklinde beş kriterden üçünü karşılayan klinik atipik melanositik nevusun dermoskopik paternleri ve renk dağılımı olasılıkları sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamadaki patern-renk dağılımı kombinasyonlarının normal melanositik nevuslarda da görülebileceğinden kitap yorumlarında sözedilmiş ve sınıflamayı kullanan sonraki çalışmalarda bu durum gösterilmiştir (104,106,107). Bu tez çalışmasında hastaların gövdelerinde yer alan melanositik nevuslar, bu sınıflama baz alınarak değerlendirilmiştir.

F- MELANOSİTİK NEVUSLARIN SINIFLANDIRILMASI VE DERMOSKOPİNİN SINIFLANDIRMADAKİ ROLÜ:

Melanositik nevusların sınıflandırılması üzerinde uzlaşıya varılmış bir konu değildir. Heterojen bir grup olan bu oluşumlar çeşitli klasik dermatoloji kitaplarında, melanoma bölümünden hemen önce (1,6,29,30) “Benign melanositik neoplaziler” (29), “Melanositlerin benign neoplazileri ve hiperplazileri” (1), “Melanotik lekeler ve melanositik nevuslar” (6), “Melanositik nevuslar ve neoplaziler” (30) “Lentigolar, melanositik nevuslar ve melanoma” (35) gibi bölüm başlıkları içinde, çoğu kez bir sınıflandırma yapmaksızın, bazan; melanosit sayısının artmadığı ancak pigmentasyon artışının olduğu efelid, kafeola makül, Becker’in melanozu, lentigo simpleks ya da melanosit sayısının bazal tabakada arttığı ancak kümeleşmenin olmadığı lentigo simpleks gibi pigmente diğer lezyonlar anlatıldıktan sonra (6,29,35), öncesinde (1) ya da bu lezyonlarla karışık olarak (30) sunulur ve klinik, histopatolojik, bazan da lokalizasyonla ilgili çeşitli özelliklerine göre ayırt edilerek anlatılırlar. Bu sınıflamalar ya da sıralamalar Tablo I’de sunulmuştur. Tabloda farkedilen, tüm kitapların uzlaşıda olduğu ortak ayırmalardan biri nevusların doğumsal ya da kazanılmış olup olmadıklarıdır. Kazanılmış grup içinde “sıradan, sık görülen” nevuslardan sözedilir, bununla beraber özgün klinik-histopatolojik özellikleri olan, çoğunlukla doğum sırasında var olmayan Spitz nevus, mavi nevus, atipik/displastik nevus bazan sıradan nevusların varyantı, bazan bunlardan ayrı antiteler olarak; mavi nevusa bakılacak olursa bazan dermal melanositozlar içinde sözedilebilmektedir. Bazı kaynaklar ise melanosit yuvalarının histolojik düzeyine göre bileşke, bileşik ve dermal nevus ayrımını yapar. Esasen histopatolojik değerlendirmeye dayalı bu ayırmadan, nevus histopatolojisinin anlaşılmasına katkı vermesi, sık görülen nevusların klinik ve dermoskopik özellikleriye korelasyon göstermesi, nevus oluşumuna açıklık getirmeye çalışan teorilere baz oluşturması ve yeni sınıflamalarda da nevusların bu özelliklerinin tariflemelerde kullanılıyor olması gibi nedenlerle; yukarıda nevus tanımı, kliniği, histopatolojisi anlatılırken ayrıntılı olarak sözedilmiştir. Ancak bu ayırım tek başına nevusun tipini belirlemez.

Günümüzde süregiden uzlaşi eksikliğinin bir diğer göstergesi olarak klinisyenler, dermoskopistler ve patologlar nevuslara ilişkin farklı diller konuşabilirler ve daha da kafa karıştırıcı olarak aynı terimleri farklı anlamlar içerecek şekilde kullanabilirler. Dermatoskopi öğretisini amaçlayan 2015 yılında basılmış bir kitapta melanositik nevuslarda Ackerman’ın histopatolojik kriterlere dayanan sınıflandırmasının değiştirilmiş şekli kullanılmış ve şu antiteler arasında ayırım yapılmıştır: Clark nevus (en sık görülen kazanılmış nevus), Spitz

nevus, Reed nevus, doğumsal nevus (yüzeyel ve derin alttipleri), birleşik doğumsal nevus, mavi nevus, Unna nevus ve Miescher nevus. Doğumsal kelimesinin mutlak doğumda var olan lezyonlar için kullanılmadığı, doğumsal nevus olarak adlandırılan pek çok nevusun doğum sonrası ortaya çıktığı, hatta bazılarının çıkışının erken yetişkinlik dönemine kadar gecikebildiği belirtilmiştir. Bunlara ek olarak kitapta akral nevus terimi kullanılmış, öte yandan displastik ve atipik gibi terimler kullanılmamıştır (55).

Dermoskopun kullanımı, klinisyenin çeşitli nevus tiplerini birbirinden ayırt etme ve melanom tanısını koyma yetisini artırmaktır. Melanomu farketmenin anahtar noktalarından biri de benign lezyonların pekçok yüzünün farkında olmaktır (108). Bu tez çalışmasında nevusların sayı ve boyut özelliklerinin yanısıra dermoskopik bulguları da irdelendiğinden; Zalaudek ve ark. tarafından 2008’de yayınlanan (109); nevusların klinik, histolojik, epidemiyolojik özelliklerinin yanısıra patern analizine göre dermoskopik özelliklerini de göze alarak yapılan nevus sınıflamasından aşağıda daha ayrıntılı sözedilecektir. Bu makalenin çıkış noktasını 2007’de “nevusların yeni sınıflama sistemi için bir öneri” isimli Argenziano ve ark.’nın makalesi (108) oluşturur. Bu sınıflama; atipik/displastik nevus isimlendirmesinin kullanılmaması, doğumsal nevusların genellikle globuler olduğu, en sık görülen edinsel nevusta –ki “Clark nevus” olarak adlandırılmıştır- retiküler paternin baskın olduğunun belirtilmesi gibi yönleriyle, güncel bir dermatoskopi kitabında da büyük ölçüde kabul görmekte gibidir (55).

Bu sınıflama nevusları baskın dermoskopik paternlerine göre; “globuler”, “retiküler”, “mavi” ve “yıldız patlaması” olarak 4 ana kategori ve bunlara ek olarak, “yerleşim yerine göre”, “özellği olan nevuslar” ve “sınıflandırılmayan nevuslar” olmak üzere, toplamda 7 kategoride gruplandırır. Özel vücut alanlarında gövdede olanlardan farklı dermoskopik paternler görülmesi nedeniyle, (örn. yüz, baş saçlı derisi, tırnak, akral bölgeler, mukozalar, fleksuralar) özel vücut alanlarındaki nevuslar, bu isimle ayrı bir kategori oluşturmuştur, bu lokalizasyon ayrımı bazı temel dermatoloji kitaplarında da yapılır. Bu sayılan kategorilerdeki herhangi bir nevus zaman zaman bazı özgün özellikler taşıyabilir (örn. halo, irrite, ekzematize vb), bunlar da “özellği olan nevuslar” adı altında tek bir kategoride ele alınmıştır. Sözü edilen kategorilerdeki nevuslar klinik, dermoskopik ve histolojik olarak atipik özellikler sergileyebilir ve tanı nevus lehine olsa da melanom dışlanamayabilir; bu grup oldukça heterojendir ve “gri bölge” olarak da adlandırılan; mevcut sınıflamalarındaki “yüksek dereceli displastik melanositik nevus”, “atipik spitzoid tumor”, “malign potansiyeli bilinmeyen melanositik tumor” “belirsiz öneme sahip yüzeyel atipik melanositik proliferasyonlar”ı

kapsayan böyle “nevuslar”, basitçe “sınıflandırılmayan lezyonlar” kategorisinde ele alınmıştır.

Tablo I: Temel dermatoloji kitaplarında nevus sınıflamaları

1*	2*	3*	4*	5*
Dermal melanositozlar Moğol lekesi Ota nevus İto nevus Mavi nevus Sıradan nevus Sıradan nevus varyantları Spitz nevus Ancient nevus Halo nevus Diğer inflame / değişmiş nevus Nevus spilus Displastik nevus Konjenital nevus	Dermal melanositozlar Ota nevus Mavi nevus ve varyantları Sık görülen kazanılmış nevus Genital ve fleksural alanlarda nevus Akral deride nevus Spitz nevus Pigmente içsi hücreli nevus Atipik (displastik) nevus Konjenital nevus Nevus spilus Kombine nevus Rekürren nevus	Konjenital nevus Nevus Spilus Sık görülen kazanılmış nevus Mavi nevus Pigmente içsi hücreli nevus Spitz nevus Nodal nevus Displastik nevus*	Dermal melanositik lezyonlar Mongol lekesi Ota nevus İto nevus Konjenital nevus Sıradan Kazanılmış nevus Jonksiyonel Bileşik Dermal Balon hücreli n Sıradışı alanlarda n Halo nevus Meyerson’un nevusu Cockarde nevus Spitz nevus Mavi nevus Atipik/displastik nevus	Benign nevuslar Psödomelanoma Balon hücreli nevus Halo nevus Konjenital nevus Spitz nevus Displastik nevus Epidermolizis bullozaya eşlik eden nevus

1: (26), 2: (29), 3: (1), 4: (31), 5: (30), *: nevusların anlatıldığı “benign melanositik neoplaziler” bölümü içinde değil, ayrı bölüm olarak anlatılmıştır.

DERMOSKOPI BAKIŞ AÇISIYLA NEVUS SINIFLAMASI

1. Globüler (doğumsal) nevus
2. Retiküler (kazanılmış) nevus
3. Yıldızpatlaması (Spitz/Reed) nevus
4. Mavi (homojen) nevus
5. Yerleşim yerine göre nevuslar
 - a. Akral nevus
 - b. Fasyal nevus
6. Özelliği olan nevuslar
 - a. Kombine nevus
 - b. Halo nevus
 - c. İrrite nevus
 - d. Halo ekzematize nevus
 - e. Rekürren nevus
7. Sınıflandırılmayan melanositik nevuslar

1. Globuler (doğumsal) nevus

Globuler doğumsal nevus tanımı doğumda var olan (geleneksel olarak gerçek doğumsal nevus) ya da puberte öncesinde oluşan (bu da geleneksel olarak erken akkiz nevus olarak bilinir), benign melanositik lezyonları içerir. “Doğumsal” nevus, ileri ayrıntıları belirtilmezse klinisyenler ve patologlar tarafından farklı şeyleri ifade etmek için kullanılan ortak bir adlandırmadır. Klinisyenler melanositik nevusları, doğumla birlikte, ya da doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıktıklarında ya da nevus boyutu başka bir ayırıcı tanıya izin vermediği zaman kullanırlar. Boyutlarına göre doğumsal nevuslar büyük (>20 cm), orta (1.5-19.9 cm) ve küçük (<1.5cm) olarak gruplandırılır. Dermatopatolog için “doğumsal” nevus, klinisyenin göremediği, spesifik doku mimarisine (melanositlerin düznlenmesi, dağılımı) sahip bir nevusu anlatır. Klinik, dermoskopik ya da histopatolojik olarak gerçek doğumsal nevus ile erken kazanılmış nevusu ayırmak imkansızdır. Çocuklardaki doğumsal nevuslarda en çarpıcı dermoskopik özellik kahverengi globüllerdir. Globüler patern lezyon boyunca görülür ancak özellikle lezyon periferinde vardır. Bu nevusların, -kazanılmış retiküler nevusların aksine- hayat boyu değişmeden kaldığı düşünülür. Yaşlara göre nevus paternleri incelendiğinde 14 yaşından küçük çocuklar ve 60

yaştan büyük yaşlılarda en sık globüler paternin görüldüğü izlenir ve yaşlılar ile çocuklardaki nevuslar çarpıcı histopatolojik benzerlikler gösterir. Globüler nevuslar sayıca azdır ve daha çok gövdede yerleşir. Çocuklarda doğumsal nevuslar kahverengi, düz ya da hafif eleve, simetrik ve genellikle 15 mm'den küçük çaplıdır. Globüler nevuslarda ayrıca hipopigmente ya da yapısız kahverengi pigmente alan görülebilir. Bu da globülleri belirsizleştirip, bu lezyonların klasifikasyonunu zorlaştırabilir. Doğumsal nevuslarda globüllere bazan retiküler, daha az sıklıkla homojen patern eşlik edebilir (55,69). Nevus üzerinde terminal kılların bulunması, doğumsal nevusun en spesifik bulgusudur. Öte yandan nadiren ekstremitelerde yerleşimli retiküler doğumsal nevuslar bulunabilir (55).

Erişkinlerde bu nevuslar daha eleve ve papillomatöz yüzeyli bir hale gelirler, dermoskopik olarak globüllerin daha büyük ve açılı şekilde kaldırım taşına benzediği kaldırım taşı paterni karakteristiktir (Unna nevus). Bir diğer patern sıklıkla erişkinlerdeki doğumsal nevuslarda görülen tavada yumurta paternidir. Bu patern merkezde globüller/kaldırım taşı/yapısız, kahverengi ya da soluk pigmente alandan oluşan eleve kısım ile periferde düz, dermoskopide ağ yapısı görülen kısımlar içerir. Periferik ağ yapısının tipik bir doğumsal nevus lezyonunun kazanılmış kısmını oluşturduğu öne sürülmüştür.

Eğer 15 mm'den daha büyük olursa, doğumsal nevuslar klinik olarak verrüköz ya da kıllı yüzey ile karakterize eleve pigmente plak ve düz alanlarla karakterizedir. Dermoskopik olarak retiküler, globüler/kaldırım taşı ve homojen patern olarak tiplendirilir. Kıl foliküllerine uyan çok sayıda depigmente alan sıklıkla görülebilir.

Histopatolojik olarak çocuklarda görülen globüler nevuslar, omuzlar olarak isimlendirilen ayrık jonksiyonel yuvaların olduğu bileşik melanositik nevuslardır. Doğumsal benzeri özellikler (nevus hücrelerinin kollajen demetleri ve adneksler etrafında yayılması, dermiste ve periadneksiyal alanda büyük pigmente yuvalar) farklı şekillerde saptanabilir. Çocuklardaki globüler nevusların erişkin dönemde Unna tipte dermal nevusa dönüştüğü tahmin edilmektedir. Ackerman ve Milde'in tanımına göre bunlar papiller epidermal hiperplazi ile ekzofitik nevuslardır. Doğumsal benzeri özellikler yaygın olarak bu nevusların dermal komponentlerinde saptanır, yani küçük nevus hücreleri retiküler dermisteki (bazan subkutiste) kollajen demetleri arasında, sinirler, damarlar ve adneks etrafında bulunurlar. Bileşik lezyonlar erken dönemde pagetoid yayılımın olduğu daha büyük intraepidermal melanositler içerebilirler. Özetle globüler doğumsal nevus kategorisi; geçmişte doğumsal

nevus, kazanılmış bileşik nevus ve kazanılmış dermal nevus olarak adlandırılan nevusları tek kategoride toplar (104,108,109).

2. Retiküler (kazanılmış) nevus

Geç kazanılmış melanositik nevus olan retiküler nevus en sık olarak erişkinlerde görülür. Bazı kaynaklar aynı tariflemeyi Clark nevus için kullanır, diğer bir deyişle böyle nevusları bu şekilde adlandırır. Klinik spektrumu küçük, simetrik, birkaç milimetre boyutlu maküllerden bir cm'e ulaşan alacalı plaklara kadar değişir. Gövdede ve ekstremitelerin proksimal bölgelerinde ortaya çıkarlar, puberteden dördüncü-beşinci dekada kadar oluşmaya devam ederler, yüz ve akral yerleşim göstermezler. Beyazlarda ortalama sayıları 10-20 kadardır, ancak bazı kişilerde yüzden fazla bulunabilir. Dermoskopik olarak düzenli pigment ağı ile karakterizedirler, sıklıkla diğer yapılar olmaksızın ince retiküler çizgiler görülür. hipopigmente veya kahverengi-siyah yapısız alan eşlik edebilir. Baskın dermoskopik renk ve pigment dağılımının kişinin deri tipi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Erken yaşlarda; büyümekte olan retiküler nevusta, retiküler paternin çevresinde aynı büyüklükte küçük kahverengi globüllerden oluşan bir halka var iken orta yaşlarda büyümenin durmasıyla bu globüller kaybolur, ileri yaşlarda ise involusyon izlenir, dolayısıyla globüller nevusların aksine, dinamik bir seyir gösterirler. Yedinci-dokuzuncu dekada kadar kaybolmaları beklenir. Yetmiş yaşın üzerinde çok sayıda nevusu olan bireylere nadir rastlanması, 30-40 yaş arası yetişkinlerdeki nevuslarda regresyon bulgularının sıkca görülmesi bu öngörüye destekler. Büyük lezyonlar tipik olarak çoklu paterne ve çoklu hipo ve hiperpigmente alanlara sahiptir, ancak atipik özellikler taşıyabilir. Alacalı ya da ekzentrik pigmentasyon morfolojik olarak melanoma insitu ile örtüşür, bu nedenle tanı amaçlı eksizyonları gerekir.

Histopatolojik olarak retiküler nevuslar bileşke ya da bileşik nevuslardır; pigmente, ince ve uzamış rete sırtlarında benign melanositik proliferasyon dermoskopik olarak ağ yapısına karşılık gelir. Melanositler daha çok dermo-epidermal bileşkede küçük ve düzenli yuvalar halinde yerleşirler. Bazan papiller dermiste de küçük melanosit yuvaları bulunur. Yüzeyel doğumsal nevusun tersine bu yuvalar papiller dermisi tamamen doldurmazlar. Bu lezyonlarda displastik olarak adlandırılmış olan nevusların histopatolojik özellikleri de gözlenebilir, ancak bu özelliklerin çoğunun (lentiginöz melanositik hiperplazi, sitolojik atipi, lameller/konsantrik fibroplazi) dermoskopik karşılığı yoktur. Displastik nevusların histopatolojik tanısı için bazı otörler atipinin mimari özelliklerinin önemini vurgular, ki

bunlar da köprüleşme, omuz fenomeni ve yuvaların düzensiz dağılımıdır. Bu özellikler pigment ağının oldukça düzensiz olmasına neden olur (68,104,109).

3. Yıldız patlaması (Spitz/Reed) nevus

Yıldız patlaması, Spitz/Reed nevus hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülen, özgün bir melanositik nevustur, genellikle kazanılmıştır. Spitz nevus adını, bu nevusu 1940'lerde tanımlayan patolog Sophie Spitz'den alır. Pigmente form ise ilk kez 1975'te Reed tarafından tariflenmiştir, pigmente içsi hücreli nevus olarak da adlandırılır. Bazı kaynaklarda (1) ayrı nevuslar olarak incelenen Spitz nevus (pigmente olmayan form) ile Reed nevus (pigmente form) bu sınıflamada aynı başlıkta toplanır. Spitz nevusun Avustralya'daki insidansı 100.000'de 1.4 tahmin edilmiştir (1). Sık görülen kazanılmış nevus ve doğumsal nevusların aksine Spitz nevus (pigmente olmayan form) B-RAF mutasyonu taşımamaktadır. Yaşlılarda görülmemeleri, bu nevusların da retiküler nevuslar gibi yaşam sırasında kaybolduğunu düşündürür. Spitz/Reed nevus ilk olarak nonpigmente lezyon olarak tanımlanmasına rağmen, son zamanlarda eksize edilen Spitz/Reed nevusların büyük çoğunluğunun kahverengi, siyah olduğu görülmektedir. Cerrahi kesitlerde pigmente varyantın böylesine yüksek olması dermoskopi ile birlikte çocuklardaki klasik pembe Spitz nevusun klinik olarak daha iyi tanımlanabilmesinin bir sonucu olabilir.

Klinik olarak, pigmente Spitz/Reed nevus uniform kahverengi-siyah, simetrik bir makül ya da papüldür. Yüz, ekstremit ve kalça gibi belli bölgeleri tercih eder, alt ekstremit yerleşimi fazladır ve kadınlarda daha sık görülür. Bir seride 2.5-56 yaş arası oluşabildiği ve ortalama ortaya çıkış yaşının 25 olduğu bildirilmiştir. Ortaya çıktıktan sonra bir büyüme fazı vardır, sık görülen nevuslara benzer şekilde B-RAF mutasyonu taşır. En özgün özelliği dermoskopi ile görülen yıldızpatlaması paternidir. Bu patern, merkezde pigmente alandan çok sayıda –yıldızdan çıkar gibi- ışınal uzantının çıkması ile karakterizedir. Aslında yıldız patlaması paterni bu nevusların ara fazında görülür, öncesinde düzensiz büyüklük ve renkte globuller izlenir (globuler nevusun düzenli globullerinin aksine), zamanla patern yıldız patlaması paternine, daha sonra da homojen-retiküler paterne dönüşür ya da nevus involusyona uğrayabilir. Merkezde siyah, siyah-gri ya da koyu kahverengi yapısız alan, nadiren kalın, gri retiküler çizgiler bulunur. Nonpigmente lezyon pembe, pürüzsüz yüzeyli, kabarık, sert bir papüldür, dermoskopisinde düzenli nokta damarlar ve retiküler depigmentasyon görülür. Ancak yüz yerleşimli olduğunda bu vasküler patern görülmeyip non-spesifik kırmızımsı renk ve atipik vasküler yapılar görülebilir.

Histopatolojik olarak yıldızpatlaması nevus; değişken epidermal hiperplazi ile birlikte deri yüzeyine dik ya da paralel dizilimli, yoğun pigmente, birbirine yapışık gibi duran iğsi ve/veya epiteloid melanositlerden oluşan bileşke ya da bileşik neoplazilerdir. Periadneksiyal bileşke komponent sıklıkla belirgindir ve melanofajların yaptığı bant benzeri dermal infiltrasyon yaygın yardımcı özelliktir. Klasik Spitz nevuslar plak ya da kubbe şekilli, tipik olarak simetrik ve keskin kenarlı lezyonlardır. Klasik Spitz nevusta büyük iğsi ve/veya epiteloid hücreler daha çok yuvalar halinde bulunur ve pigmentasyon çok azdır ya da yoktur. Dermiste tek tek melanositleri çevreleyen desmoplazi sık görülür.

Hem pigmente (yıldız patlaması paterni), hem de pigmente olmayan formların melanomla ayrımı güç olabilir (1, 30, 104,108,109).

4. Mavi (homojen) Nevus

Mavi nevus doğumsal ya da kazanılmış olabilir ve genellikle yaşam boyu değişmeden kalır. Beyaz derili yetişkin insanlarda tahmin edilen insidansı %0.5-4'tür. Mavi nevuslarda GNAQ geninde spesifik mutasyon tanımlanmıştır. Çıplak gözle muayenede farklı büyüklükte mavi-siyah-gri tonlarda papül, plak ya da nodül şeklinde izlenebilirler. Distal ekstremiteler, el ve ayakların dorsumu, kalçalar ve baş saçlı derisi tercih ettiği alanlardır. Dermoskopik olarak mavi nevus tipik olarak mavi ya da gri, çoğunlukla tek renkli, yapısız homojen patern ile karakterizedir. Mavi renk dermal melanin üzerindeki deriden, optik özellik olarak mavi rengin geri yansıması sonucu oluşur. Bazan alacalı mavi ve gri, daha nadiren de kahverengi bölgelerin yanında mavi ve grinin çeşitli tonları görülür. Homojen mavi renk nodüler melanom, melanom metastazı ve pigmente bazalyomada da görülebilir (6,55,108,109).

Yaygın mavi nevusun histopatolojik paterni dendritik-sklerotik patern olarak tanımlanır. Bu patern orta ve üst dermiste kalınlaşmış kollajen demetleri, artmış fibroz doku arasında biraz melanofajların serpildiği, düzensiz demetler halinde, koyu pigmente, fibroblast benzeri dendritik melanositler ile karakterizedir. Kalın Grenz zonu genellikle lezyonu etkilenmemiş epidermisten ayırır (1,109).

5. Yerleşim yerine göre nevuslar

Yerleşim yerine göre nevuslar bulunduğu anatomik bölgeye göre özgün klinik, dermoskopik ve histopatolojik özellikler gösterirler.

a. Akral nevus: Doğumsal ya da kazanılmış nevuslardır; palmar ya da plantar alanda yerleşen düz-hafif eleve, kahverengi-siyah renklidir. Dermoskopide paralel patern (paralel-kırışik, kafes benzeri ya da fibriler patern) görülür.

b. Fasyal nevus: Erken kazanılmış ya da doğumsal nevuslardır. Çocuklarda yaygın olarak düz ya da hafif elevedir, kahverengi, simetrik ve lezyon çapı 15 mm'den küçüktür. Erişkinlerde eleve olmaya başlar ve deri rengindedir. Dermoskopik olarak çocuklarda psödoretiküler patern, erişkinlerde virgül damarlanma ile pigmentasyon artışı görülür.

6. Diğer özelliği olan nevuslar

a. Kombine nevus: İki farklı renk ve şeklin olduğu bölgeye sahip doğumsal ya da kazanılmış nevuslardır. Dermoskopik olarak en az iki patern bulunur: retiküler, globüler, homojen ve yıldız patlaması.

b. Halo nevus (Sutton nevus): Kahverengi ya da gri pigmente monomorfik lezyon etrafında depigmente çerçeve gelişmesi ile oluşan doğumsal ya da kazanılmış nevuslardır. Dermoskopik olarak değişken miktarda mavi biber benzeri granüller ya da beyaz skar benzeri alanın olduğu globüler patern görülür. Vitiligoda olduğu gibi, büyük olasılıkla, bazen nevusun tamamen kaybolmasına yol açabilen bir bağışıklık reaksiyonu sonucu gelişir (6,55,108,109).

c. İrrite nevus: Düz-hafif eleve, kahverengi-siyah-mavi-kırmızı, periferik eritemin eşlik ettiği ya da etmediği doğumsal ya da kazanılmış nevuslardır. Dermoskopik olarak değişken boyutlarda gri ve kırmızı pigmente alanın eşlik ettiği retiküler, globüler ya da yapısız patern görülür.

d. Ekzematize halo nevus: Düz-hafif eleve, kahverengi-siyah, periferik ekzematize değişikliklerin eşlik ettiği doğumsal ya da kazanılmış nevuslardır. Dermoskopik olarak değişken boyutlarda sarımsı alanın eşlik ettiği retiküler, globüler ya da yapısız patern görülür.

e. Rekürren nevus: Önceki travma ya da tam olmayan çıkarma işleminin artığı olarak atipik özellikler gösteren doğumsal ya da kazanılmış nevuslardır. Derin bölgelerde varlıklarını sürdüren persistan melanositler, büyük olasılıkla foliküler epitelyum yoluyla tekrar epidermis içine göç ederler. Dermoskopik olarak skar benzeri yapılar ve atipik pigmentasyon paterni görülür, benign lezyonlarda pigment skar alanının dışında izlenmez (6,55,104,108,109).

7. Sınıflandırılmayan melanositik nevuslar

Diğer tüm kategorilerde anlatılan melanositik nevuslar bazen klinik, dermoskopik ve/veya histopatolojik şüpheli tanı kriterleri taşırlar. Benign ve malign lezyonların ayırımında net olmayan gri bir zon vardır. Sınıflandırılmayan melanositik nevuslar atipik özellikler gösterirler ancak klinik, dermoskopik ve histopatolojik olarak melanoma tanısı dışlanamaz (108,109). Bu grup kapsamına girebilecek özellikleri olan atipik nevuslar, nevus-melanom ayırımı konusunda önemli yere sahip olmaları, bu nedenle dermoskopi kullanımında özel yere sahip olmaları nedeniyle aşağıda daha ayrıntılı anlatılmıştır.

Atipik/Displastik nevus

Displastik nevus terimi Yunanca dis- (kötü ya da bozuk fonksiyonlu) ve plazi (büyüme ya da değişim) kelimelerinden türemiştir. Böylece bu isimlendirme, konağına zarar verme potansiyeli taşıyan ayrı bir nevusa işaret eder (110). Bu adlandırma ilk kez 1985'te Elder tarafından, sporadik oluşan, klinik olarak daha büyük ve düzensiz, patolojik olarak da sıradan nevuslardan farklı özellik gösteren nevuslar için kullanılmıştır (35). Daha önceleri, 1950 ve 1960'larda melanoma yatkın ailelerin bildirilmesinin ardından, 1970'lerin sonlarında, neredeyse eş zamanlı olarak, Clark ve Lynch tarafından melanoma yatkınlığı olan ailelerde, sıra dışı nevusların fark edilmesi ile displastik nevus kavramı ortaya çıkmış, ve o dönemde klinik ve dermatopatolojik olarak belirli, premalign olduğu düşünülen lezyonlar olarak tarif edilmiştir (111), pek çoğundan melanom gelişmemekle birlikte, lezyonların melanom öncüsü olduğundan, sıradan nevuslara göre daha fazla proliferatif faza geçme riskleri taşıdıklarından sözedilmiştir, ancak bu düşüncenin önemi, 1 yılda 10.000 atipik nevustan ancak 1'inde melanom gelişeceği tahminine ulaşıldığında hafıflemiştir (30,31,112). Bu ailelerin bir kısmında ek olarak çok sayıda nevustan söz edilirken, bir kısmında söz edilmemiştir. Sonraları aile öyküsü olmayan melanom hastalarındaki nevus fenotiplerine dayanarak sporadik, "displastik nevus sendromlu" hastalardan sözedilmiştir. Böylelikle zaman içinde ailesel-kişisel melanom öyküsü, toplam nevus sayısı, atipik nevus varlığı ve sayıları konularında farklı kriterler içeren çeşitli "displastik nevus sendromu" tanımlamaları yapılmıştır. İlk yıllardaki çalışmalarda klinik olarak atipik görünen nevuslarda histolojik olarak da displazik özellikler olduğuna dair bulgular bu şekilde bir antite için klinik-patolojik korelasyonun bulunduğunu saptamışlar, ancak sonraki yıllarda klinik atipi göstermeyen lezyonlarda da histopatolojik displazi bulunabileceği, ya da tersi olarak; kliniği atipik olan lezyonların sıradan nevus histopatolojilerinin olabildiğini saptayan çalışmalar,

klirik ya da histolojik olarak saptanan atipi/displazinin anlamının sorgulanmasına neden olmuştur. Dolayısıyla bu kavram, kullanılmaya başlandığı 1970'lerin sonlarından günümüze, bazı karışıklık ve çelişkileri barındırmaya devam etmiştir (30,110,111,112). Bu, büyük oranda lezyonların doğası konusunda uzlaşıya varılamaması, tanınmaları için hassas kriterlerin formüle edilememesi ve son olarak biyolojik önemlerini tam olarak anlayamamış olmamızdan kaynaklanır (29). Literatürde klinik bir betimleme olan atipik nevus ile histolojik betimleme olan displastik nevus terimlerinin birbirleri yerine kullanılması konuyla ilişkili bulanıklığı artırmıştır. Displastik nevus terimi hem dermatologlarca hem de dermatopatologlarca en sık tercih edilen adlandırma olmuştur. Ackerman ve Magana Garcia gibi otörler bu nevusların Clark nevus olarak adlandırılmasını, hem ilk tarif eden kişiyi onurlandırmak, hem de bunun bir nevus varyantı olduğu fikrini güçlendirmek için öneriler de bu terim dermatoloji ve dermatopatoloji topluluklarınca yaygın kabul görmemiştir. Atipik melanositik nevuslara dair problemlerden biri de, ilk çalışmaların yapıldığı zamanlara dayanan, bu nevusların histopatolojik tanıların altın standart olduğunun düşüncesidir (29). Oysa yukarıda belirtildiği gibi klinik atipik nevusların histopatolojik özelliklerinin spesifik olmayabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiş, ve histolojiden bağımsız olarak, epidemiyolojik çalışmalarda, bir ve çok sayıda atipik nevus sahibi olmanın melanom riskini 2.1-32 kat arttırdığı gösterilmiştir (3,29). Temel dermatoloji kitaplarında da, bazılarında konunun şüphe barındırdığına dair ifadeler yer almakla birlikte, atipik nevusların melanom riskini artırdığı, dolayısıyla bu risk açısından bir belirteç olduğu anlatılır (6,29-31, 57,113). Atipik nevus-melanom sıklığı ilişkisinin, melanom için diğer bir risk faktörü olan vücuttaki toplam nevus sayısından bağımsız olduğunu bildiren yayınların yanında (3), melanom riski için anlamlı olan tek faktörün toplam nevus sayısı olduğunu, bu faktör ortadan kaldırıldığında atipik nevusların tek başına melanom riskini artırma özelliğinin kalmadığını bildiren yayınlar da vardır (110).

Histopatolojik açıdan bakıldığında, histolojik atipik nevusların artmış melanom riskine sahip olduğunu gösteren çalışmaların çok sınırlı olduğu görülür (29). Önceleri lezyonun premalign olduğu düşüncesi, rutin pratikte atipik nevusun hafif, orta, şiddetli displazi derecelendirmesi ile biraz daha resmilik kazanmış, displastik nevustan giderek melanoma dönüşüm olduğu varsayılmıştır (111). Bu şekilde bir gidişin varlığını ya da yokluğunu kanıtlayacak çalışma dizayn edilmesi oldukça zordur. Melanomlar daha çok, - ailevi melanomu/displastik nevus sendromu olanlarda bile- bir nevus üzerinden değil, de

novo gelişir. Melanomun nevusla birlikte olduğu histopatoloji örnekleri incelendiğinde, displastik nevuslarla sıradan nevuslar arasında farklılık olmadığı görülmüştür, buna göre bir displastik nevus melanom geliştirme açısından ancak sıradan bir nevus kadar “tehlikeli” ya da “zararsızdır” (110). Ancak bu sonuç, displastik nevusların, sık görülen nevuslara oranla prevalansının ne olduğu sorusu ve histopatolojide melanomun eşlik ettiği nevusu yıkarak onun bazı özelliklerini saklayabileceği bilgileri akılda tutularak yorumlanmalıdır (3). Histopatolojik birliktelik dışında, melanom hastaları ve kontrol gruplarında, histolojik displastik nevusların varlığı değerlendirilerek de bu nevusların klinik önemi konusunda bilgi edinilebilir; histolojik olarak orta-şiddetli displazinin melanom riskini artırdığına dair objektif kanıtlar son yıllarda gösterilmiştir (29).

Sonuç olarak atipik nevuslar; sıradan nevuslarla melanom arasında süreklilik gösteren bir yer kaplıyor olabilir, dolayısıyla her ikisi ile çakışan, ortak özellikler barındırabilir (29). Bu nedenle tanınmaları, ve varlıklarını etkileyen faktörlerin açığa çıkarılması, sıradan nevusların oluşumunu etkileyen faktörler kadar önemli olabilir. Bu nedenle bu çalışmada “klinik” atipik nevuslar, sıradan nevuslarla birlikte ayrıca kaydedilmiş ve deri rengi ile ilişkileri irdelenmiştir.

Atipik nevus tanımı, nevusun büyüklük, sınır ve renk-pigmentasyon özellikleri ile yapılır (6,15,30,35,113,114). Böyle nevuslar en sık gövdede görülür (26). Clark orijinal makalesinde bu nevusları değişken çap (5-15 mm), şekil ve renk kombinasyonlarına sahip nevuslar olarak tanımlamıştır (115). Ardından pekçok çalışma, Clark’ın sözünü ettiği karakteristik nevusların klinik özelliklerini detaylandırmaya çalışmıştır. Bunlardan en basiti İngiliz grubunun öne sürdüğü, 5 mm’den büyük, düzensiz sınır ve pigmentasyona sahip nevus tanımlamasıdır (116). Atipik nevus esasen herhangi bir büyüklükte olabilir, genellikle en büyük boyutu 3 mm-15 mm’dir, ancak genellikle büyüklük arttıkça atipi ihtimali artar. Pek çok çalışmada atipik nevusun en az 5 mm ya da daha büyük çapa sahip olması kriteri kullanılmıştır, büyüklüğün en az 4 mm ya da 6 mm olması gerektiğini belirten kaynaklar da vardır (29-31, 112, 117). Bununla birlikte displastik nevusları birkaç milimetrelik küçük, keskin sınırlı lezyonlar olarak tarifleyen kitap da vardır (6). Sınırların düzensiz olması ve belirsiz olması, bazen ayrı birer kriter (117), bazen de ikisinden birinin varlığı tek kriter olacak şekilde ele alınmıştır (31). Lezyonun tamamının ya da bir kısmının maküler olması gerektiği bazı kaynaklarca vurgulanır (6,30,117). Sıklıkla kahverenginin farklı tonlarını barındıran bu nevuslarda, deri renginde, pembe ya da gri, siyah renkte alanlar bulunabilir

(29,30,117). Eritem varlığı, pembe renk, inflamasyon belirteçleri ayrıca vurgulanan özelliklerdendir (6, 29-31,117). Schmoeckel ve ark. displastik nevusun klinik tanısında kullanılan kriterlerin aslında insitu ya da erken melanom tanısını koymada kullanılan kriterler olduğunu göstermiştir (118).

Tucker ve ark. kullandığı atipik nevus klinik özellikleri şunlardır, ≥ 5 mm büyüklük ve bir kısmının ya da tamamının düz olması ve ayrıca şu 3 özellikten 2'sinin olması: değişiklik gösteren pigmentasyon, düzensiz ve asimmetrik sınır, belirsiz sınırlar (119). Hollanda çalışma grubu ise şu kriterleri kullanır; ≥ 5 mm büyüklük, belirsiz sınırlar, asimmetrik şekil, düzensiz pigmentasyon ve kırmızı ton (120). Bu kriterlerden 3'ünü kaşılayan nevus atipik nevus olarak adlandırılır. Bu çalışmada atipik nevus tanımı için bu kriterler kullanılmıştır. Bu çalışma histopatolojik inceleme içeren bir çalışma olmadığından atipik nevus/displastik nevusların histolojisinden ayrıntılı sözedilmeyecektir. Çeşitli histolojik displastik nevus tanımlamaları olmakla birlikte, 1991'de Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği 2 major kriter; dermal komponentin en az 3 rete çıkıntısı ötesine uzanan bazal atipik melanosit proliferasyon ve bu proliferasyonun lentiginöz ya da epiteloid hücre paterninde organize olmasıdır. Tanı için bu iki majör kriterin karşılanması ile birlikte şu dört minör kriterden ikisinin bulunması yeterlidir: Lameller fibrozis ya da konsantrik eozinofilik fibrozis, neovaskülarizasyon, inflamatuvar yanıt ve rete çıkıntılarının füzyonu. Bu histolojik kriterler kullanıldığına sık görülen kazanılmış nevus, displastik nevus ve melanom arasındaki ayrımın %92 uygunlukla yapılabildiği belirtilmiştir.

Atipik-displastik nevusların dermoskopik özelliklerine gelinecek olursa, literatüre bakıldığında displastik nevus dermoskopisini anlatmayı, sınıflandırmayı hedeflemiş makalelerin klinik-histolojik tariflemelere benzer şekilde; bu nevusları hem melanomdan hem de sıradan nevustan ayırt ettirici spesifik dermoskopik özellikler ortaya koymakta zorlandıkları görülür. Bunun bir yansıması olarak, bazan da bu kavram tümüyle reddedildiğinden bazı dermoskopi kitaplarında böyle nevusların dermoskopisine yer verilmediği izlenir (15,55,104). Bu kavramı reddeden Kittler ve ark'a göre atipik nevus spesifik bir nevus değil, melanom ve nevus arasında belirsizliğin olduğunu anlatma girişimidir. Esasen makro görüntü (klinik) ile mikro görüntü (histopatoloji) arası düzeyde görüntü inceleme imkanı veren bu tekniğin, sözü edilen düzlemlerdeki sorunlara benzer sorunları beraberinde taşıması şaşırtıcı değildir. Bu çalışmalarda elde edilen veriler ve tartışmalar, aslında daha çok hangi dermoskopik özelliklerin benign-malign ayrımında işe

yaradığını saptayan çıkarımlar ile sonuçlanır ve “displastik nevusa özgü” dermoskopik kriterler pek sunulmaz. Hofmann-Wellenhof ve ark’nın 2001’de yayınlanan, 23 hastadaki 829 atipik nevusu değerlendirdikleri dermoskopik bulgulara dair çalışmalarında; atipik nevusların önemli bir kısmının uniform pigmente ve tek paternde (yalnız globuler, yalnız retiküler vb) olarak sunulması tipik benign nevuslarla, bir kısım atipik nevusların ise multifokal pigmentasyon ve 3’lü patern dermoskopik özelliklerini sergilemesi ile melanomla ayırımın dermoskopik bulgularla ne şekilde yapılacağı açıklığa kavuşmamıştır (121). ABCD dermoskopi skorları kullanıldığında bu sınıflamaya dahil olan örnek bazı lezyonlar düşük TDS skoruna, bazıları ise eksizyon gerektirecek şekilde çok yüksek TDS skoruna sahip olabilecektir. Bu nedenle de bu sınıflamanın sıradan ve atipik tüm nevuslar için kullanılacağı belirtilmiştir (122). Bu ifadenin kullanıldığı kitabın yazarları, kendi çalışmalarında histolojik displastik nevusların 4.3-5.8 arası bir TDS skoruna sahip olacağını saptamışlardır. Blum ve ark., Hofmann-Wellenhof’un atipik nevus dermoskopik klasifikasyonunu baz alarak yaptıkları çalışmalarında benign-malign ayırımına dair belirtilerden söz etmişler; patolojisinde displazi izlenen atipik nevusların özelliklerini ayrıca belirtmemişlerdir (123). İkibinyedide yayınlanan dermoskopi atlasında, Hofmann-Wellenhof ve Soyer’in yazdıkları atipik nevus bölümünde, karışıklığı kısmen gidermek için uniform pigmentasyondan dermoskopik özellikler arasında söz edilmemiştir. Bu atipik/displastik nevuslar bölümünde global nevus paternleri retiküler, globuler ve homojen olmak üzere 3 grupta toplanmış, bunların kombinasyonlarının sık görüldüğünü, en sık retiküler-globuler kombinasyonun izlendiği bildirilmiştir. Pigment ağının düzenli, ince çizgiler barındırıp periferde doğru yavaşça solduğu, globuler paterndeki nokta ve globüllerin çeşitli büyüklüklerde olabileceği, bunların da az ya da çok düzenli olarak lezyonda izlendiği belirtilmiştir. En az izlenen grup homojen patern grubudur. Bu paternde kahverenginin değişen tonlarında homojen pigmentasyona izole retiküler-globuler alan eşlik edebilir. Üç paterni de içeren nevuslar, multikomponent patern sıklıkla erken melanomlarda olduğundan dikkat gerektirir. Global patern dışında pigmentasyonun dağılım şekli merkezi hiper-, hipopigmentasyon, ekzentrik hiper-, hipopigmentasyon ve multifokal hiper-, hipopigmentasyon olarak gruplandırılır. Bir kişideki atipik nevusların çoğunun birbirine benzer patern sergilediği izlenir. Ekzentrik hiperpigmente tip ayırıcı tanısında melanom olduğundan önem arz eder. Nadiren bunlara ek olarak ışınal yapılar ve mavi beyaz yapılar bulunabilir. Çok nadiren komedo benzeri açıklık, milya benzeri kistler, compound-dermal tip atipik nevuslarda bulunabilir. Virgül

benzeri ya da nokta damarlar şeklinde damar paterni atipik nevus için tipiktir (112). Öte yandan patern analizini temel alan Pehamberger ve ark. displastik nevus dermoskopik kriterlerini Tablo-II’de sunulduğu şekilde oluşturmuştur (124). Carli ve ark. ise sıradan nevuslarla atipik nevus ayırımında, histolojik mimari asimetriyi saptayan dermoskopik bulguları; atipik pigment ağı, regresyon yapıları, düzensiz vasküler patern ve gri-mavi alanlar olarak saptamış, buna karşın TDS skoru açısından histolojik atipik nevuslarla sıradan nevuslar arasında fark saptamamışlardır (112)

Tablo II: Pehamberger’e göre displastik nevuslar için dermoskopik kriterler (patern analizi) (124)

YAPILAR	ÖZELLİKLERİ
Pigment ağı	Düzensiz, ayırık, fokal baskın, periferde ani sonlanan ya da incelen.
Diffüz pigmentasyon	Düzensiz, yoğun, non-homojen, merkezi, periferde ani sonlanan
Depigmentasyon	Düzensiz, periferik
Kahverengi globüller	Değişken boyut ve şekillerde, düzensiz dağılımlı
Siyah noktalar	Nadir, düzenli olarak lezyon boyunca dağılmış
Radyal dizilim	Yok (çok nadir görülebilir)
Psödopod	Yok
Gri-mavi tül	Yok

Patern analizi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada dermoskopi ile klinik atipik saptanan ve saptanmayan nevusların histopatolojisi değerlendirilmiş, dermoskopik yöntemin displastik nevus tanısında sensitivite %93, spesifisite %42 saptanmıştır. Ancak benign ve malign lezyon belirteçlerinin ne şekilde atipik nevus için kullanıldığından metodolojide sözedilmemiştir (125).

“Dermoskopik atipik” nevus konusunda uzlaşıya varılmış kriterler bulunmaması nedeniyle, bu tez çalışmasında atipik nevus varlığı yalnız klinik kriterlerle tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, deride üretilen melaninin miktarı, optik özelliği sayesinde bir enstrümanla ölçülecek, ölçülen melanin miktarı ile nevusların sayısı, büyüklük ve dermoskopik özellikleri arasındaki ilişkiler araştırılacaktır.

III- GEREÇ VE YÖNTEM

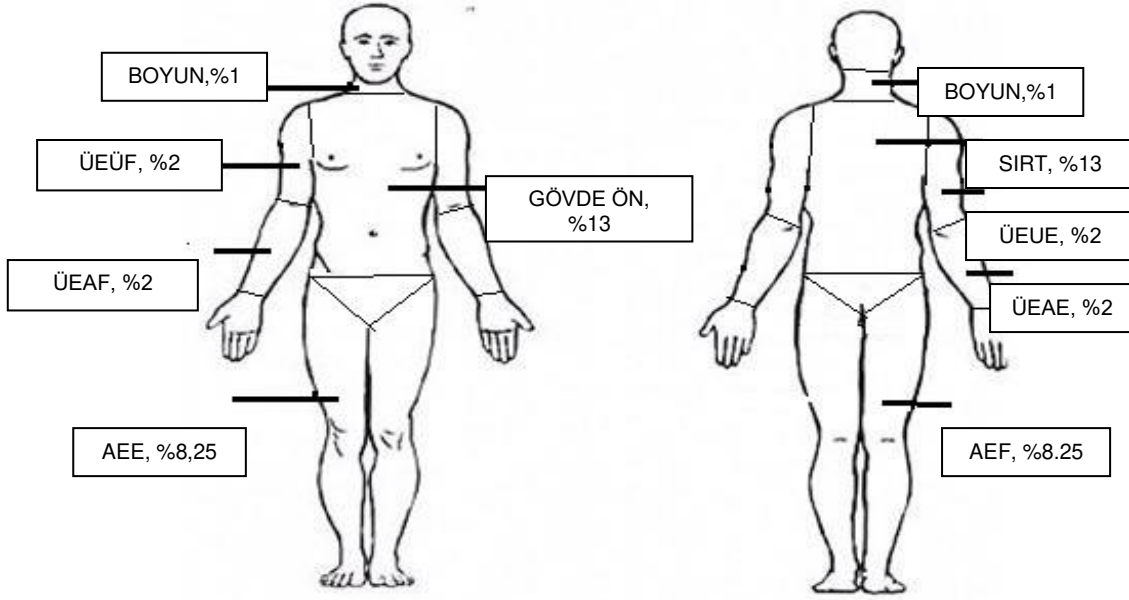
Bu çalışmaya Ekim 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD polikliniğine başvuran hastalar, hasta yakınları ve hastane personeli dahil edildi. Popülasyon büyüklüğü, istatistiksel değerlendirme sonucunda 142 olarak belirlendi.

Deri melanin indeksinin (Mİ), nevus sayıları, büyüklükleri ve dermoskopik yapılarına olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada; nevus epidemiyolojisine etkileri giriş bölümünde de anlatılmış olan yaş, çeşitli tedavi modaliteleri, hormonlar gibi faktörlerin yanısıra deri Mİ'ni ya da Meksameter ile ölçüm sonucunu etkileyebilecek; deride eritem ve/veya pigmentasyon değişikliğine neden olabilecek durumlar ve hastalıklar gözönüne alınarak çalışmaya alınma kriterleri belirlendi. Nevus sayılarının 3. dekada kadar artış gösterip, ilerleyen yaşla azaldığı dikkate alınarak; nevus sayısının sürekli artış ya da sürekli azalma gösterdiği dönemler olmayacak şekilde, sayının maksimuma ulaştığı dönemi yaklaşık ortalayan 18-50 yaş sınırı dahil edilme aralığı olarak belirlendi. Nadiren de olsa immunsupresif ajan ve TNF antagonisti kullanımı ile eruptif nevus çıkışları bildirildiğinden bu tedavileri almamış/almıyor olması, AIDS vb. immunsupresyon yaratan hastalığının olmaması, melanin ölçümünü etkileyebileceğinden son 4 hafta içinde yoğun güneş maruziyeti olmaması ve çift giysi ile korunmuş deri bölgesi ile güneş gören deri bölgesi arasında belirgin renk farkı olmaması (bronzlaşmış olanlar), deride eriteme ya da pigmentasyon değişikliğine neden olarak Mİ ölçümünü etkileyebilecek yaygın ve/veya kronik inflamatuvar deri hastalığı ya da sistemik hastalığın olmaması (Psoriasis, kronik ürtiker, atopik ekzema vb deri hastalıkları, organ yetmezliği, romatizmal hastalıklar vb sistemik hastalığı olanlar), hamile ya da 1 yıl içinde doğum yapmış olmaması, fototerapi almış olmaması dahil edilme kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya başlamadan önce ADÜ Yerel Etik Kurulu'nun 14.01.2015 tarih ve 63364346/903.03/323 sayılı kararı ile onay alındı. Katılımcılara araştırma sırasında, genital bölge dışında kalan tüm vücut bölgelerinin benler (nevuslar) açısından muayene edilecekleri, benlerinin sayılacağı, deri renklerinin derilerine prob değiştirilerek ölçüleceği ve dijital dermoskop ile benlerinin fotoğraflanacağı bilgisi verildi. Deri rengi ölçümü sırasında doğru ölçüm yapabilmek için küçük bir alandaki kılların temizleneceği anlatıldı. Sözlü ve yazılı onamları alınan olgulardan yaş, cinsiyet, meslek, özgeçmiş özelliklerini, deri

fototipini, güneş maruziyetini ve güneş yanığı geçirme sıklığını araştıran bir anket formunu doldurmaları istendi. Çalışmaya katılan gönüllülerin boy ve kilo ölçümleri alındı. Saç ve göz renkleri kaydedildi (Ek Belge-1).

Deride Mİ ölçüleceği ve nevus sayımının yapılacağı alanlar başlıca gövde ön yüz, sırt, ekstremiteler olarak ayırt edildi. Üst ekstremiteler, aralarında renk farklılığı olacağı öngörülerek üst ve alt, ayrıca ekstensör ve fleksör alanlar olmak üzere dört bölüme, alt ekstremiteler ise ön ve arka olmak üzere iki bölüme ayrıldı. Ekstremitelerde melanin ölçümleri, sözü edilen anatomik alanın hayali yatay ve dikey orta hatlarının çakıştığı noktadan, gövde ön yüzde umblikusu merkeze alan 5 cm çaplı daire içindeki bir noktadan, sırtta orta hat; T7-L1 hizaları arasındaki alandan, gluteusta ¼ superior-lateral kadrandan ve boyunda sternokleidomastoid kası orta noktasından olmak üzere toplam 10 alandan yapıldı (Şekil 1). Ölçüm için Meksameter MX16 enstrumanı kullanıldı, kıllı bölgelerde ölçüm öncesi tıraşlama yapıldı. Sözü edilen 10 alandan gluteal alan dışında kalan 9'unda, her büyüklükteki nevuslar sayılarak Ek-1'de görülen hasta muayene formundaki Tablo XVII'e kaydedildi. Her alandaki nevus sayısı, o alanın yüzölçümü oranına bölünerek, alanın nevus yoğunluğu belirlendi. Alanların yüzölçümü oranları için 9'lar kuralından yararlanıldı (126). Çalışmada nevus sayısı ile deri rengi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi primer amaç olduğundan, lokal deri rengi-lokal nevus sayısı irdelenme aşamasında; küçük solar lentigo, çil, aktinik keratoz lezyonlarının nevuslarla ayırımında az da olsa güçlük yaşanabileceği göz önünde bulundurularak yüz bölgesi Mİ ve nevus sayısı değerlendirmesinin dışında tutuldu. Gövde ve ekstremiteler gibi geniş vücut yüzeylerinde Mİ-nevus sayısı değerlendirmesinin; aralarındaki olası ilişkiyi göstermede yeterli olacağı düşünülerek el ve ayaklarda ayrıca melanin düzeyi ölçülmedi. Ancak vücuttaki toplam nevus sayısının literatürle karşılaştırılabilirliğini artırmak amacıyla el ve ayaklardaki nevuslar sayılarak kaydedildi. Deri renginin nevus büyüklüğüne etkisini değerlendirmek amacıyla; belirli büyüklükteki nevusların ayrıca sayılması planlandı. Konjenital nevuslar ve atipik nevuslar için kabul gören boyut sınırları olmasına karşın, literatürde "sıradan" nevuslar için en azından birkaç makalede ortak kullanılmış bir "büyük" nevus boyutunun bilindiği kadarıyla bulunmaması nedeniyle, tek makalede sözü edilmiş olan " ≥ 4 mm" boyutu, büyük nevus için sınır kabul edildi (76). Bir alandaki büyük nevusların, o bölgedeki toplam nevus sayısına oranı ile, kişide büyük nevus gelişimine eğilim olup olmadığının belirlenmesi planlandı.



Şekil 1: Anatomik alanlar ve kapladıkları alan yüzdeleri (126)

ÜEÜF: Üst ekstremité üst fleksör, ÜEAF:Üst ekstremité alt fleksör, ÜEUE: üst ekstremité üst ekstansör, ÜEAE:üst ekstremité alt ekstansör, AEE: alt ekstremité ekstansör, AEF: alt ekstremité fleksör

Atipik nevusların en sık görüldüğü sırt ve gövde ön yüzde, Hollanda çalışma grubunun atipik nevus belirleme kriterleri olan; ≥ 5 mm çap, belirsiz sınır, asimetrik şekil, düzensiz pigmentasyon ve kırmızı renk tonu şeklindeki 5 kriterden 3'ünü barındıran nevuslar atipik olarak kabul edildi (120) ve sayıları kaydedildi. Nevusların dermoskopik değerlendirmesi, patern ve pigment dağılımı çeşitliliğine izin verecek olan büyük nevusların daha çok gövdede bulunması nedeniyle yalnızca gövde ön ve arka yüzde; Fotofinder® dijital dermoskop ile yapıldı (65,98). Dijital dermoskopide tüm hastaların kayıtları tamamlandıktan sonra görüntüler, dermoskopi konusunda temel eğitim almış tıpta uzmanlık öğrencisi ve deneyimli öğretim üyesi olmak üzere iki kişi tarafından, birlikte değerlendirildi. Nevuslar global patern açısından globüler, retiküler, homojen olmak üzere üç tekli patern ile, bunların ikili ve üçlü kombinasyonları şeklinde, pigmentasyon açısından ise uniform, santral,

ekzantrik ve multifokal pigment çeşitliliğini yansıtacak şekilde aşağıda görüldüğü gibi sınıflandırıldı (106,107).



Resim-1 Fotofinder® dijital dermoskop



Resim-2 Meksameter MX16

Dermoskopik paternler

- 1.Globüler: Çok sayıda globül veya dotlar.
- 2.Globuler-retiküler: Üç yamadan fazla pigment ağı ve üçden fazla globül veya dot.
- 3.Globüler-homojen: Üçden fazla globül veya dot ve lezyonun en az dörtte birinde homojen pigmentasyon.
- 4.Retiküler: Pigment ağı.
- 5.Retiküler-homojen: Üç yamadan fazla pigment ağı ve lezyonun en az dörtte birinde homojen pigmentasyon.
- 6.Homojen: Homojen pigmentasyon

Pigment dağılımları

1. Uniform: Lezyonun genelinde homojen pigment dağılımı içermesi.
2. Santral hiperpigmentasyon: Lezyonun merkezinde lezyonun geneline göre daha koyu renkli pigmentasyon içeren alan bulunması.
3. Santral hipopigmentasyon: Lezyonun merkezinde lezyonun geneline göre daha açık renkli pigmentasyon içeren alan bulunması.
4. Ekzentrik hiperpigmentasyon: Lezyonun periferinde lezyonun geneline göre daha koyu renkli pigmentasyon içeren alan bulunması
5. Ekzantrik hipopigmentasyon: Lezyonun periferinde lezyonun geneline göre daha açık renkli pigmentasyon içeren alan bulunması.
6. Multifokal hiperpigmentasyon/hipopigmentasyon: Hiperpigmente ve hipopigmente yamasal pigmentasyon dağılımı

Sınıflandırılan her bir nevus, Ek-1'de görülen hasta takip formunda; Tablo XVIII'deki uygun kutucuğa çizgi konarak kaydedildi. Ardından katılımcının nevus tipi sayıları, kutucuk içerisindeki çizgiler sayılarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan verilerin analizinde gruplararası karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde gruplararası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ya da Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Değişkenler arası ilişkilerin analizinde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P<0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu kabul edildi.

IV-BULGULAR

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan 72'si erkek, 72'si kadın; yaşları 18-50 arasında, yaş ortalaması 31.8 ± 11.7 olan 142 kişi alındı. Katılımcıların anket sorularına verdikleri yanıtlar, deri Mİ, nevus muayeneleri ve dermoskopik incelemeleri sonucunda aşağıdaki bilgiler edinildi.

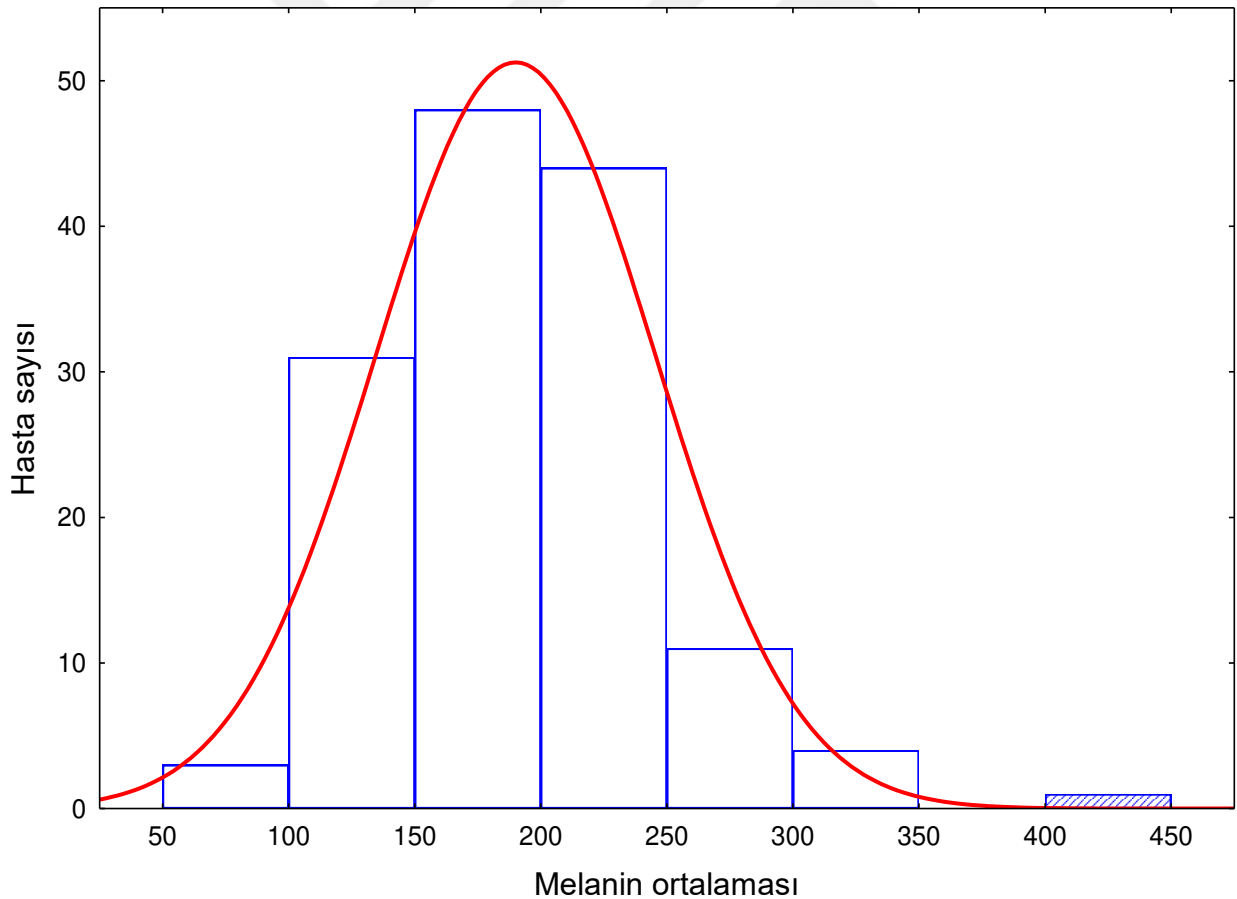
Demografik Özellikler

Katılımcıların göz renginin %81'inde kahverengi-siyah, %15'inde yeşil, %4'ünde mavi; saç renginin ise %50'sinde siyah, %43'ünde kahverengi, %6'sında sarı olduğu saptandı. Hastaların deri fototiplerinin belirlenmesine ve güneş maruziyet düzeylerinin anlaşılmasına yönelik sorulan sorulara verdikleri yazılı yanıtlar değerlendirildiğinde; deri fototipi 1'e ve 6'ya sahip katılımcı olmadığı, bununla birlikte popülasyonun %62'sinin güneşe duyarlı fototipe sahip olduğu görüldü (Tablo III).

Tablo III: Katılımcıların deri fototipleri, saç ile göz renkleri ve güneş maruziyetleri

Fototip ve güneş yanığı	Sıklık	Güneş maruziyeti	Sıklık
Deri fototipi Fototip 2 Fototip 3 Fototip 4 Fototip 5	%31 %31 %22.5 %15.5	Güneşte çalışma Evet Hayır	%27.5 %72.5
Çocuklukta güneş yanığı 0 kez 1-3 kez 3-5 kez > 5 kez	%73.9 %23.3 %1.4 %1.4	Güneşte çalışma süresi ≤2 saat 3-4 saat ≥5 saat	%4.9 %11.2 %11.3
Erişkinlikte güneş yanığı 0 kez 1-3 kez 3-5 kez > 5 kez	%81.9 %13.4 %1.4 %4.2	Yaz tatili süresi <1 hafta 1 hafta- 1 ay >1 ay	%52.8 %25.4 %21.8
Saç rengi Kahverengi Siyah Sarı Göz rengi Kahverengi-siyah Yeşil Mavi	%44 %50 %6 %81 %15 %4	Yaz tatilinde güneşte ortalama kalma süresi ≤1 saat >1 - < 2 saat >2 -<4 saat ≥4 saat	%26.1 %23.9 %22.5 %27.5

Katılımcıların geçirdikleri güneş yanıkları, güneşte çalışma durumları, güneşte çalışanların iş nedeniyle güneş altında geçirdikleri süreler, yaz tatili sürelerine ilişkin yanıtları Tablo III'te sunuldu. Yanıtlar incelendiğinde; katılımcıların büyük kısmının çocukluk ya da gençlik döneminde güneş yanığı geçirmemiş olduğu, ancak çocuklukta geçirilen güneş yanıklarının yetişkinlik döneminde geçirilenlerden daha fazla olduğu izlendi. Populasyonun %27.5'inin güneş altında çalıştığı öğrenildi. Bu gruba, çalışma nedeniyle gün içerisinde güneşte kaç saat kaldıkları sorulduğunda; %4.9'unun 2 saat veya daha az, %11.2'sinin 2 saatten fazla ancak 5 saatten daha az, %11.3'ünün 5 saat veya daha fazla yanıtlarını verdikleri görüldü. Yaz tatili ile ilgili sorgulamada, katılımcıların yaklaşık yarısının 1 haftadan kısa süre tatil yaptığı, 1 aydan uzun süre tatil yapma oranının %21.8 olduğu görüldü. Tatile giden katılımcıların %26.1'inin 2 saatten az güneş altında kaldığı, %59.8'inin 2-4 saat arası, %14.1'inin en az 5 saat ya da daha fazla zaman güneşe maruz kaldığı görüldü.



Şekil 2: Anatomik alanların OMİ'lerinin dağılımı

Melanin İndeksi Ölçüm Sonuçları

Katılımcıların boyun, ekstremiteler, gövde ön ve arka yüz ile gluteal bölgedeki toplam 10 alanda ölçülen melanin indekslerinin (Mİ) ortalaması alınarak elde edilen anatomik alanların ortalama melanin indeksleri (OMİ) 83.7 ile 400.7 arasında değişmekteydi, popülasyonun ortalama OMİ değeri 189.1 ± 24.2 idi. Kadınların OMİ 171.6 ± 48.9 , erkeklerin OMİ ise 206.6 ± 56.0 idi. Katılımcıların OMİ'lerinin dağılımı Şekil 2'de sunuldu.

Katılımcıların OMİ'leri ile deri fototipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.596$, $p<0.001$), diğer bir deyişle fototip rakamı yükseldikçe, OMİ de artmaktaydı. Tablo IV'da farklı fototiplerde saptanan OMİ'ler sunuldu.

Tablo IV: Farklı fototiplerde saptanan OMİ'ler

	OMİ minimum ve maksimum değerleri	OMİ ortalaması
Fototip 2	83.7 - 277.8	152.5 ± 42.1
Fototip 3	105.0 - 290.4	179.2 ± 43.8
Fototip 4	139.8 - 400.7	226.1 ± 57.4
Fototip 5	153.1 - 315.5	228.7 ± 36.7

Tablo V: Katılımcıların farklı vücut alanlarındaki melanin indeksleri

Anatomik alan	Mİ ortalaması
Üst ekstremité alt ekstensör	283.9 ± 75.5
Üst ekstremité üst ekstensör	220.8 ± 81.5
Boyun	191.0 ± 56.3
Üst ekstremité alt fleksör	189.9 ± 54.3
Alt ekstremité ekstensör	187.7 ± 70.3
Alt ekstremité fleksör	185.2 ± 66.4
Üst ekstremité üst fleksör	173.9 ± 50.9
Gövde ön	165.2 ± 76.5
Gluteus	153.6 ± 71.1
Sırt	140.3 ± 65.3

Farklı vücut alanlarındaki Mİ'ler ise yüksekten alçağa doğru sıralı şekilde Tablo V'de sunuldu. En düşük Mİ'ye sahip vücut alanınının sırt olduğu, bunu artan Mİ sırası ile izleyen 5 bölgenin gluteal alan, gövde ön yüz, üst ekstremité üst fleksör, alt ekstremité fleksör alan olduğu saptandı (Tablo V). En yüksek Mİ'nin ise üst ekstremité alt ekstensör bölgede, ardından üst ekstremité üst ekstensör alanda olduğu, bunları boyun, üst ekstremité alt fleksör, alt ekstremité ekstensör alanların izlediği görüldü (Tablo V).

Tablo VI'de sol sütunda anatomik alanlar, sağ sütunda ise, çoklu karşılaştırma testi sonucu soldaki alana göre istatistiksel anlamlı derecede daha düşük Mİ'ye sahip olan vücut alanları sunuldu. Bu değerlendirmede üst ekstremité alt ekstensör bölgedeki Mİ'nin tüm alanların Mİ'sinden istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo VI). Diğer bir deyişle bu alan, ölçüm yapılan tüm alanlardan anlamlı olarak daha koyu renge sahipti. Sırt bölgesindeki Mİ'nin düşüklüğü ise, vücudun pek çok alanında saptananlardan istatistiksel anlamlılık yaratacak kadar farklıydı.

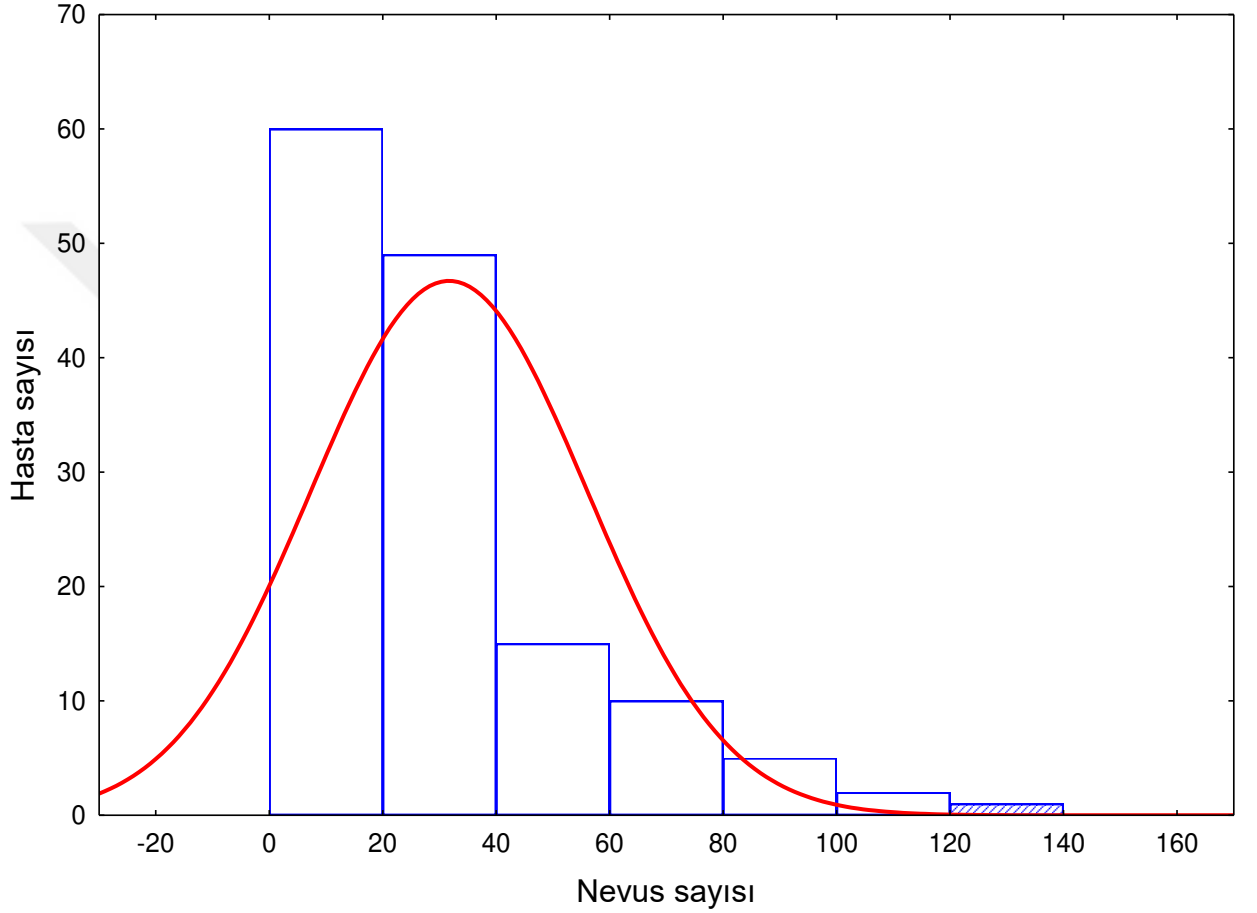
Tablo VI: Anatomik alanların Mİ farklılıkları

	Soldaki alana göre Mİ istatistiksel anlamlı daha düşük olan alanlar									
Alan	Boyun	Gövde ön	Sırt	ÜEÜ	ÜEAE	ÜEÜF	ÜEAF	AEE	AEF	Gluteus
Boyun		(*)	(*)							(*)
Gövde ön			(1)							
Sırt										
ÜEÜE										
ÜEAE	(*)	(*)	(*)	(*)		(*)	(*)	(*)	(*)	(*)
ÜEÜF										(*)
ÜEAF		(*)	(*)							(*)
AEE		(2)	(*)							(*)
AEF		(3)	(*)							(*)
Glutea										

*: p<0.001, 1:p=0.02, 2:p=0.002, 3:p=0.001

Nevus Sayıları

Muayene sonucunda, yüz, eller, ayaklar ve gluteal alan dışında kalan tüm vücut alanlarındaki toplam nevus sayılarının 4 ile 134 arasında değiştiği, ortalama nevus sayısının 31.4 ± 55.2 olduğu saptandı. Katılımcıların 57'sinde (%40.1) 20'den az, 52'sinde (% 36.1) 20-40 arasında nevus olduğu görüldü. Toplam nevus sayılarının popülasyondaki dağılımı Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 3: Toplam nevus sayıları dağılımı

Tüm vücutta 4 mm'den büyük nevus sayısının 0 ile 33 arasında değiştiği, medyan büyük nevus değerinin 1, ortalama büyük nevus sayısı değerinin 2.76 ± 4.43 olduğu görüldü. Hem gövde önyüzde, hem de sırtta klinik atipik nevus sayıları ise 0 ile 5 arasında değişiyordu, her iki alanda da medyan atipik nevus sayısı 0.00 idi, ortalama atipik nevus sayısı gövde ön yüzde 0.25 ± 0.65 , sırtta 0.33 ± 0.76 idi. Gövdedeki toplam atipik nevus sayıları 0 ile 7 arasında değişiyordu, medyan atipik nevus sayısı 0.00, ortalama atipik nevus sayısı 0.58 ± 1.16 idi.

Vücut alanları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Tablo VII'nin ikinci sütununda görüldüğü gibi nevus sayısının en fazla üst ekstremitte üst ekstensör bölgesinde olduğu, bunu azalan sıra ile sırt ve gövde ön yüzün izlediği görüldü. Her anatomik alanın nevus sayısı, kapladığı alan yüzdesine bölünerek hesaplanan nevus yoğunluklarına bakıldığında, nevusların en yoğun olarak boyunda, ardından üst ekstremitte üst ekstensör ve alt ekstensör bölgelerinde izlendiği, en az yoğunluğun alt ekstremitte fleksör bölgede olduğu saptandı (Tablo VII). Dört mm'den büyük nevusların ortalamalarına bakıldığında en çok sırt ve gövde ön yüzünde, ardından ÜEÜE, boyun ve AEE'de olduğu gözlemlendi (Tablo VII).

Tablo VII: Katılımcıların farklı vücut alanlarındaki nevus yoğunlukları, nevus sayıları ve büyük nevus sayıları.

	Nevus yoğunluğu*	Nevus sayısı *	≥ 4 mm nevus sayısı **
Boyun	1.0 (0.5-2.1)	2.0 (1.0-4.3)	0.32±0.75
Üst ekstremitte üst ekstensör	1.0 (0.5-2.0)	4.0 (2.0-8.0)	0.35 ±0.85
Üst ekstremitte alt ekstensör	0.7 (0.3-1.4)	2.0 (1.0-4.3)	0.15±0.58
Sırt	0.3 (0.2-0.6)	4.0 (2.0-7.3)	0.86 ±1.39
Üst ekstremitte alt fleksör	0.3 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.08±0.35
Üst ekstremitte üst fleksör	0.3 (0.0-0.8)	1.0 (0.0-3.0)	0.10±0.44
Gövde ön	0.2 (0.1-0.4)	3.0 (1.0-5.0)	0.55 ±1.10
Alt ekstremitte ekstensör	0.1 (0.0-0.2)	1.0 (0.0-3.0)	0.18±0.65
Alt ekstremitte fleksör	0.1 (0.0-0.1)	1.0 (0.0-2.0)	0.15±0.78

*:medyan (25-75 persentil), **:ortalama±standart sapma

Not: En yüksek 3 değer kalın yazı ile gösterilmiştir.

Anatomik alanlardaki nevus yoğunlukları farklılıklarının istatistiksel anlamlılık düzeyinde olup olmadığına bakıldığında, boyun ve üst ekstremitte üst ekstensör bölgesindeki nevus yoğunluğunun, diğer pekçok vücut alanından anlamlı derecede fazla olduğu saptandı, diğer alanlar arasındaki nevus yoğunluk karşılaştırmaları Tablo VIII'de sunuldu.

Güneş maruziyeti, güneş yanığı ile nevus sayıları arasındaki ilişki

Katılımcıların çocukluk ve erişkin dönemde geçirdiği güneş yanığı sayısı, güneşte çalışıp çalışmaması, güneşte çalışma süresi, yaz tatili süresi ve yaz tatilinde güneşte kalma süresi ile toplam nevus sayısı, atipik nevus/toplam nevus sayısı oranı ve dört mm'den büyük nevus/toplam nevus sayısı oranı arasında bir ilişki görülmedi.

Tablo VIII: Anatomik alanların nevus yoğunluklarındaki farklılıklar

	Soldaki alana göre nevus yoğunluğu anlamlı daha düşük olan alanlar								
Alan	Boyun	Gövde ön	Sırt	ÜEÜE	ÜEAE	ÜEÜF	ÜEAF	AEE	AEF
Boyun		(*)	(*)			(*)	(*)	(*)	(*)
Gövde ön								(1)	(*)
Sırt								(*)	(*)
ÜEÜE		(*)	(*)			(*)	(*)	(*)	(*)
ÜEAE		(*)				(*)		(*)	(*)
ÜEÜF								(2)	(*)
ÜEAF								(*)	(*)
AEE									
AEF									

*: p<0.001, 1: p=0.014, 2: p=0.006

Deri rengi ile nevus sayıları arasındaki ilişki

Katılımcıların OMİ'leri ile vücutlarındaki toplam nevus sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak zayıf ve negatif bir ilişki olduğu görüldü ($r = -0.362$, $p < 0.001$), OMİ'si az olan kişilerde daha fazla nevus vardı. Ayrıca toplam nevus sayısı ile fototip arasında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı, ancak zayıf ve negatif bir ilişki olduğu görüldü ($r = -0.263$, $p = 0.002$), güneşe duyarlı deri tipine sahip olan kişilerde daha yüksek sayıda nevus vardı.

Bu ilişki daha lokal düzeyde incelendiğinde, yani farklı anatomik alanların nevus sayıları ile o alana ait lokal melanin indeksi (LMİ) ile ilişkisi değerlendirildiğinde; ÜEÜE, ÜEAE, ÜEAF, AEE, AEF'de LMİ'ler ile nevus sayıları arasında benzer negatif ilişkinin devam ettiği görüldü. Bir diğer deyişle, bu alanlarda deri rengi açıldıkça, o bölgedeki nevus

sayısının arttığı görüldü (Tablo IX). Bu alanların hepsinde ve ek olarak ÜEÜF’de OMİ ile de negatif ilişki vardı.

Dört mm’den büyük nevusların deri rengi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; vücuttaki toplam büyük nevus sayısı ile OMİ arasında istatistiksel anlamlı, negatif ve zayıf bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0.462$, $p<0.001$). OMİ’nin üst ekstremitte üst ekstensör bölge dışındaki tüm bölgelerdeki büyük nevus sayılarını etkilediği saptandı (Tablo IX).

Tablo IX: LMİ ve OMİ ile lokal nevus sayısı ve lokal büyük nevus sayısı ilişkisi saptanan alanların istatistiksel anlamlılık (p) ve korelasyon katsayısı (r) değerleri.

Alan	Nevus sayısı		≥ 4 mm nevus sayısı	
	r	P	R	P
Boyun			-0.186*	0.027*
Üst ekstremitte üst fleksör	-0.304*	<0.001*	-0.198*	0.018 *
Üst ekstremitte alt fleksör	-0.251 -0.307*	0.003 <0.001*	-0.210 -0.212*	0.012 0.011 *
Üst ekstremitte üst ekstensör	-0.384 -0.431*	<0.001 <0.001*	-0.200, -0.310 *	0.017 <0.001*
Üst ekstremitte alt ekstensör	-0.325 -0.343*	<0.001 <0.001*		
Gövde ön			-0.321 -0.354 *	<0.001 <0.001 *
Sırt			-0.277 -0.309*	0.001 <0.001 *
Alt ekstremitte ekstensör	-0.400 -0.404*	<0.001 <0.001*	-0.266 -0.240 *	0.01 0.004*
Alt ekstremitte fleksör	-0.327 -0.412*	<0.001 <0.001*	-0.182 -0.218 *	0.030 0.009*

*: tüm vücut ortalama melanin düzeyi ile ilişki.

LMİ ile lokal büyük nevus sayısı ilişkisi üst ekstremitte alt fleksör, üst ekstremitte üst ekstensör, gövde ön, sırt, alt ekstremitenin ekstensör ve fleksör yüzlerinde de aynı şekilde negatif yönde devam etti. Diğer bir deyişle bu alanlarda LMİ’nin az olması, çok sayıda büyük nevus olmasına eşlik ediyordu.

Klinik atipik nevus-renk ilişkisi değerlendirildiğinde, gövde ön yüzdeki atipik nevus sayısının genel deri rengi açıldıkça arttığı (OMİ ile $r=-0.214$, $p=0.011$), bu ilişkinin LMİ ile

de aynı şekilde olduğu görüldü (gövde ön LMİ ile $r=-0.195$, $p=0.025$). Sırttaki atipik nevus sayısının da gövde ön yüzde olduğu gibi genel deri rengi açıldıkça arttığı (OMİ ile $r=-0.220$, $p=0.008$), bu ilişkinin LMİ ile de benzer şekilde olduğu görüldü (sırt LMİ ile $r=-0.229$, $p=0.000$).

Atipik nevuslar ve büyük nevusların sayısal değerlerinin yanısıra, toplam nevus sayısına oranlarının da deri renginde açılma oldukça arttığı saptandı. OMİ ile atipik nevus oranı ($p=0.03$, $r=-0,182$) ve 4 mm'den büyük nevus oranı ($p<0.001$, $r=-0,359$) arasında negatif anlamlı ilişki vardı.

Nevusların Dermoskopi Bulguları

Nevusların patern özellikleri

Gövde ön yüz ve sırttaki toplam 1353 nevusun dermoskopik incelemesi sonucunda, hem gövde ön yüzde ($n=569$), hem de sırtta ($n=784$) en sık görülen nevus paterni oranının retiküler paterne ait olduğu saptandı. Gövde ön yüzde retiküler nevus oranını azalan sırayla globüler ve retiküler-globüler nevus oranları izledi (Tablo X). Sırtta ise retiküler nevus oranını azalan sıra ile homojen ve globüler paternde nevus oranları takip etmekteydi. Her iki alanda da en az görülen dermoskopik patern oranı, 3'lü kombinasyon olan retiküler-globüler-homojen patern oranı idi (Tablo X).

Tablo X: Gövdede nevusların dermoskopiyle belirlenen patern oranları

Patern	Gövde ön	Sırt
Retiküler	0.22	0.29
Globüler	0.20	0.13
Homojen	0.12	0.14
RG	0.18	0.12
RH	0.08	0.09
GH	0.17	0.13
RGH	0.02	0.05

Nevus patern oranları arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılıklarına bakıldığında Tablo XI'de görüldüğü gibi gövde ön yüzde retiküler ve globüler tekli paterne sahip nevus

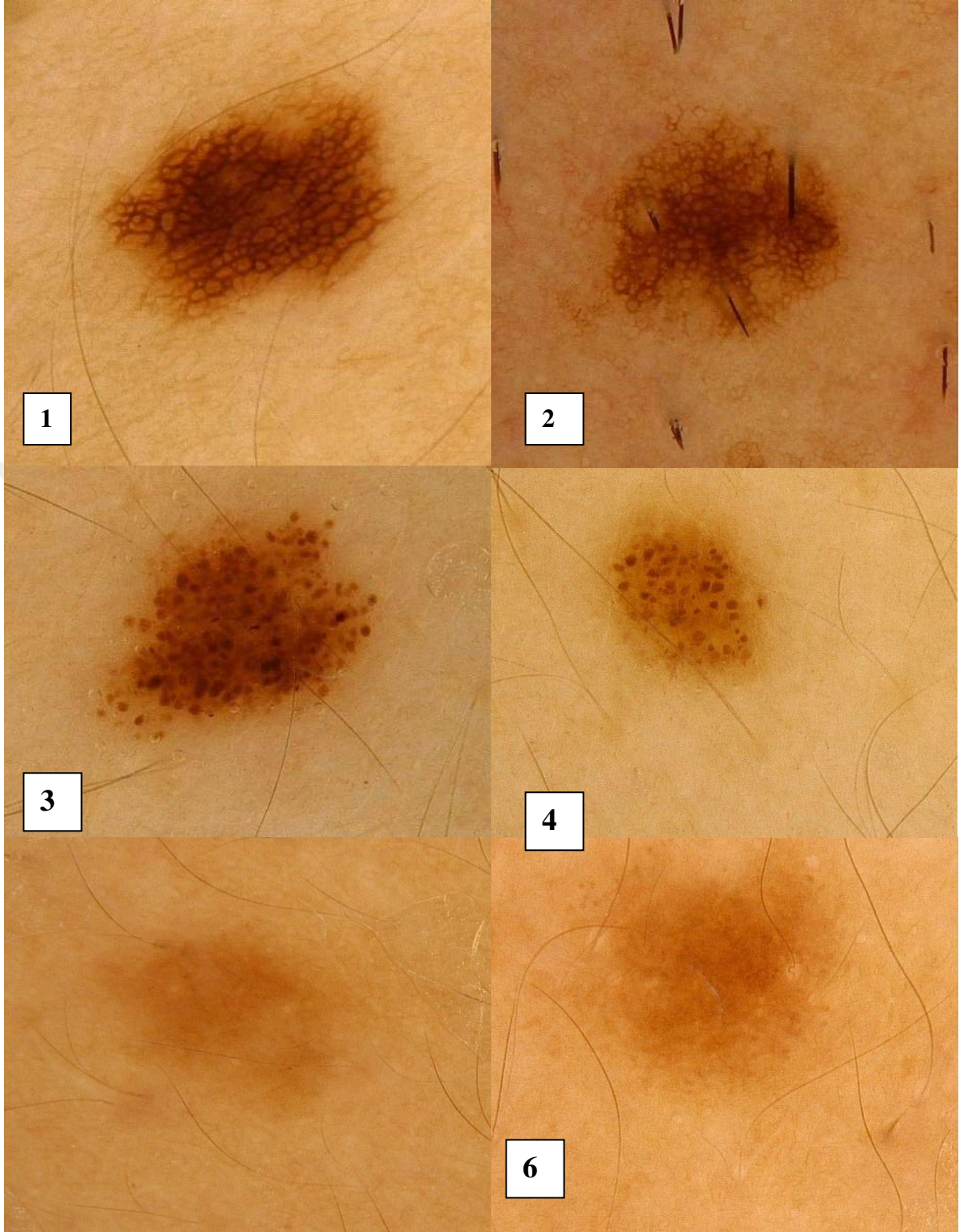
oranlarının, RGH ve RH kombine paterndeki nevus oranlarından anlamlı derecede fazla olduğu saptandı. Sırtta da yine retiküler patern oranı, tekli ve kombine patern gösteren tüm nevus oranlarından anlamlı derecede daha fazlaydı. Üçlü kombine patern sergileyen nevus oranları hem sırtta hem de gövde ön yüzde Tablo XI’de görülen 2’li ya da tekli patern oranlarından anlamlı derecede daha az idi.

Tablo XI: Farklılık gösteren patern sıklıkları

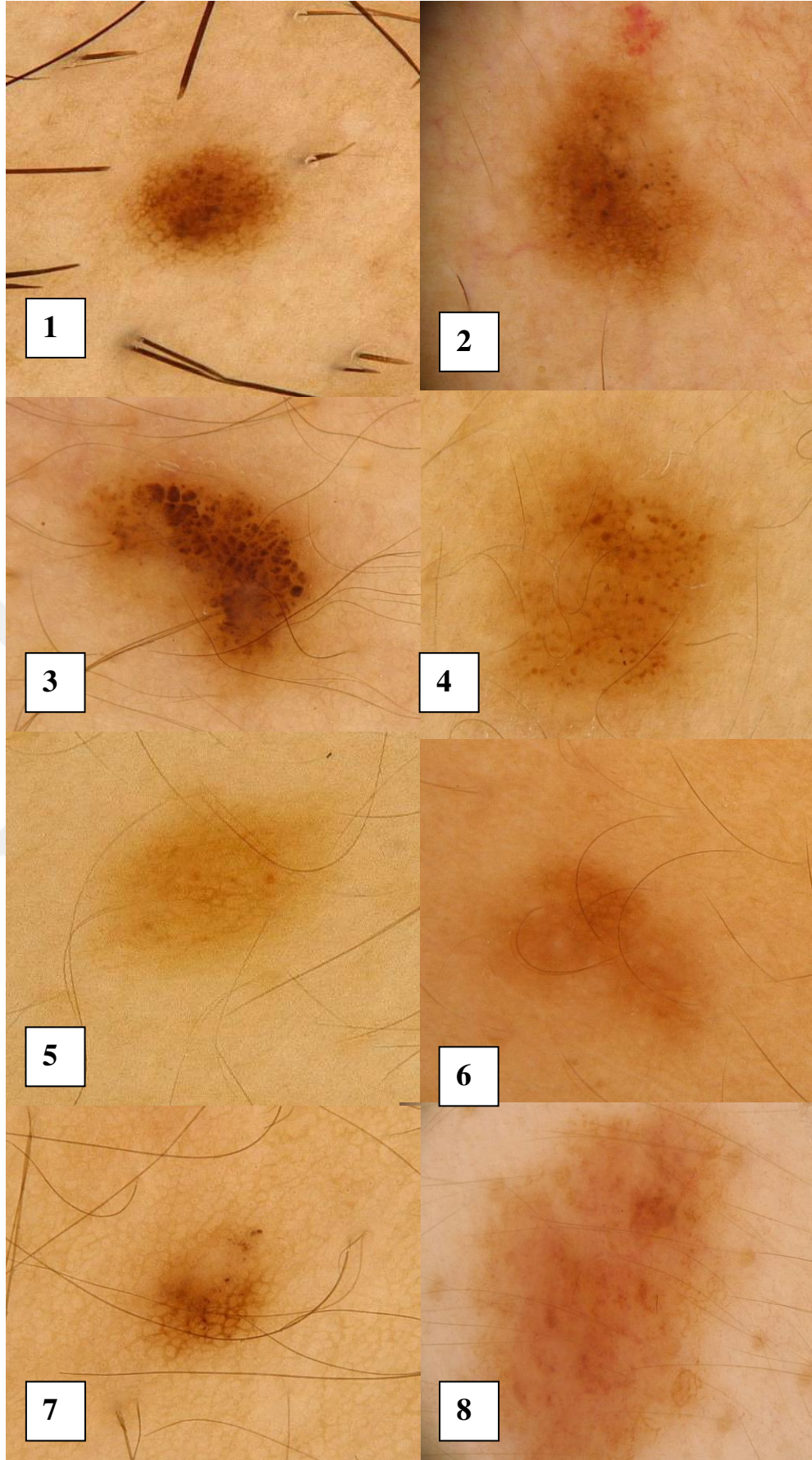
		Soldaki nevus patern oranına göre anlamlı daha az orana sahip nevus paternleri															
		R	G	H	RG	RH	GH	RGH			R	G	H	RG	RH	GH	RGH
Sırt	R		*	1	2	*	*	*	Gövde ön	R					*		*
	G									G					*		*
	H							3		H							
	RG							4		RG							*
	RH									RH							
	GH							5		GH							*
	RGH									RGH							

*: p<0.001 1: p=0.036 2: p=0.019 3: p=0.014 4: p=0.027 5: p=0.038

RG:Retiküler globüler, RH: Retiküler homojen, GH: Globuler homojen, RGH: Retiküler globüler homojen



Resim 3: Tekli paterne sahip melanositik nevuslar.
1,2: Retiküler patern, 3,4: Globuler patern, 5,6: Homojen patern.



Resim 4: İkili ya da üçlü kombine patern segileyen melanositik nevuslar
1,2: Retiküler-globuler patern, 3,4: Globuler-homojen patern,
5,6:Retiküler-homojen patern , 7,8: Retiküler-globuler-homojen patern

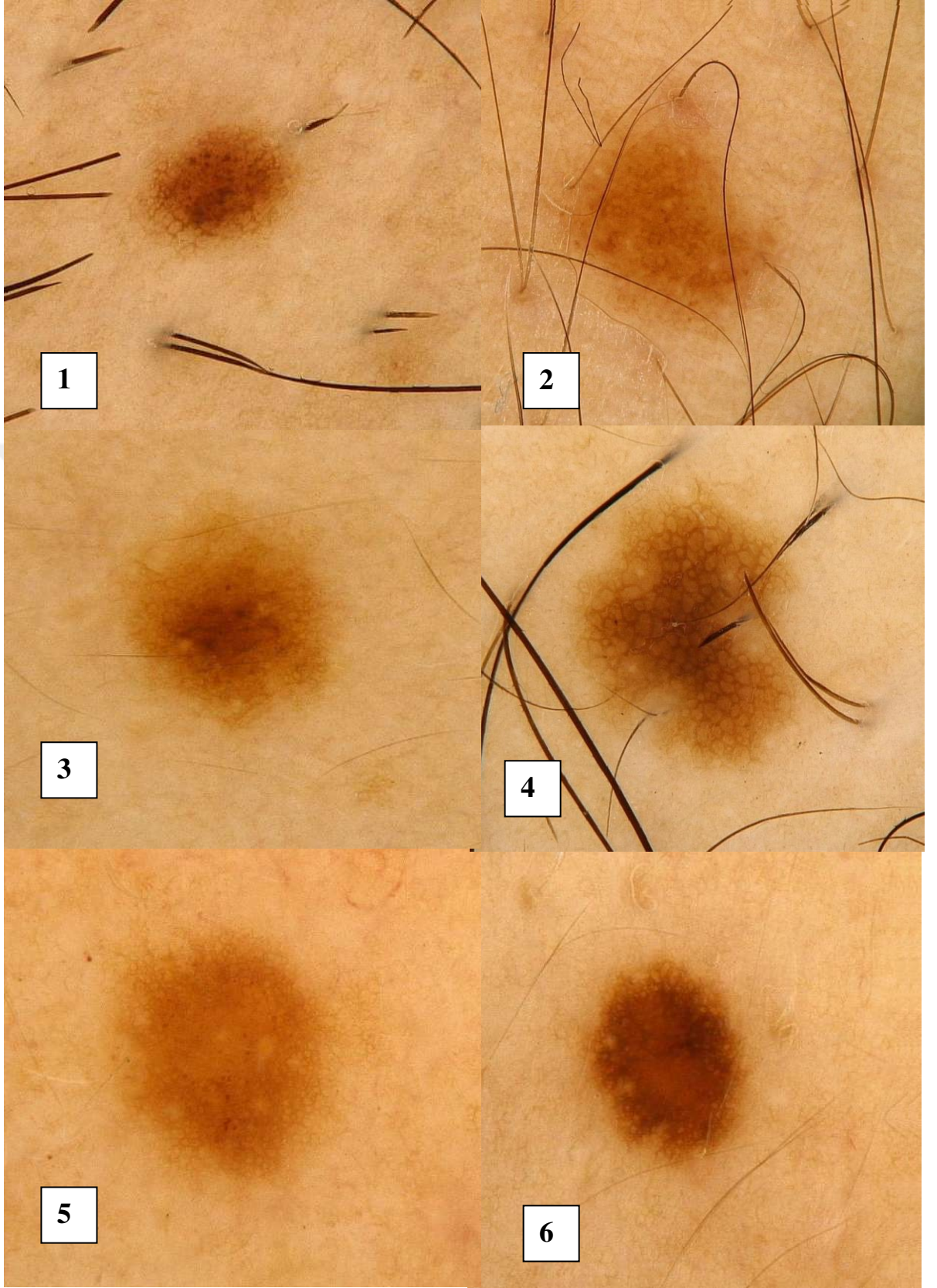
Nevusların pigment özellikleri

Gövde ön yüz ve sırttaki nevusların dermoskopik incelemesinde saptanan pigmentasyon özellikleri Tablo XII’te gösterildi. Hem gövde ön yüz hem de sırtta en sık uniform pigmente nevuslar gözlendi. Bunu gövde ön yüzde azalan sıra ile multifokal pigmente nevuslar ve santral hiperpigmente nevuslar, sırtta ise santral hiperpigmente nevuslar ve multifokal pigmente nevuslar izledi. Her iki alanda da ekzentrik pigmentasyon değişikliği ve santral hipopigmentasyon sergileyen nevus oranları düşüktü (Tablo XII).

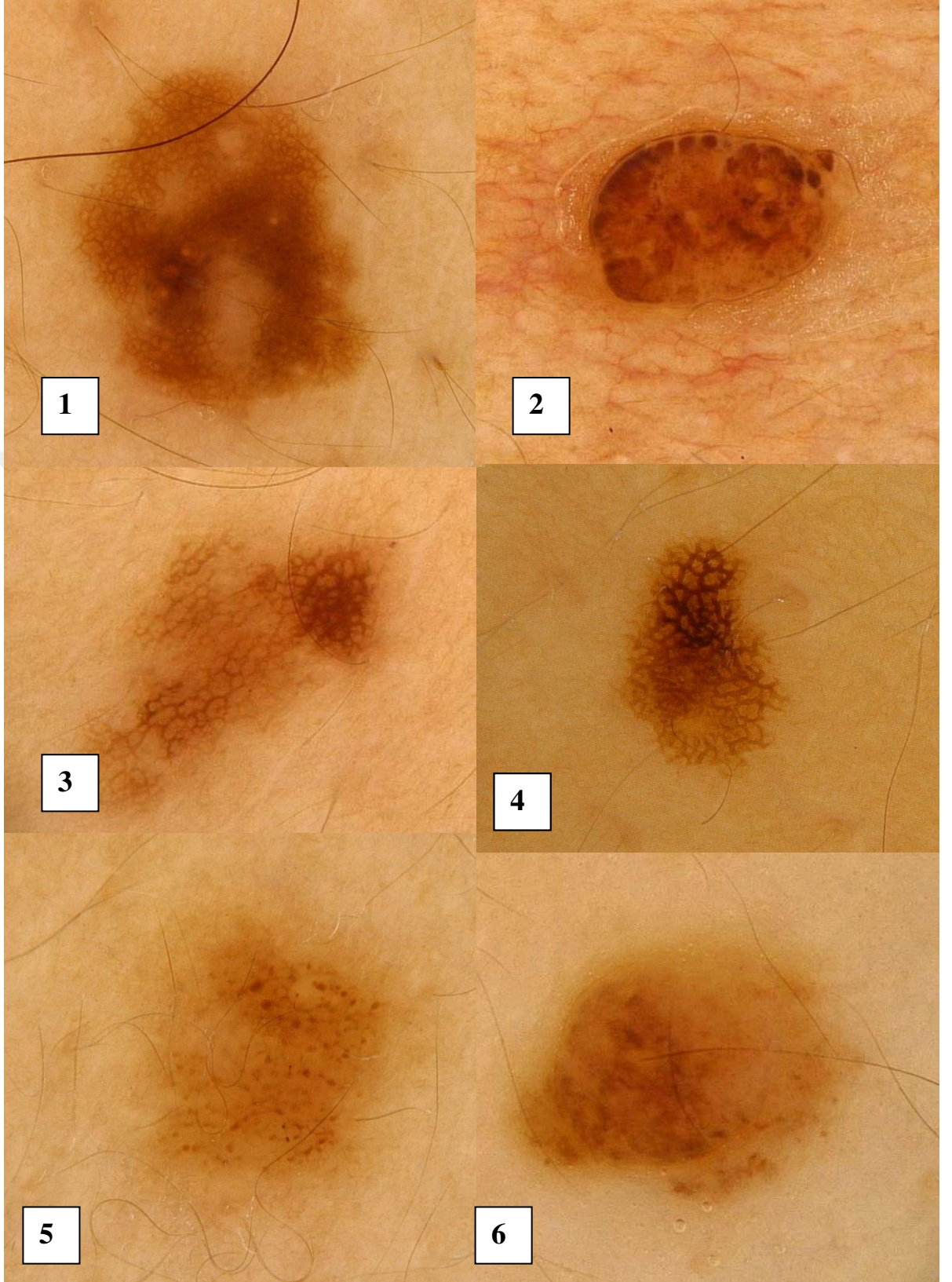
Tablo XII: Gövdede nevusların dermoskopiyle belirlenen pigmentasyon özelliği oranları

	Gövde ön	Sırt
Uniform pigmente	0.44	0.50
Santral hiperpigmente	0.18	0.16
Santral hipopigmente	0.02	0.03
Ekzentrik hipopigmente	0.09	0.08
Ekzentrik hiperpigmente	0.05	0.02
Multifokal pigmente	0.19	0.15

Nevusların pigmentasyon özellikleri arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığına bakıldığında, Tablo XIII’te izlendiği gibi, hem gövde ön yüzde hem de sırtta uniform pigmente nevus oranının, diğer tüm pigmentasyon tiplerindeki nevus oranlarından anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Yine hem gövde ön yüzde, hem de sırtta; santral hiperpigmente nevus oranının, santral hipopigmente nevus oranı ve ekzentrik pigmentasyon değişikliği gösteren nevus oranlarından anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ayrıca multifokal pigmente nevus oranı, her iki alanda santral hipopigmente ve ekzentrik hiperpigmente nevus oranlarından, sırtta ayrıca ekzentrik hipopigmente nevus oranından anlamlı derecede yüksekti.



Resim 5:Uniform pigmente, santral hiperpigmente ve santral hipopigmente nevuslar
1,2: Uniform pig. 3,4: Santral Hiperpigmentasyon 5,6: Santral hipopigmentasyon



Resim 6:Multifokal, ekzentrik hiperpigmente ve ekzentrik hipopigmente nevuslar
1,2: Multifokal pig. 3,4: Ekzentrik hiperpigmentasyon 5,6: Ekzentrik hipopigmentasyon

Tablo XIII: Nevusların pigmentasyon özelliği oranlarındaki farklılıklar

	Soldaki pigment özelliğine göre anlamlı daha az oranda saptanan pigment özellikleri											
	Sırt						Gövde ön					
	Uni	S.hpr	S.hpo	E.hpr	E.hpo	Multi	Uni	S.hpr	S.hpo	E.hpr	E.hpo	Multi
Uni		(*)	(*)	(*)	(*)	(*)		(*)	(*)	(*)	(*)	(*)
S.hpr.			(*)	(*)	(1)				(*)	(*)	(3)	
S.hpo.												
E.hpr.												
E.hpo.												
Multi			(*)	(*)	(2)				(*)		(4)	

*: p<0.001 1: p=0.021 2: p=0.027 3: p=0.023 4: p=0.001

Uni: Uniform, S. hpr: Santral hiperpigmentasyon, S.hpo: Santral hipopigmentasyon, E. hpr: Ekzentrik hiperpigmentasyon, E. hpo: ekzentrik hipopigmentasyon, Multi: Multifokal pigmentasyon

Nevusların patern ve pigmentasyon özelliklerinin kombinasyonları

Nevusların patern ve pigmentasyon özellikleri ortak olarak değerlendirildiğinde, gövde ön yüzde en sık görülen 3 nevus tipinin retiküler-uniform pigmente nevuslar, ardından globuler-uniform pigmente ve globuler-homojen-multifokal pigmente nevuslar olduğu izlendi. Sırtta en sık görülenler ise retiküler-uniform pigmente nevuslarla, homojen-uniform pigmente nevuslardı, bunları retiküler-ekzentrik hipopigmente nevusların izlediği görüldü (Tablo XIV).

Yaş ile nevusların patern ve pigmentasyon özellikleri arasındaki ilişki

Katılımcıların yaşı ile gövde ön yüzde globuler paterndeki nevus oranı ($r=-0.270$, $p=0.002$) ve sırtta uniform pigmente nevus oranı ($r=-0.203$, $p=0.020$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu görüldü. Yaş ile gövde önyüzde retiküler-homojen ($r=0.221$, $p=0.002$), gövde ön yüzde globuler-homojen ($r=0.171$, $p=0.055$), sırtta retiküler-homojen paterndeki nevus oranları ($r=0.183$, $p=0.036$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş ile diğer dermoskopik patern ve pigmentasyon özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo XIV: Gövdede nevusların dermoskopiyle belirlenen kombine patern ve pigment özellikleri oranları

		Uni. Pig.	Santr. hpr.	Santr. hpo	Ekz. hpr.	Ekz. hpo	Multifok. pig.
Gövde ön	Retiküler	0.13	0.03	0.01	0.03	0.01	0.01
	Globuler	0.12	0.02	0	0.02	0	0.04
	Homojen	0.07	0.02	0	0.01	0	0.01
	RG	0.01	0.03	0	0.01	0.01	0.02
	RH	0.06	0.05	0	0.02	0.02	0.03
	GH	0.04	0.04	0	0.01	0.01	0.07
	RGH	0	0	0	0	0	0.01
Sırt	Retiküler	0.1	0.04	0.06	0.09	0.07	0.02
	Globuler	0.08	0.01	0.03	0.04	0	0.01
	Homojen	0.1	0.02	0	0	0	0.01
	RG	0.03	0.02	0	0.01	0	0.01
	RH	0.06	0.03	0	0.01	0	0.02
	GH	0.02	0.03	0.01	0.02	0.01	0.05
	RGH	0.01	0.01	0	0.01	0	0.02

Uni: Uniform, S. hpr: Santral hiperpigmentasyon, S.hpo: Santral hipopigmentasyon, E. hpr: Ekzentrik hiperpigmentasyon, E. hpo: ekzentrik hipopigmentasyon, Multi: Multifokal pigmentasyon

Deri fototipi ile nevusların patern ve pigmentasyon özellikleri arasındaki ilişki

Gövde ön yüz ve sırttaki nevusların dermoskopik özellikleri ile deri fototipi ilişkisine bakıldığında; deri fototipi ile gövde ön yüzdeki retiküler-homojen patern ($r=0.180$ $p=0.042$), sırttaki retiküler patern ($r=0.222$, $p=0.010$) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir ilişki saptanırken, deri fototipi ile sırt retiküler-globuler-homojen patern ($r=-0.175$, $p=0.044$) arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak negatif bir ilişki saptandı. Diğer dermoskopik patern ve pigmentasyon özellikleri ile fototip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Mİ ile nevusların yalnız patern ve yalnız pigmentasyon özellikleri ilişkisi

Sırtta, OMİ ve sırt bölgesinin LMİ'si ile nevusların pigment özellikleri arasında ilişki olmadığı görüldü. Bunun yanında, OMİ ve sırt bölgesi LMİ ile 3'lü patern (retiküler-globuler-homojen) arasında ters ve istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü (OMİ ile $r=-0.207$, $p=0.017$, sırt bölgesi LMİ ile $r=-0.184$, $p=0.034$) (Tablo XV). Araştırılan bu ilişkilerde patern ve pigment özellikleri birbirinden bağımsız değerlendirildi.

Gövde ön yüzde ise hem LMİ hem de OMİ ile retiküler patern arasında pozitif; LMİ ile retiküler-homojen patern arasındaysa negatif ilişki saptandı. Gövde ön yüzde uniform pigmente nevuslar ile LMİ arasında pozitif, multifokal pigmente nevuslar ile OMİ arasında negatif, anlamlı ilişki saptandı (Tablo XV).

Tablo XV: Deri rengi ile anlamlı ilişki saptanan nevus patern ve pigment özellikleri.

			LMİ		OMİ	
			R	p	r	p
Gövde ön	Patern	Retiküler	0.241	0.006	0.256	0.004
		RH	-0.176	0.047		
	Pigment	Uniform	0.177	0.047		
		Multifokal			-0.220	0.013
Sırt	Patern	RGH	-0.184	0.034	-0.207	0.017

Mİ ile nevusların birarada patern-pigmentasyon özelliği ilişkisi

Sırt bölgesinde nevusların patern ve pigment dağılım özellikleri birarada iken sırt LMİ ve anatomik alanların OMİ ile ilişkisi ayrıca değerlendirildi. LMİ ve OMİ ile sırtta retiküler uniform pigmente nevus oranı arasında pozitif yönde, retiküler-globuler-homojen-santral hipopigmente ve retiküler-globuler-homojen-multifokal pigmente nevus oranı arasında negatif yönde, istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı (Tablo XVI). Ayrıca LMİ ile değil fakat yalnızca OMİ ile sırttaki retiküler-globuler ekzentrik hipopigmente nevus oranı arasında negatif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Bu sözü edilen ilişkiler dışındaki patern ve pigment özelliğine sahip nevus oranları ile sırt LMİ ve OMİ arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo XVI: Nevus dermoskopik özellikleri ile deri rengi arasındaki ilişkilerin istatistiksel anlamlılık (p) ve korelasyon katsayısı (r) değerleri.

	Nevus patern ve pigment özelliği	LMİ		OMİ	
		r	p	r	p
Gövde ön	Retiküler-uniform	0.209	0.018	0.217	0.014
	Retiküler-santral hipopig.	0.229	0.010		
	Globuler-uniform	0.222	0.010		
	Globuler-multifokal			-0.182	0.040
	RH-ekzentrik hipopig.	-0.176	0.047		
	RH-multifokal	-0.232	0.009		
	RG-multifokal			-0.187	0.035
	GH-uniform			-0.184	0.038
Sırt	Retiküler-uniform	0.236	0.006	0.221	0.011
	RG-ekzentrik hipopig.			-0.212	0.014
	RGH-santral hipopig.	-0.182	0.037	-0.177	0.042
	RGH-multifokal	-0.203	0.019	-0.203	0.019

Not: Tabloda yalnızca deri rengi ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanan nevus oranları, pigment ve patern özellikleri birarada değerlendirilerek gösterildi.

Gövde ön yüzdeki nevus patern-pigment özellikleri ile gövde ön yüz LMİ ve OMİ arasındaki ilişkilere bakıldığında, hem pozitif hem de genatif yönde ilişkiler saptandığı görüldü (Tablo XVI). Retiküler üniform nevuslar ile LMİ ve OMİ arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı. Globuler-uniform pigmente ve retiküler-santral hipopigmente nevus oranları ile yalnız LMİ arasında pozitif yönde ilişki olduğu görüldü. Öte yandan bu alanda retiküler-homojen-ekzentrik hipopigmente ve retiküler-homojen-multifokal pigmente nevuslar ile LMİ arasında negatif yönde ilişki vardı. Gövde ön yüzde LMİ ile değil ancak OMİ ile arasında negatif ilişki saptanan 3 nevus patern-pigmentasyon özelliği Tablo XVI’da görülmektedir.

V. TARTIŞMA

Deri kanserlerinin tanı ve tedavisi dermatoloji pratiğinin önemli alanlarından birini oluşturmaktadır. Son yıllarda melanom ve melanom dışı deri kanseri insidanslarında artış olduğu dikkati çekmekte, bunlar arasında melanom, tanıda gecikme olduğunda mortalitenin artması ile önem arz etmektedir. Bu nedenle melanomun erken tanısı ve uygun cerrahi tedavisi hasta için yaşam kurtarıcıdır. Bu noktada dermatologlara önemli görevler düşmektedir. Melanom riskini arttıran faktörlerin farkında olunması, bu konuda hastalara bilgi verilmesi, riskli hastaların izleme alınması ve melanom tanısına yardımcı yöntemlerin doğru şekilde kullanılması dermatologların sorumluluklarındandır (1-6).

Melanom risk faktörlerine ilişkin günümüze dek çok sayıda çalışma yapılmış, bunlar arasında güneş maruziyetinin, güneş yanıklarının, fazla sayıda nevusa, atipik nevusa, açık deri rengine ve bronzlaşamayan-güneşe duyarlı fototipe sahip olmanın yer aldığına dair bulgular 1980'lerin başlarından itibaren günyüzüne çıkmaya başlamıştır (1,2,9,111,127-131). Melanomların nevuslar üzerinden gelişebilmesi, melanom-nevus ayrımında zaman zaman güçlüklerin yaşanabilmesi, nevus sayısının ve atipik nevus varlığının melanom için risk faktörü olması gibi nedenler; melanoma olan ilgi çerçevesinde, nevusların da incelenmesini gerektirmektedir (10,11). Ülkemizde de melanositik nevuslara dair gerek epidemiyolojik, gerekse histopatoloji, dermoskopi, konfokal mikroskopi gibi çeşitli yöntemlerle elde edilen bulgulara dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Pubmed literatür arama motorunda “melanocytic nevi” ve “Turkey” anahtar kelimeleri yazıldığında 120'nin üzerinde yayına ulaşılmaktadır.

Dermoskopi nevusların ve melanomun köken aldığı melanositlerin deride kümelenme-dizilme biçimleri, bulundukları derinlik düzeyi, atipik melanositlerin neden olduğu mimari düzensizlik vb konularda fikir vererek, lezyonların klinik morfolojik değerlendirmesinden daha ayrıntılı, histopatolojik incelemeye yaklaşan düzeyde bir değerlendirme yapılmasına fırsat sunar. Böylelikle dermatoloğun histopatolojik tanıyı tahmin etme şansını artırarak, hangi lezyonun eksize edileceğine doğru şekilde karar verme becerisini pekiştirir. Bu yönüyle dermoskopi, melanom insidansındaki artış, risk faktörlerinin belirlenmesi gibi gelişmelerle birlikte çok geçmeden, 1980'lerin sonlarına doğru pigmente deri lezyonlarının ayrımında kullanılmaya başlanmıştır (15,55,57,102).

Ülkemizde de tanıya yardımcı bu yöntemin kullanımı zaman içinde giderek artmış, gerek melanositer gerekse melanositer olmayan lezyonların dermoskopisine ilişkin uluslararası dergilerde 70'in, ulusal dergilerde 50'nin üzerinde makale yayınlanmıştır. Makalelerin yarısından azında dermoskopi melanositer lezyonların değerlendirilmesinde kullanılmıştır (132).

Melanomun dermoskopik olarak tanınmasının ve nevuslardan ayırt edilmesinin bir yolu, benign melanositik nevusların binbir yüzünün farkında olmaktır (10,16-25). Bu bağlamda, benign melanositik nevusların yaş, cinsiyet, deri fototipi, deri rengi, anatomik lokalizasyonları vb faktörlerden sayı, büyüklük ve dermoskopik açıdan ne şekilde etkilendiğinin belirlenmesi, hastanın demografik özelliklerine göre “beklenen”, “normal sayılan” nevus özelliklerinin bilinmesine, dolaylı olarak da “beklenmeyen, atipik” melanositik proliferasyonların daha kolay fark edilmesine yol açacaktır. Sözü edilen parametreler ile nevuslarda izlenen değişikliklerin belirlenmesinin bir diğer yararı, nevogenez konusundaki bilgilerimizin artması olacaktır (16-25). Deri fenotipi ile nevuslar arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmaların çoğunda fenotipin subjektif parametrelerle değerlendirilmesi, çalışmaların kısıtlayıcı bir basamağı olmuştur (10,11,18-25). Bu çalışmada deri melanin düzeyinin Meksameter ile ölçülmesi yoluyla deri renginin sık görülen nevus, büyük nevus, atipik nevus sayılarına ve gövdedeki nevus dermoskopik bulgularına olan etkileri konusunda daha objektif ve ayrıntılı bilgiler edinilmiştir.

Ülkemizde yürütülen çalışmalara bakıldığında ulusal dergilerde vulva, akral alanlar gibi belirli anatomik alanlardaki nevusların dermoskopik özelliklerinin irdelendiği makalelerin olduğu, ancak deri fenotipinin nevus dermoskopisine etkileri konusunda yayınlanmış bir çalışmanın bilindiği kadarıyla olmadığı görülür (133,134). Ancak bir tez çalışmasında çocuklarda deri tipi de dahil olmak üzere çeşitli yapısal ve ek olarak çevresel faktörlerle, kazanılmış nevusların klinik ve dermoskopik özelliklerinin ilişkisi araştırılmıştır (135). Ayrıca deri tipi 5 ve 6 olan kişilerdeki dermoskopik nevus paternlerini araştıran uluslararası çok merkezli bir çalışmaya, ülkemizden bir merkez de katkı vermiştir (24).

Bu çalışmada popülasyonu, ADÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğinde muayene edilen hastalar, hasta yakınları ve hastane personeli oluşturmuştur ve 18-50 yaş arasında 142 kişi çalışmaya alınmıştır. Çalışmadaki katılımcılar arasında fototip 1'e sahip kişi olmamakla birlikte, popülasyonun %62'si güneşe duyarlı fototipe (fototip 2 ve 3) sahiptir. Bu bulgu, anabilim dalımız tarafından Aydın'da 631 çocuk (65) ve

39 yetişkin ile yürütülen (14) farklı iki çalışmanın bulguları ile benzerdir, bu çalışmalarda sırasıyla populasyonun %84 ve %69'unun güneşe duyarlı fototipe (fototip 2 ve 3) sahip olduğu görülmüştür. Dolayısıyla biri epidemiyolojik olan toplam üç çalışmanın verileri birbirini desteklemekte ve Aydın'da yaşayan halkın yarısından biraz fazlasının güneşe duyarlı fototipe sahip olduğuna işaret etmektedir.

Popülasyonun Özellikleri

Güneş maruziyeti konusundaki veriler ile ilgili yanıtlara bakıldığında, katılımcıların yaklaşık dörtte birinin güneşte çalışması, %50'sinin bir haftadan kısa yaz tatili yapması, tatil yapanların yaklaşık yarısının iki saatten daha kısa süre güneşte kalması, çoğunun güneş yanığı geçirmemiş olması, kabaca, populasyonun yaşadığı Aydın ili ve çevresi güneşli bir coğrafya olmasına rağmen katılımcıların aşırı güneş maruziyetlerinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Güneş yanığı yaşanma oranlarının düşük olmasında, bunun en çok bekleneyeceği grup olan deri fototipi 1'e sahip kişi bulunmamasının rolü olabilir. Yine de %62'lik güneşe duyarlı grup varlığına karşın, çocukluk ve yetişkinlikte kişilerin %18-26 güneş yanığı yaşamış olması ilgi çekicidir. Bu saptamanın bir nedeni, güneşten korunma bilinci yüksek bir halkın, başarılı bir güneşten korunma davranışı sergiliyor olması olabilir. Aydın'daki halkın eğitim düzeyinin Türkiye genelindekinden yüksek olduğu bölümümüzce yürütülmüş bir çalışma verilerinin OECD bilgileri ile karşılaştırılması sonucu gösterilmiştir (65), ve eğitim düzeyi arttıkça güneşten korunma bilincinin arttığı bilinmektedir (135-137). Ancak anket çalışmalarında katılımcıların isteyerek ya da istemeyerek doğru yanıtlar vermeyebilecekleri gözönüne alınmalıdır, olumsuz bir tecrübe olan güneş yanığı geçirmeye dair öykü, gerçekte yaşananandan daha az oranda belirtilmiş olabilir. Diğer taraftan çalışmamızda nevuslarla deri rengi ilişkisinin araştırılmasına odaklanıldığından, güneş maruziyetine yönelik soruların bazıları detaylı hazırlanmamıştır. Örneğin güneşte çalışıyor musunuz sorusundaki evet, hayır yanıtları için kriter oluşturacak bir "güneş altında çalışma süresi" belirlenmemiştir. Benzer şekilde tatil sırasında güneşte kalma süresi araştırılırken, bu sürenin günün en güneşli saatleri içinde olup olmadığı belirsiz kalmıştır. Bu nedenle güneş maruziyeti ile ilgili yanıtlar çok sağlıklı olarak gerçeği yansıtmıyor olabilir. Bu olasılıklar akılda tutulmakla birlikte kısaca, Aydın'da yaşayan halkın güneşe duyarlı deri tipine sahip olmakla birlikte güneş maruziyetinden kaçındığı söylenebilir.

Melanin İndeksleri Ölçümleri

Bu çalışmada katılımcıların deri melanin indekslerinin 84-401 arasında değiştiği, ortalama Mİ 189 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda Mİ ile deri fototipi arasında anlamlı ilişki saptanmış olması, deri rengi ile fototip arasında çok kuvvetli olmayan bir ilişki olduğu bilgimizi desteklemektedir (8,9) ve Meksameter ile ölçülen Mİ'nin deri fototiplerini ayırt etmede yararlı olduğuna işaret eder. Anatomik alanların Mİ farklılığına bakıldığında, en düşük Mİ sahip vücut alanınının sırt olduğu, bunu artan Mİ sırası ile gluteus ve gövde ön yüzün izlediği saptanmıştır. En düşük Mİ'ye sahip alanın çift giysi ile korunmuş olan gluteus olacağı şeklindeki beklentimizin aksine, sırtın gluteustan daha açık deri rengine sahip olduğu görülmüştür. En yüksek Mİ'nin ise üst ekstremité alt ekstensör bölgesinde olduğu ve bunu da sırası ile üst ekstremité üst ekstensör bölge ve boyun bölgesinin izlediği görülmüştür. En yüksek melanin düzeyine sahip bölgelerin boyun, kol ekstensör kısmı gibi güneş maruziyetinin en yoğun olduğu yerler olması, kronik güneş maruziyetinin melanin üretimini ve melanosit sayısını artırdığı bilgisini destekleyen, öngörüler ile uyumlu bir bulgudur. Nedelec ve ark. tarafından Meksameter MX18 ve Cutometer kullanılarak Kanada'da; %57'si deri fototipi 2 ve 3 olan, çoğunluğunu beyaz ırktan insanların (%73), bir kısmını Asyalılar'ın (%24), çok azını Arap, Faslı, İspanyol ve Hintli'lerin oluşturduğu, 20-85 yaş arası 241 sağlıklı kişi ile yürütülen çalışmada 16 farklı anatomik bölgenin eritem, melanin, elastisite ve kalınlık değerleri incelenmiştir. Sözü edilen çalışma ile çalışmamızdaki popülasyonların fototip açısından yakın benzerlik göstermesi nedeniyle, deri melanin düzeyi verilerinin karşılaştırılabilir olduğu düşünülmüştür (46). Nedelec ve ark. yürüttüğü bu çalışmada, çalışmamızdaki alanlara ek olarak alın, yanaklar, palmar alan ve el dorsumunda da melanin düzeyi ölçülmüş, ancak gluteustan ölçüm yapılmamıştır. Ölçüm yapılan ortak alanlar gözönüne alındığında bu çalışmada da, bulgularımıza paralel olarak sırt ve gövde ön yüzün, ardından üst ekstremité üst fleksör kısmının en düşük, üst ekstremité alt ekstensör bölgenin ise en yüksek melanin düzeyine sahip olduğu görülmüştür (46). Bulguların tutarlı olması, Meksameter ile yapılan ölçümün güvenilirliğini de desteklemektedir. Saptanan değerlere bakıldığında sırt alt kısmında çalışmamızda saptanan Mİ ortalamasının (140 ± 65), Nedelec ve ark. çalışmasındaki melanin aralığı içinde kaldığı (96-154), üst kol iç bölgede (174 ± 51) ve abdomende (165 ± 76) saptadığımız Mİ'lerin ise, sözü edilen çalışmada verilen aralıkların (sırasıyla 114-147, 83-142) biraz üzerinde olduğu görülmüştür. Öte yandan 2012'de yayınlanan ve unlu mamül-pasta endüstrisinde çalışan 121

kişiyle farklı vücut bölgelerindeki derinin nem, transepidermal su kaybı, sebum, pH, ısı özelliklerinin yanısıra Meksameter MX18 ile eritem ve melanin düzeylerinin ölçüldüğü çalışmada önkol ventral yüz ortası, alın, yanaklar, kadınlarda meme bölgesi, tıraşlanmış aksilla, baş saçlı derisi, sırt C4 hizası 8 cm laterali, ayak dorsumu, bacak distal mediali, ayak medial arkı gibi alanlar değerlendirilmiş, tüm alanlarda melanin indeksleri 450-525 aralığında saptanmıştır. Bu değerler çalışmamızda ve Kanada'da yürütülen çalışma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Kleesz ve ark.nın makalesinde popülasyonun ırksal özelliklerinden ya da fototiplerinden söz edilmemiş, hastaların çok büyük kısmının erkek olduğu (111/125) belirtilmiştir. Yazarların Almanya ve Bulgaristan'dan olduğu, nerede yürütüldüğü belirtilmeyen çalışmanın verilerinin farklılığına yorum getirmek güçtür (48). Öte yandan bu çalışmada da sırt bölgesi, palmar alandan sonra ikinci en düşük melanin düzeyinin saptandığı alan olmuştur. Sırt bölgesinde saptanan görece düşük melanin düzeyi, bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Nevus Sayıları ve Bunları Etkileyen Faktörler

Bu çalışmada; yüz, gluteus, baş saçlı derisi dışında kalan alanlardaki toplam nevus sayısının 4 ile 134 arasında değiştiği, ortalama nevus sayısının 31.4 ± 55.2 olduğu görülmüştür. Augustsson ve ark.'nın (77) 30-50 yaşlarında, İsveçli popülasyonda yaptığı, çoğunluğunun güneşe duyarlı fototipe sahip katılımcıların olduğu çalışmada sadece iki mm'den büyük nevus sayısı ortalama 67 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yüz bölgesindeki nevuslar sayılmamış olmakla beraber, 2 mm'den küçük nevuslar da toplam sayıya dahil edilmiştir; bu durumda 31 nevus ile 67 nevus arasındaki farklılığın belirgin olduğu, İsveçliler'de, Aydın bölgesindeki kişilere göre daha fazla nevus olduğu söylenebilir. Colona ve ark.'nın (75) yaşları 5-79 arasında değişen İtalyan popülasyonda yaptığı çalışmada ise ortalama nevus sayısı, üçüncü dekatta 22 saptanmıştır. Bu değer yaklaşık olarak popülasyonumuzdaki nevus sayısına benzer olduğu söylenebilir (3. dekad çalışmamızda ortalama 29.6, medyan 22). Güneşe duyarlı fototipe sahip kişilerde daha çok sayıda nevus olduğu bilinmektedir (66-77). İtalya'da ve Aydın'daki halk ile yaklaşık aynı sayıda, İsveçliler'de ise Aydın'daki halktan daha fazla sayıda nevusun olması kabaca Aydın-İtalya'daki halkların benzer fototipe, İsveçlilerin ise daha güneşe duyarlı fototipe sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çocuklar ya da adolesanlarda deri renginin ve/veya deri fototipinin nevus sayısı ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalarda açık deri rengine (66-69) ve güneşe duyarlı deri

fototipine (70-72) sahip kişilerde daha fazla sayıda melanositik nevus olduğu saptanmıştır. Adolesanlarda yürütülen bir diğer çalışmada deri rengi nevus sayısı ile ilişkili bulunmazken, akut güneş yanığı yanıtı nevus sayısı ile ilişkili bulunmuştur (73). Yukarıda sözü edilen çalışmalarda deri rengi subjektif olarak belirlenirken, Harrison ve ark.'nın araştırmasında deri rengi Colormet spectrocolorimeter kullanılarak objektif olarak kolun üst iç yüzünden ve el dorsumundan ölçülmüş ve benzer şekilde açık deri rengi çok sayıda nevusla ilişkili görülmüştür (74). Ancak yetişkinlerde deri rengi ile nevus sayısı arasındaki benzer ilişkiyi ortaya koyan çalışma sayısı azdır. Çocuk ve erişkinlerin birlikte değerlendirildiği, 3931 İtalyan ile yürütülen çalışmada, açık deri rengine sahip kişilerde daha fazla kazanılmış nevus olduğu saptanmıştır (75). Çalışmamızda da benzer şekilde vücuttaki toplam nevus sayısının OMİ azaldıkça ve deri fototipi güneşe duyarlı hale geldikçe arttığı görülmüştür. Yani, bir kişide melanositler ne kadar çok melanin üretiyorsa, çoğalıp kümeler oluşturarak nevus haline gelme eğilimlerinin o kadar az olacağını düşünebiliriz. Ancak saptanan ilişkide korelasyon katsayısının düşük olması, bu ilişkinin güçlü olmadığına işaret etmektedir. Bu nedenle muhtemelen melanin üretimi, nevus sayısına etki etmekle birlikte, sayıyı belirleyici en bağımsız ve/veya temel faktör olmayabilir. Melanin miktarı ile nevus sayısının ilişkili bulunmasının nedeni, çevresel ve genetik faktörlerle ilintili olabilir. Deri renginde koyulaşmaya neden olan ömelanin üretimi, yarattığı UV hasarından, mutasyonlardan koruyucu ortam nedeniyle nevogenezi engelleyici etki gösteriyor olabilir. Melanin miktarı ile nevus sayısı arasındaki ters ilişkinin bir başka nedeni, kişinin melanin üretimini belirleyen genlerin, –çevresel etkileşimden / fotokoruyuculuktan farklı yollarla da-, nevus geliştirmeye yatkınlığını belirlemesi de olabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu hipotezi doğrudan destekleyecek bilgiye henüz sahip değiliz. Örneğin deri renginin temel belirleyicisi olan MC1R genindeki varyasyonların, nevusların dermoskopik görünümünü de etkilediği yönünde veriler olmakla birlikte (25), bu gendeki varyasyonların nevusların sayısal özelliklerini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. İkizlerde yapılan çalışmalarda nevus sayısının baskın olarak genlerle belirlendiğine, güneş maruziyetinin daha az etkiye sahip olduğuna dair güçlü kanıtların bulunması, renk-nevus sayısı ilişkisinde genetik kontrolün önemli olabileceğini düşündürmektedir (138). Çalışmamızın küçük anatomik alanlarda nevus sayılarının, lokal Mİ ve OMİ ilişkilerine dair verilerine bakacak olursak; OMİ ile korelasyon katsayılarının, LMİ ile olandan daha yüksek olduğu, LMİ ile nevus sayısı arasında ilişki saptanmayan alanlarda OMİ ile ilişki saptanmış olduğu farkedilir. Bu

durumda nevus sayısının, kendi küçük çevresindeki melanin düzeyine göre, vücudun genel melanin düzeyinden daha fazla etkilendiği söylenebilir.

Çalışmamızda farklı anatomik alanların nevus sayıları ile o alana ait Mİ ilişkisi değerlendirildiğinde, sırt, gövde ön yüz ve boyun dışında, deri rengi ile nevus sayıları arasında ilişkinin devam ettiği görülmüştür. Yani, gövde ön yüz ve sırt dışındaki alanlarda deri rengi açıldıkça, o bölgedeki nevus sayısı artmaktadır. Diğer bir deyişle çalışmamızda yalnız gövde ve boyun rengi ölçülüp, bu alanlardaki nevuslar sayılsaydı, renk ile nevus sayısı arasında ilişki olmadığı görülecekti. Vücuttaki nevus sayısı ile genel deri rengi arasındaki ilişkinin güçlü olmadığı düşünüldüğünde, bu ilişkinin lokal olarak bazı anatomik bölgelerde kaybolabilmesi çok şaşırtıcı değildir. Muhtemelen gövde-boyun ile ekstremiteleri birbirinden farklı kılan çeşitli faktörler, renk ilişkisinin bazı alanlarda görülüp bazı alanlarda görülmemesine neden olmaktadır. Melanin düzeyi açısından bakılacak olursa, gövde, Mİ'nin en düşük olduğu bölgedir. Buradan yola çıkarak yüksek melanin düzeyinin, nevus sayısını azaltıcı etkisinin ancak “eşik bir melanin değerinden sonra” başlayacağı düşünülebilir. Ancak boyun gibi yüksek melanin değerine sahip bir alanda da deri rengi-nevus sayısı ilişkisinin olmaması bu savın geçerliliğini azaltmaktadır. Ekstremitelerin görece güneş gören alanlar, gövdenin de az güneş gören alan olması, bu alanları ayırt eden özelliklerdendir. Çalışmamızda “güneş gören alanlarda yüksek Mİ, nevus sayısını azaltmakta” iken, güneş görmeyen alanlarda böyle bir koruyuculuğun ortadan kalktığı düşünülebilir, yani melaninin nevustan koruyucu etkisi ancak güneş maruziyeti belirginken anlamlı olabilir. Burada da yine boyun bölgesi, güneş gören ve rengin nevus sayısını etkilemediği bir bölge olarak bu öngörüğü zayıflatmaktadır. Tıpkı kadınlarda, yüksek testosteronun terminal kıl köklerine vücutta artış, baş saçlı derisinde azalma şeklinde, farklı yönde etki etmesinde olduğu gibi, melanin farklı vücut alanlarında farklı şekilde metabolize ediliyor ya da işlev görüyor olabilir. Daha spekülatif başka bir açıklama, henüz melanine ya da nevuslara doğrudan/dolaylı etkilerini bilemediğimiz, gövde ve boyun alanı ile ekstremiteleri birbirinden ayıran nöral, vasküler beslenme özelliklerinin, bölgelerin nem, pH, sebum salgısı, ısısı gibi fiziksel-kimyasal özelliklerinin, melanin-nevogenez ilişkisini etkiliyor olmasıdır. Ancak söz konusu büyük nevuslar olduğunda, gövde ön yüz ve sırtta da melanin miktarının nevus sayısını etkilediği görülmüştür.

Nevus sayılarının vücuttaki dağılımına bakıldığında, en fazla nevusun kolların üst ekstensör bölgesinde, ardından sırtta, gövde ön yüzde ve kolların alt ekstensör bölgesinde

izlendiği görülmüştür. Birim yüzeye düşen nevus sayısına bakıldığında, nevusların en yoğun olarak boyunda, ardından azalan sıra ile üst ekstremité üst ekstensör, üst ekstremité alt ekstensör bölgede bulunduğu izlenmiştir. Bunu birbiri ile eşit nevus yoğunlukları gösteren, üst ekstremitenin üst ve alt fleksörü ile sırt izlemektedir. Nevusların en yoğun bulunduğu alanların aynı zamanda Mİ'nin en yüksek saptandığı ve güneş maruziyetinin fazla olduğu anatomik alanlar olması dikkati çekmektedir. Bu bulgu, literatür ile uyumlu olup (73,79,94,139-141) kişideki "yüksek melanin-az nevus" ilişkisi ile tezat oluşturuyor gibi görülebilir, bu durum güneşin etkisi ile artan melanin düzeyinin, yine güneşin nevojenik etkisini azaltmada yetersiz kalması ile açıklanabilir. Literatüre bakıldığında, nevus yoğunluğunun MacLennan ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada da en fazla olarak, çalışmamızdaki ile benzer şekilde kolların ekstensörü ile boyun bölgesinde olduğu görülmüştür (98). Gallus ve ark. da (17), güneş gören vücut alanlarında, görmeyen alanlara göre daha fazla nevus bulunduğunu saptamışlardır. Alan büyüklüğü gözönünde bulundurulmadan nevus sayıları MacLennan ve ark. çalışmasında en yüksek olarak gövde, kolların üst, bacakların üst ve kolların alt kısımlarında saptanmış olup gövde ve kol üst kısmında çok nevus görülmesi, bulgularımızla uyumludur (98). Benzer şekilde Uslu ve ark. da en fazla nevusu gövdede, ardından üst ekstremitéde saptamışlardır (65).

Çalışmamızda dört mm'den büyük nevusların en çok sırt, gövde ön yüz, ardından üst ekstremité üst ekstensörü ve boyunda olduğu görülmüştür. Büyük melanositik nevus sayısı bir başka çalışmada da yaklaşık benzer şekilde en çok gövdede, üst ekstremitéde görülmüştür (98). Çalışmamızda saptanmış olan vücuttaki toplam dört mm'den büyük nevus sayısının ortalama melanin düzeyi ile ters ilişki içinde olduğu bulgusu, diğer bir deyişle melanin düzeyi azaldıkça büyük nevus sayısının artması, Amerika'da, 15-55 yaş arası ikizlerde yürütülen, 33.350 kişinin anket yanıtlarının değerlendirildiği araştırma sonuçlarıyla uyumludur (76). Sözkonusu çalışmada açık deri rengine ve güneşe duyarlı fototipe sahip olmak 3 ya da daha fazla "büyük" nevus sahibi olmak ile ilişkili saptanmıştır. Öte yandan Cockburn ve ark.'nın yürüttüğü bu çalışmada yaş, cinsiyet ve saç rengi etkileri ortadan kaldırıldığında deri rengi ile büyük nevus ilişkisinin ortadan kalktığı bulunmuştur (76).

Her büyüklükten nevus sayısının ve büyük nevus oranının olduğu gibi, gövdedeki atipik nevus oranının da deri melanin indeksi ile ters ilişkide olduğu, bu çalışmanın bir başka bulgusudur. Yani melanin düzeyinin azalması nevusların çoğalmasına, büyümesine ve atipikleşmesine eşlik etmektedir. Bu bulguya paralel olarak 30-50 yaş arası 379 İsveç'li

yetişkin ile yürütülen çalışmada, güneşe duyarlı deri tipine sahip olanlarda daha fazla displastik nevusun bulunduğu görülmüştür (77).

Çalışmamızda katılımcıların çocukluk ve erişkin dönemde geçirdiği güneş yanığı sayıları, güneşte çalışıp çalışmadıkları, güneşte çalışanların çalışma sırasında güneşe maruz kalma saatleri, yaz tatili süresi ve yaz tatilinde güneşte kalma saatleri ile toplam nevus sayısı arasında bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızın aksine güneş maruziyetinin, güneş yanıklarının nevus sayılarını artırdığına dair çok sayıda çalışma vardır. Bu noktada, özellikle çocukluk çağında, hayatın ilk 2 dekadında güneş maruziyeti ile nevus gelişiminin arttığı daha çok dikkati çekmektedir. Örneğin Avustralya'da kıtanın kuzeyine doğru, artan güneş yoğunluğu ile nevus yoğunluğunda artış saptanmış, UV bloke eden güneş koruyucu ürün kullanımının çocuklarda nevus sayısını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle küçük yaşlarda güneş yanıkları, güneşli ülkelerde tatil yapma, plajda, gün ortasında güneş maruziyeti, güneşte kalınan gün sayısı ve neonatal fototerapi yüksek nevus sayısı ile ilişkilendirilmiştir (29,66,67,78-94). Bunların yanı sıra giysilerin (93-95) ve güneşten koruyucu ürün kullanımının (96,97) çocuklarda nevus sayısını azalttığını bildiren yayınlar ve ekvatora yakın bölgelerde yine çocuklarda nevus sayısının fazla (84,98) olması güneşin bu yaş döneminde nevojenik etkisini destekleyen verilerdir. Dört yaşından sonra yaşanan güneş yanıklarının ve > 2 yaş güneşte çıplak kalmanın (27), nevus sayısını etkilememesi, güneşin nevojenik etkisine küçük yaşlarda daha duyarlı olduğu fikrini destekler. Öte yandan yine çocukluk döneminde plajda açık havada güneşlenme sıklığının, plajda geçirilen tatil sürelerinin (79), güneşe maruziyet süresinin (85), güneş yanıkları sayısının (99) nevus sayısını etkilemediğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Güneşten koruyucu ürün kullanımının nevus sayısını değiştirmedikçe (93) ya da artırdığını (84,95) bildiren yayınlar teorik olarak güneşin nevojenik etkisi olduğu fikrini zayıflatmaktadır. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, yine çocukluk dönemine atıf yapılarak, 12 yaşına kadarki dönemde yaşanan güneş yanıklarının ve toplam güneş maruziyetinin fazla nevus sayısına neden olduğu saptanmıştır (142). Bir başka çalışmada yetişkinlik dönemindeki nevus sayısının, dönem belirtilmeksizin güneş yanığı öyküsünden ve 3 haftadan fazla güneşli tatil yapmaktan etkilendiği belirtilmiştir (78). Çalışmamızda güneş maruziyetinin nevus sayısını etkilememesi, az sayıdaki literatür bulgusu ile uyumludur (79,85,99). Çalışmamızda güneş altında çalışma, güneşli tatil süreleri vb. maruziyetler yetişkinlik dönemi için sorgulanmıştır. Çocukluk dönemine dair tek soru, çocukluk döneminde geçirilmiş olan güneş yanıklarıdır.

Çocuklukta güneş yanığı geçiren katılımcı sayısının az olması, geçirenlerin büyük çoğunluğunun da 3 ya da daha az sayıda güneş yanığı geçirmiş olması, güneş yanıklarının nevus sayısına etkisinin gözlenmesini engellemiş olabilir. Ayrıca hastaların anketteki güneş maruziyeti ile ilgili sorulara yanıt vermekte zorlandığı gözlemlenmiştir ve hatırlamakta güçlük çektiklerinden verdikleri yanıtlar sağlıklı olmayabilir. Tartışmanın başlarında da belirtildiği üzere, güneş maruziyetine yönelik soruların yeterince ayrıntılı hazırlanmamış olması da olası ilişkinin izlenememesine neden olmuş olabilir. Kliniğimizce Aydın'da ilkokul çağı çocuklarında yürütülen çalışmada da benzer şekilde ilkokul dönemindeki güneş yanıkları ve toplam güneşe maruziyet sürelerinin nevus sayısını etkilemediği saptanmıştır (65). Dolayısıyla Aydın bölgesindeki insanlarda ırksal özellikten dolayı güneş maruziyeti nevus sayılarını etkilemiyor da olabilir. Ya da yine sözü edilen çalışmada ilkokuldan daha önceki dönemde yaşanan güneş maruziyetleri sorgulanmamış olduğundan çocuklarda nevuslarla güneş ilişkisi saptanmamış olabilir.

Nevus Dermoskopisi ve Bunları Etkileyen Faktörler

Çalışmamızda 142 kişinin gövde ön yüz ve sırtındaki toplam 1353 nevusun dermoskopik incelemesi sonucunda, hem gövde ön yüzde hem de sırtta en sık retiküler nevusların bulunduğu saptanmıştır. Sırtta retiküler nevusların oranı, onu ikinci olarak takip eden homojen nevusların yaklaşık 2 katı kadardır. Sırtta retiküler patern oranı diğer paternlerin tümünden, gövde önyüzdeyse yalnız RH ve RGH kombine paternlerinden anlamlı farklılık yaratacak kadar fazla olduğu görülmüştür. Retiküler nevusların sırt bölgesinde diğer alanlara göre daha fazla görülmesi, çocuklarda yürütülen bir çalışmada da benzer şekilde saptanmıştır. (23) Retiküler nevusların yetişkinlerde en sık görülen patern olduğu, birkaç çalışmada daha gösterilmiştir, globüler nevuslarsa çocukluk döneminin baskın paternidir (20,21-23). Saptadığımız retiküler patern oranı yüksekliği, bu yaş döneminde beklenen dermoskopik bir bulgudur (143). Çalışmamızda gövde ön yüzde retiküler nevusları sırayla globüler nevusların, ardından retiküler-globüler kombine nevusların; sırtta ise homojen nevusların ve globüler nevusların takip ettiği görülmüştür.

Gövde ön yüz ve sırttaki nevusların dermoskopik incelemesinde pigmentasyon dağılımına bakıldığında, hem gövde ön yüz hem de sırtta en sık uniform nevuslar gözlenmiştir. Bunu gövde ön yüzde azalan sıra ile multifokal pigmente, santral hiperpigmente nevuslar; sırtta ise santral hiperpigmente nevuslar, ardından multifokal pigmente nevuslar izlenmektedir. Uniform pigmentasyon veya santral hiperpigmentasyon,

benign nevusların önde gelen özelliğidir, dolayısıyla sık gözlenmeleri beklenir (144-146). Öte yandan multifokal pigmentasyon, dama tahtası benzeri, lezyonun tümünde eşit büyüklükte ve eşit tonda pigment farklılıkları içerdiğinde, benign bir nevusta gözlenebilir. Ancak durum nadiren bu şekildedir, multifokal pigmentasyon sıklıkla lezyonda asimetri yaratır, bu nedenle atipiye ya da maligniteye işaret eden bir bulgu olarak yorumlanabilir. Bunu destekler şekilde ekzentrik hiperpigmentasyon ve multifokal pigmentasyon melanomla daha ilişkili bulunan pigmentasyon özellikleridir (143). Bu açıdan çalışmamızda ikinci sıklıkta saptanmış olması dikkat çekicidir. Ancak yakın zamanlarda ekzentrik hiperpigmentasyon ve multifokal pigmentasyonun olduğu melanomlar ve nevusların karşılaştırıldığı bir çalışmada ekzentrik hiperpigmentasyon ve multifokal pigmentasyonun olduğu tüm melanomların %92'sinde melanoma spesifik ek dermoskopik özelliklerin olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu pigmentasyon tipleri tekbaşlarına olduklarında maligniteye işaret etmezler. Nitekim bunu destekler şekilde, literatürde çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak, deri tipi 2 ve 3 olan kişilerde multifokal pigmente nevusların sık görüldüğü izlenmiştir (143). Bu durumda, “atipi”ye işaret eden, ancak melanom tanısı için tek başına anlamlı olmayan bu bulgunun nadir de görülmeyeceği öğrenilmiştir. Dermoskopiye ilişkin çeşitli makalelerde de vurgulandığı üzere, sıradan, sık görülen melanositik nevusların dermoskopisine ilişkin çalışmaların bir yararı da, “normal” ya da “benign” melanositik lezyonların çeşitli formlarının farkına varılması, dolayısıyla bu lezyonların “malign” lezyonlardan ayırt edilemesinin kolaylaşmasıdır. Çalışmamızda multifokal pigmente nevusların sık saptanmış olmasının nedenlerinden birisi, globuler nevus tiplerinden olan Unna nevusların nispeten sık görülmesi olabilir. Papillomatöz yüzeyle bu nevusların bazı papillalarının pigmente, bazılarının ise deri renginde olması olağan özellikleridir ve çalışmada böyle nevuslar multifokal pigmente olarak değerlendirilmiştir. Böylelikle benign seyirli oldukları bilinen Unna nevuslar, multifokal pigmente nevuslar arasına katılmıştır. Multifokal pigmente nevuslara ilişkin bulgular yorumlanırken, bizce farkında olunması gereken bir durum da pigmentasyon dağılımının belirlenmesinin, patern belirlenmesine göre daha subjektif olabilen bir parametre olmasıdır. Nevusların dermoskopisinde paternlere karar verilmesini sağlayan kriterler bulunurken (retiküler patern için üçten fazla ağ yapısının olması, homojen patern için lezyonun en az ¼'ünü kaplaması vb) (106,107), pigmentasyon tipinin belirlenmesinde pigmentasyon dağılımında farklılık yaratacak açıklık-koyuluk derecesi, farklı pigmentasyon alanının lezyonun ne kadarını kaplaması gerektiği vb

kıstasların bulunmaması böyle bir subjektiviteye neden olabilir. Bunun bir yansıması olarak bizi lezyonların dermoskopik değerlendirmesi sırasında en çok zorlayan konu pigment dağılımına karar vermek olmuştur. Bu çalışmada küçük pigmentasyon farklılıklarını daha çok dikkate almış olabiliriz, bu durum da multifokal pigmente nevusların sık saptanması sonucuna katkıda bulunmuş olabilir. Bu çalışmada ekzentrik hiper- ve hipopigmentasyon ile santral hipopigmentasyon en az görülen pigmentasyon özellikleridir. Bir çalışmada santral hipopigmente nevusların deri tipi 1'e eşlik ettiği görülmüştür (143). Çalışmamızda bu fototipe sahip kişi olmaması nedeniyle bu pigmentasyon tipinde nevuslar az görülmüş olabilir.

Bu çalışmada, deride melanin düzeyinin, bir diğer deyişle deri renginin nevusların sayısında olduğu gibi, dermoskopik görüntüleri üzerinde de etkisi olduğuna dair bulgular saptanmıştır. OMİ ve sırtın LMİ azaldıkça, sırtta üçlü retiküler-globuler-homojen kombine patern sergileyen nevus oranının arttığı görülmüştür. Nevusların melanomdan ayırt edilmesini amaçlayan, yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip çeşitli dermoskopik algoritmalar esasen “çok renk”, “çok yapı”, “daha çok şüphe” ilkesini izler. Bu durum gözönüne alındığında, üçlü kombine patern ile deri rengi arasındaki bu ilişki, açık deri renginin daha şüpheli melanositik proliferasyonlara eşlik ettiği şeklinde yorumlanabilir (55,122,143). Ayrıca açık deri rengine sahip kişilerde melanom ve atipik nevusların daha fazla görülmesi, saptadığımız açık renk-çoklu paternde nevus birlikteliği ile örtüşen bilgilerdir. Öte yandan bu çalışmada sırt bölgesinde nevusların pigment dağılımı ile LMİ ve OMİ arasında ilişki görülmemiştir.

Gövde ön yüzdeyse, LMİ arttıkça uniform pigmentasyon gösteren nevus oranının ve retiküler paterndeki nevus oranının arttığı görülmüştür, retiküler paterndeki nevus oranı LMİ'de olduğu gibi, OMİ arttıkça da artmıştır. Çocuklar ve yetişkinlerde yürütülen üç çalışmada da deri rengi koyulaştıkça ve çocuklarda deri fototip numarası arttıkça retiküler nevusların arttığı gözlemlenmiştir (16, 135,147). Öte yandan retiküler-homojen patern ile yalnızca LMİ arasında zayıf, ters bir ilişki görülmüştür. Deri tipi 5 ve 6 olan bireylerin seçilmesi ile yapılan prospektif bir çalışmada; deri tipi 5 olanlarda retiküler patern baskın bulunurken, deri tipi 6 olanlarda yapısız alan paterni baskın olarak bulunmuştur (24), retiküler paternin melanin arttıkça artması, deri tipi 5'ten fazla olan kişilerde geçerliliğini kaybediyor olabilir. Zalaudek ve arkadaşlarının 680 kişiyi dahil ettiği çalışmada; retiküler patern, açık kahverengi renk ve santral hipopigmentasyon ile deri tipi 1, santral

hiperpigmentasyon ve koyu kahverengi renk ile deri tipi 4, ve yamalı pigmentasyon ile deri tipi 2,3 arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (16). Bu çalışmada retiküler paternin deri tipi 1 ile ilişkili olması, bulgularımızla çelişmektedir. Ancak Zalaudek ve ark.nın çalışmasında nevusların tümü değil, her kişi için bir tipik imza nevus seçilerek farklı deri tipine sahip kişiler arası karşılaştırma yapılmıştır. İmza nevusun kişinin nevuslarının %30-40'ında tekrarlayan nevus tipi olduğu düşünülürse, tek başına baskınlığı olmayan ancak %60-70 gibi büyük oranda var olan diğer nevus tiplerinin sözkonusu çalışmada değerlendirmeye alınmamış olduğu göze çarpar. Bu değerlendirme bu nedenle hesaplamalarda farklılık yaratabilir.

Çalışmamızda nevusların yalnız patern özellikleri ve yalnız pigmentasyon özelliklerinin deri melanin düzeyi ile ilişkisinin yanı sıra, nevusların patern ve pigment karakteristikleri birlikte değerlendirilerek de deri melanin düzeyi ilişkisine bakılmıştır. Gövde ön yüzde ya da sırtta tekli retiküler ya da globuler paterne sahip ve uniform pigmente ya da santral hipopigmente nevus oranının LMİ ve /veya OMİ arttıkça arttığı, öte yandan ikili ya da üçlü kombine patern ve ekzentrik hipopigmente ya da multifokal pigmente nevus oranının ise LMİ ve/ veya OMİ arttıkça azaldığı görülmüştür. Ters yöndeki bu ilişkiler kabaca sıradan, sık görülen, benign özellikteki nevus oranının deri rengi arttıkça arttığı, şüpheli melanositik proliferasyona işaret eden dermoskopik özellikteki nevus oranının ise deri rengi arttıkça azaldığını gösteriyor şeklinde yorumlanabilir. Bu durumda yüksek melanin düzeyinin atipik melanositik proliferasyon oluşumundan koruyucu etki gösterdiği sonucuna varılabilir. Bulguların bu şekilde yorumlanması, deri rengi koyulaştıkça melanom insidansının azaldığı bilgisiyle de örtüşmektedir (4,5,130). Bunun yanı sıra deri fototipi ile tekli retiküler ve ikili retiküler homojen paterndeki nevus oranı arasında pozitif ilişki varken, üçlü retiküler-globuler-homojen paterne sahip nevus oranı arasında negatif ilişki olması, Mİ ile nevus paterni ilişkisine benzerlik göstermektedir.

Özetle her büyüklükteki nevusların sayıları, büyük nevusların sayıları ve toplam nevus sayısına oranları, atipik nevusların sayıları ve toplam nevus sayısına oranları melanin azaldıkça artmaktadır. Ancak melanin düzeyi ile nevus sayısı arasındaki ilişki, her anatomik alanda benzer düzeyde var olmayabilir. Melaninin azalması ayrıca tekli paterne ve uniform pigmentasyona sahip nevusların oranını azaltmakta, çoklu patern ve multifokal ya da ekzentrik pigmentasyon gösteren, daha “atipik” nevus oranının artmasına neden olmaktadır.

Dolayısıyla deride melanin miktarı ile dermoskopik görünüm arasındaki ilişkinin, benign özellikler-malign özellikler ekseninde değişiklikler yarattığı düşünülebilir.



VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Melanin düzeyi ile çeşitli vücut alanlarında nevusların sayısal ve büyüklük özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılmasını ve ayrıca gövde melanin düzeyi ile nevus dermoskopik özellikleri arasındaki ilişkinin de araştırılmasını amaçlayan çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Katılımcıların melanin indeksi ile deri fototipi ilişkili saptanmıştır. Vücudun boyun ve üst ekstremitte ekstensör bölgelerinin en yüksek, gövdenin ise en düşük melanin indeksine sahip olduğu görülmüştür.

Nevusların sayıca en fazla üst ekstremitte ekstensörü ve sırtta bulunduğu görülmüştür. Birim alana düşen nevus sayısı ise en fazla boyun ve üst ekstremitenin ekstensör bölgesindedir. Nevusların en yoğun olduğu bölgelerin yüksek melanin düzeyine sahip olduğu izlenmiştir. Büyük nevuslar ise en çok gövdede yerleşmiştir.

Dermoskopik incelemede sırtta ve gövde ön yüzde en sık görülen paternin retiküler patern, en sık görülen pigmentasyon özelliğinin uniform pigmentasyon olduğu saptanmıştır. Gövde ön yüzde ikinci ve üçüncü sıklıkta görülen paternler sırasıyla globuler ve retiküler-globuler, sırtta ise homojen ve globuler paternler olmuştur. Uniform pigmente nevusları gövde ön yüzde sırasıyla multifokal pigmente ve santral hiperpigmente nevuslar, sırtta ise sırasıyla santral hiperpigmente, ardından multifokal pigmente nevuslar izlemiştir.

Katılımcıların melanin indeksi azaldıkça vücutlarındaki toplam nevus sayısının, büyük nevus oranının ve gövdede klinik atipik nevus oranının arttığı görülmüştür. Daha küçük anatomik alanların lokal deri rengi ile lokal nevus sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında, gövde dışındaki bölgelerde, bölgenin melanin indeksi azaldıkça, o bölgedeki nevus sayısının artmaya devam ettiği görülmüştür. Öte yandan anatomik alanlar birbiriyle karşılaştırıldığında, en yoğun nevusun yüksek melanin indeksine sahip olan vücut bölgelerinde olduğu saptanmıştır.

Melanin indeksi nevusların sayı ve büyüklüklerinin yanı sıra, dermoskopik özelliklerinde de farklılıklara neden olmaktadır. Melanin indeksi azaldıkça ikili ya da üçlü kombine paterne, multifokal ya da ekzentrik pigment farklılığına sahip nevus oranlarının arttığı, diğer taraftan tekli patern ve uniform pigmentasyona sahip nevus oranlarının azaldığı görülmüştür. Melanin indeksi-nevus dermoskopisi ilişkisine paralel olarak, deri fototip değeri küçüldükçe retiküler ve retiküler-homojen paterndeki nevusların azaldığı, üçlü kombine paterne sahip nevusların ise arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda düşük melanin indeksinin her biri aynı zamanda melanom için risk faktörü olan kişideki toplam nevus sayısını, atipik nevus oranını arttırdığı, nevusların daha büyük olmasına neden olduğu görülmüş, yanısıra dermoskopik incelemede de patern fazlalığı ve pigmentasyon çeşitliliğine neden olduğu görülmüştür. Dermoskopik bulgular melanositik proliferasyonlarda melanin azlığının atipiyi artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamız objektif olarak ölçülen melanin düzeyi ile nevusların pek çok özelliği arasındaki ilişkileri ortaya koymuştur. Bu ilişkilerin her anatomik alanda aynı şekilde olmaması, genel vücutta deri rengi açıldıkça nevus sayısı artarken, vücudun daha koyu alanlarında açık alanlarına göre daha yoğun nevusun bulunması, melanin düzeyi-nevus arasındaki ilişkinin kompleks olduğunu ve güneş maruziyeti başta olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Nevusların oluşumunun, sayı, büyüklük ve biçimce melaninden etkilenmesinin nasıl olduğu, bu etkileşimin genetik ve çevresel nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle melanositlerin melanin üretimini etkileyen genlerin, nevogenezde de rol oynayıp oynamadığının araştırılması, güneş maruziyetinin melanositleri moleküler düzeyde ne şekilde etkilediğine dair araştırmaların artması, izlenen ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Çalışmamız bir kez daha açık deri rengine sahip kişilerde daha çok, daha büyük ve daha atipik nevusların görüldüğüne işaret ederek, bu kişilerin melanom gelişimi açısından risk altında olduklarını göstermiştir. Bu nedenle özellikle açık tenli kişilere güneşten iyi korunmaları öğütlenmeli ve bu kişiler nevusları açısından daha dikkatli izleme alınmalıdır.

VII. KAYNAKLAR

1. Grinchnik J, Rhode AR, Sober AJ. Benign neoplasies and hyperplasias of melanocytes. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1099 - 1121.
2. Yalçın B. Melanosit Biyolojisi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015; 8: 1-6.
3. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. a comprehensive review of epidemiological data. Pigment Cell Res 2003; 16: 297-306.
4. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds). Braun Falco's Dermatology, 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009: 1416-1432.
5. Paek SC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 1134-1158.
6. Tronnier M. Melanotic spots and melanocytic nevi. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds). Braun Falco's Dermatology, 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009: 1397-1415.
7. He SY, McCulloch CE, Boscardin WJ, Chren MM, Lios E, Arron ST. Self-reported pigmentary phenotypes and race are significant but incomplete predictors of Fitzpatrick skin phototype in an ethnically diverse population. J Am Acad Dermatol 2014; 71: 731-7.

8. Lehmann P. Photodermatoses. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. (eds). Braun Falco's Dermatology, 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009: 573-597.
9. Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatol Clin* 2009; 27: 529-33.
10. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 297-306.
11. Buendía-Eisman A, Paláu-Lázaro MC, Arias-Santiago S, Cabrera-León A, Serrano-Ortega S. Prevalance of melanocytic nevi in 8- to 10 -year-old children in in Southern Spain and analysis of associated factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1558-64.
12. Rubegni P, Cevenini G, Stanghellini E, Andreassi M, Sbrano P, Fabiani P, Andreassi L. A new device for objective assessment of skin type in Caucasians by violet light reflectance. *Int J Cosmet Sci* 2002; 24: 187-93.
13. Eilers S, Bach DQ, Gaber R, Blatt H, Guevara Y, Nitsche K, Kundu RV, Robinson JK. Accuracy of self-report in assessing Fitzpatrick skin phototypes I through VI. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1289-94.
14. Şavk E, Karaman G, Şendur N, Başar H. Dar Bant UVB İle Saptanan Minimal Eritem Dozu İle Deri Fototipi İlişkisinin Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2001; 11: 88-93.
15. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cagnetta A.B (eds). *Color Atlas of Dermatoscopy*, 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 2002: 3-5.
16. Zalaudek I, Argenziano G, Mordente I, Moscarella E, Corona R, Sera F, Blum A, Cabo H, Di Stefani A, Hofmann-Wellenhof R, Johr R, Langford D, Malvehy J, Kolm I, Sgambato A, Puig S, Soyer HP, Kerl H. Nevus type in dermoscopy is related to skin type in white persons. *Arch Dermatol* 2007; 143: 351-6.
17. Gallus S, Naldi L, Carli P, La Vecchia C. Nevus count on specific anatomic sites as a predictor of total body count: a survey of 3,406 children from Italy. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 472-8.

18. Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann-Wellenhof. The Dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1159-64.
19. Seidenari S, Pellacani G, Martella A, Giusti F, Argenziano G, Buccini P, Carli P, Catricalà C, De Giorgi V, Ferrari A, Ingordo V, Manganoni AM, Peris K, Piccolo D, Pizzichetta MA. Instrument, age and site dependent variations of dermoscopic patterns of congenital melanocytic naevi: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 56-61.
20. Patrino C, Scalvenzi M, Megna M, Russo I, Gaudiello F, Balato N. Melanocytic nevi in children of southern Italy : dermoscopic, constitutional and environmental factors. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 38-42.
21. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, Wolf IH, Fink-Puches R, Kerl H, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2006; 154: 299-304.
22. Changchien L, Dusza SW, Agero AL, Korzenko AJ, Braun RP, Sachs D, Usman MH, Halpern AC, Marghoob AA. Age- and site-specific variation in the dermoscopic patterns of congenital melanocytic nevi: an aid to accurate classification and assessment of melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1007-14.
23. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, Malvehy J, Puig S, Pellacani G, Thomas L, Catricalà C, Argenziano G. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 663-70.
24. Lallas A, Reggiani C, Argenziano G, Kyrgidis A, Bakos R, Masiero NC, Scheibe AB, Cabo H, Ozdemir F, Sortino-Rachou AM, Turk BG, Moscarella E, Longo C, Zalaudek I. Dermoscopic nevus patterns in skin of colour: a prospective, cross

- sectional, morphological study in individuals with skin type V and VI. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1469-74.
25. Bassoli S, Maurichi A, Rodolfo M, Casari A, Frigero S, Pupelli G, Farnetani F, Pelosi G, Santinami M, Pellacani G. CDKN2A and MC1R variants influence dermoscopic and confocal features of benign melanocytic lesions in multiple melanoma patients. *Exp Dermatol* 2013; 22: 411-416.
 26. Tronnier M. Melanotic spots and melanocytic nevi. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds). *Braun Falco's Dermatology*, 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009: 1403-1413.
 27. Bologna JL, Orlow SJ. Melanocytic biology. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R, (eds.). *Dermatology*, 3rd ed. Spain: Elsevier, 2012: 1011-1022.
 28. Park HY, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Benign neoplasies and hyperplasias of melanocytes. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 594-608.
 29. Rabinovits H, Barnhill R. Benign Melanocytic Neoplasms. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R (eds.). *Dermatology*, 3rd ed. Spain: Elsevier, 2012: 1851-1883.
 30. James WD, Berger TG, Elstan DM. *Andrews' deri hastalıkları klinik dermatoloji*, 10.baskı. Çeviri ed: Aydemir EH. İstanbul; İstanbul Tıp Kitabevi, 2008: 633-702.
 31. Newton Bishop JA. Lentigos, melanocytic naevi and melanoma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Inc, 2010: 54.1-54.57.
 32. Abdel-Malek ZA, Knittel J, Kadekaro AL, Swope VB, Starner R. The melanocortin 1 receptor and the UV response of human melanocytes-A shift in paradigm. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 501-508
 33. Zalaudek I, Meiklejohn W, Argenziano G, Thurber AE, Sturm RA. "White" nevi and "red" melanomas: association with the RHC phenotype of the MC1R gene. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1305-1307.

34. Bassoli S, Maurichi A, Rodolfo M, Casari A, Frigerio S, Pupelli G, Farnetani F, Pelosi G, Santinami M, Pellacani G. CDKN2A and MC1R variants influence dermoscopic and confocal features of benign melanocytic lesions in multiple melanoma patients. *Exp Dermatol* 2013; 22 :411-416.
35. Anstey AV. Disorders of skin colour. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Inc, 2010: 58.1-58.59.
36. Matts PJ, Dykes PJ, Marks R. The distribution of melanin in skin determined in vivo. *Br J Dermatol* 2007; 156: 620-628.
37. Alaluf S, Heath A, Carter N, Atkins D, Mahalingam H, Barrett K, Kolb R, Smit N. Variation in melanin content and composition in type V and VI photoexposed and photoprotected human skin: the dominant role of DHI. *Pigment Cell Res* 2001; 14: 337-347.
38. Baquié M, Kasraee B. Discrimination between cutaneous pigmentation and erythema: Comparison of the skin colorimeters Dermacatch and Mexameter. *Skin Res Technol* 2014; 20: 218-227.
39. Piérard GE. EEMCO guidance for the assesment of skin colour. *J Eur Acad Derm Venereol* 1998; 10: 1-11.
40. Harumi O, Goh CL. The Effect of Melasma on the Quality of Life in a Sample of Women Living in Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9: 21-4.
41. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing Melasma Severity Index: A New, More Practical, Office-based Scoring System for Assessing the Severity of Melasma. *Indian J Dermatol* 2016; 61: 39-44.
42. Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *J Dermatolog Treat* 2015; 4: 1-5.
43. Mendoza CG, Singzon IA, Handog EB. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and safety of 3% Rumex occidentalis cream

- versus 4% hydroquinone cream in the treatment of melasma among Filipinos. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1412-6.
44. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 173: 209-17.
 45. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14: 150-4.
 46. Nedelec B, Forget NJ, Hurtubise T, Cimino S, de Muszka F, Legault A, Liu WL, de Oliveira A, Calva V, Correa JA. Skin characteristics: normative data for elasticity, erythema, melanin, and thickness at 16 different anatomical locations. *Skin Res Technol* 2016; 22: 263-75.
 47. Tamai Y, Tsuji M, Wada K, Nakamura K, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K, Nagata C. Association of cigarette smoking with skin colour in Japanese women. *Tob Control* 2014; 23: 253-6.
 48. Kleesz P, Darlenski R, Fluhr JW. Full-body skin mapping for six biophysical parameters: baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 25-33.
 49. van der Wal M, Bloemen M, Verhaegen P, Tuinebreijer W, de Vet H, van Zuijlen P, Middelkoop E. Objective color measurements: clinimetric performance of three devices on normal skin and scar tissue. *J Burn Care Res* 2013; 34: 187-94.
 50. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, Armour A, LaSalle L. Quantitative measurement of hypertrophic scar: intrarater reliability, sensitivity, and specificity. *J Burn Care Res* 2008; 29: 489-500.
 51. Matias AR, Ferreira M, Costa P, Neto P. Skin colour, skin redness and melanin biometric measurements: comparison study between Antera(®) 3D, Mexameter(®) and Colorimeter(®). *Skin Res Technol* 2015; 21: 346-62.

52. Park ES¹, Na JI, Kim SO, Huh CH, Youn SW, Park KC. Application of a pigment measuring device--Mexameter--for the differential diagnosis of vitiligo and nevus depigmentosus. *Skin Res Technol* 2006; 12: 298-302.
53. Saager RB, Balu M, Crosignani V, Sharif A, Durkin AJ, Kelly KM, Tromberg BJ. In vivo measurements of cutaneous melanin across spatial scales: using multiphoton microscopy and spatial domain spectroscopy. *J Biomed Optics* 2015;20:066005-1-10
54. Kongshoj B, Thorleifsson A, Wulf HC. Pheomelanin and eumelanin in human skin determined by high-performance liquid chromatography and its relation to in vivo reflectance measurements. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 141-147.
55. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P (eds). Çev: Akay BN, Erdem C. *Dermatoskopi. Patern analizini temel alan algoritmik bir yöntem*, 1.bsk. Gdansk: Via Medica, 2015: 17-57.
56. McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the skin with clinical correlations*, 3rd ed. China: Elsevier Mosby, 2005: 1250-1259.
57. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH, Thomas L. Dermoscopic examination. In Soyer HP, Argenziano G, Hoffman – Wellenhof R, Jhr R (eds). *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the skin*. Heidenberg: Springer Verlag, 2007: 7- 22.
58. Worret WI, Burgdorf WH. Which direction do nevus cells move ? Abtropfung reexamined. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 135-9.
59. Ernfors P. Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1397-407.
60. Tokuda Y, Saida T, Murata H, Murase S, Oohara K. Histogenesis of congenital and acquired melanocytic nevi based on histological study of lesion size and thickness. *J Dermatol* 2010; 37: 1011-8.
61. Pellacani G, Scope A, Ferrari B, Pupelli G, Bassoli S, Longo C, Cesinaro AM, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Marghoob AA, Puig

- S, Seidenari S, Soyer HP, Zalaudek I. New insight into nevogenesis: in vivo characterization and follow up of melanocytic nevi by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1001-13.
62. Zalaudek I, Leinweber B, Hofmann-Wellenhof R, Scope A, Marghoob AA, Ferrara G, Pellacani G, Argenziano G, Soyer HP. The epidermal and dermal origin of melanocytic tumors: theoretical considerations based on epidemiologic, clinical, and histopathologic findings. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 403-6.
63. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000; 136: 316-20.
64. Kregel S. Nevogenesis--new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 456-65.
65. Uslu M, Şavk EB, Karaman FG, Şendur N. Okul çocuklarında melanositik nevus prevalansı ve güneş maruziyeti ile ilişkisi. *Türkderm* 2009; 43: 149-154.
66. Gallagher RP, McLean DI. The epidemiology of acquired melanocytic nevi. A brief review. *Dermatol Clin* 1995; 13: 595–603.
67. Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ, Beagrie M. Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol* 1990; 126: 770–776.
68. Green A, Siskind V, Hansen ME, Hanson L, Leech P. Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1054-60.
69. H. Irene Hall, Kathleen McDavid, Cynthia M. Jorgensen, Joan M. Kraft. Factors Associated with Sunburn in White Children Aged 6 Months to 11 Years. *Am J Prev Med* 2001; 20: 9–14.
70. M Kallas, I Rosdahl, M Fredriksson, I Synnerstad. Frequency and distribution pattern of melanocytic naevi in Estonian children and the influence of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 143-8.

71. Ballone E, Passamonti M, Lappa G, Di Blasio G, Fazii P. Pigmentary traits, nevi and skin phototypes in a youth population of Central Italy. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 189–195.
72. Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, Segerling M. Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1473–1478.
73. Darlington S, Siskind V, Green L, Green A. Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 715-22.
74. Harrison SL, MacLennan R, Speare R, Wronski I. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *Lancet* 1994; 344: 1529–1532.
75. Colonna S, Zina G. Acquired melanocytic nevus. Epidemiologic clinical study of a healthy population. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125: 231-6.
76. Cockburn M, Hamilton A, Mack T. The Simultaneous Assessment of Constitutional, Behavioral, and Environmental Factors in the Development of Large Nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 200-6.
77. Augustsson A, Stierner U, Suurküla M, Rosdahl I. Prevalence of common and dysplastic naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol* 1991; 124: 152-6.
78. Breitbart M, Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Breitbart EW, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. a case–control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 374–378.
79. Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H. The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol* 2005; 141: 579-86.
80. Zemelman DV, Molina CP, Valenzuela CY, Honeyman MJ. Body distribution and density of acquired melanocytic nevi in adolescents of low socioeconomic status of Santiago, Chile. *Rev Med Chil* 2008; 136: 747-52.

81. Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1232 young German children. *Int J Cancer* 2005; 115: 121-6.
82. English DR, Milne E, Simpson JA. Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in Children (Australia). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 103-7.
83. Gefeller O, Tarantino J, Lederer P, Uter W, Pfahlberg AB. The relation between patterns of vacation sun exposure and the development of acquired melanocytic nevi in German children 6-7 years of age. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1162-9.
84. Rodvall Y, Wahlgren CF, Ullen H, Wiklund K. Common melanocytic nevi in 7 year old schoolchildren residing at different latitudes in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 122-7.
85. Darlington S, Siskind V, Green L, Green A. Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 715-22.
86. English DR, Milne E, Simpson JA. Sun protection and development of melanocytic nevi in children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2873-6.
87. Aquilera P, Puig S, Guilabert A, Julia M, Romero D, Vicente A, Gonzalez-Ensenat MA, Malvehy J: Prevalence study of nevi in children from Barcelona. Dermoscopy, constitutional and environmental factors. *Dermatology* 2009; 218: 203-14.
88. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Gruijl FR, Bavinck JNB. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 1087-93.
89. Carli P, Naldi L, Lovati S, Vecchia CL. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: A prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 2002; 101: 375-9.

90. Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, Segerling M: Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1473-8.
91. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW. Sun exposure and number of nevi in 5 to 6 year old European children. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1075-81.
92. Irene Hall, Kathleen McDavid, Cynthia M. Jorgensen, Joan M. Kraft. Factors Associated with Sunburn in White Children Aged 6 Months to 11 Years. *Am J Prev Med* 2001; 20: 9–14.
93. Bauer J, Butner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 620-7.
94. Öztaş P, İlhan MN, Polat M, Allı N. Clinical and dermoscopic characteristic of melanocytic nevi in Turkish children and their relationship with environmental and constitutional factors. *Dermatol Surg* 2007; 33: 607-13.
95. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, GentiloniSilverj F, Zandetteschi E, Mezzetti M, Monjaud I, Andry M, Osborn JF, Grievegee AR. Sunscreen use, wearing clothes and number of nevi in 6 to 7 year old European children. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1873-80.
96. Lee TK, Rivers JK, Gallagher RP. Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 786-92.
97. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2955-60.
98. MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL. The Eastern Australian childhood nevus study: site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 367-75.

99. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2318-24.
100. Bowling J. *Diagnostic Dermoscopy*, 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012:2-14.
101. Pellacani G, Seidenari S. Comparison between morphological parameters in pigmented skin lesion images acquired by means of epiluminescence surface microscopy and polarized-light videomicroscopy. *Clin Dermatol* 2002; 20: 222-7.
102. Akay BN. Dermoskopik Tanıda Algoritma. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 14.
103. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679– 693.
104. Johr R, Soyer HP, Argenziano G, Hoffmann-Wellenhof R, Scalvenzi M. Temel Dermoskopi. Çev: Çelebi M, Atılganoğlu U, Kural YB, Çelebi M, Tekeli ÖÜ. *Patern Analizi*, 1. Bsk. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 33-138.
105. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewndrowski C, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Menzies S, Puig S, Rabinovitz H, Stolz W, Saida T, Soyer HP, Siegel E, Stoecker WV, Scope A, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Zalaudek I, Halpern A. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1093-106.
106. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Zalaudek I, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Dermoscopic classification of Clark's nevi (atypical melanocytic nevi). *Clin Dermatol* 2002; 20: 255-8.
107. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Dermoscopic Classification of Atypical Melanocytic Nevi (Clark Nevi). *Arch Dermatol* 2001; 137: 1575-1580.

108. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2007; 157: 217-27.
109. Zalaudek I, Manzo M, Ferrara G, Argenziano G. New classification of melanocytic nevi based on dermoscopy. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3: 477-489.
110. Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SK. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 507-12.
111. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1-16.
112. Hoffman-wellenhof R, Soyer HP. Atypical (dysplastic) nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hoffman – Wellenhof R, Johr R (eds). *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the skin*. New York: Springer Verlag, 2007: 87-96.
113. Carli P, De Giorgi V, Massi D, Giannotti B. The role of pattern analysis and the ABCD rule of dermoscopy in the detection of histological atypia in melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2000; 143: 290-7.
114. Tucker MA. Atypical melanocytic nevi. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 1122-1133.
115. Öztaş MO. Benign melanositik neoplazmlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji*, 3. bsk. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 1865- 80.
116. Özdemir F, Ünal İ, Ceylan C, Ertam Ü. Bölgemizde Görülen Clark Nevuslerin Dermoskopik Klasifikasyonu. *Turkderm* 2001; 35: 300-306.
117. Bishop JA, Wachsmuth RC, Harland M, Bataille V, Pinney E, Mack P, Baglietto L, Cuzick J, Bishop DT. Genotype/phenotype and penetrance studies in melanoma families with germline CDKN2A mutations. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 28-33.

118. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cagnetta A.B (eds). Color Atlas of Dermatoscopy, 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 2002; 7-10
119. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry D 4th, Clark WH Jr. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. JAMA 1997; 277: 1439-44.
120. Bergman W, van Voorst Vader PC, Ruiter DJ. Dysplastic nevi and the risk of melanoma: a guideline for patient care. Nederlandse Melanoom Werkgroep van de Vereniging voor Integrale Kankercentra. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 2010-4.
121. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). Arch Dermatol 2001; 137: 1575-1580.
122. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cagnetta A.B (eds). Color Atlas of Dermatoscopy, 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 2002; 11-40.
123. Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann-Wellenhof. The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. Br J Dermatol 2003; 149: 1159-1164.
124. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. J Invest Dermatol 1993; 100: 356-62.
125. Antonio JR, Pires D'Avila SCG, Tridico LA, Soubhia RMC, Caldas AC, Alves FT. Correlation between dermoscopic and histopathological diagnosis of atypical nevi in a dermatology outpatient clinic of the Medical School of Sao Jose Rio Preto, SP, Brazil. An Bras Dermatol 2013; 88: 199-203.
126. Johnson RM, Richard R. Partial-thickness burns: identification and management. Adv Skin Wound Care 2003; 16: 178-185.

- 127.Teppo L, Pakkanen M, Hakulinen T. Sunlight as a risk factor of malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1978; 41: 2018-27.
- 128.Jung EG, Günthart K, Metzger RR, Bohnert E. Risk factors of the cutaneous melanoma phenotype. *Arch Dermatol Res* 1981; 270: 23-6.
- 129.MacKie RM, Aitchison T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br J Cancer* 1982; 46: 955-60
- 130.Holman CD, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 257-66
- 131.Green A, MacLennan R, Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* 1985; 35: 297-300.
- 132.[http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/ULKEMIZIN DERMOSKOPIK YAYINLARI 2014 temmuz son.pdf](http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/ULKEMIZIN_DERMOSKOPIK_YAYINLARI_2014_temmuz_son.pdf)
- 133.Canpolat F, Akış HK, Akay BN, Erdem C. Akral melanositik nevüslerin dermoskopik özellikleri. *Turkderm* 2011; 45: 193-7.
- 134.Emre S, Akoğlu G, Metin A, ÇinkayaA, Süngü N, Aydoğmuş S, Sivaslıoğlu A. Pigmente vulvar lezyonların dermoskopi özelliklerinin incelenmesi. *Turk J Dermatol* 2014; 1: 12-18.
- 135.Tuğcugil S. Çocukluk çağında görülen edinsel melanositik nevusların klinik ve dermoskopik özelliklerinin yapısal ve çevresel faktörlerle ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, 2013.
- 136.Weinstein JM, Yarnold PR, Hornung RL. Parental Knowledge and Practice of Primary Skin Cancer Prevention: Gaps and Solutions. *Pediatric Dermatology* 2001; 18: 473-7

- 137.Köktürk A, Baz K, Buğdaycı R, Kaya Tİ, Koca A, İkizoğlu G. Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Güneşten korunma Bilinci ve Alışkanlıkları. T Klin Dermatol 2002; 12: 198-203
- 138.Newton-Bishop JA, Melanocytic nevi, nevus genes and melanoma risk in a large case-control study in the United Kingdom. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 2043-2054.
- 139.Harrison SL, MacLennan R, Speare R, Wronski I. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. Lancet 1994; 344: 1529-32.
- 140.Kallas M, Rosdahl I, Fredriksson M, Synnerstad I. Frequency and distribution pattern of melanocytic naevi in Estonian children and the influence of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 143-8.
- 141.Akyol M, Atlı AG, Özçelik S, Çınar Z, Çığ FA, Bircan H. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. Eur J Dermatol 2008; 18: 422-6.
- 142.Crijns MB, Klaver C, de Boer A, Van Hees C, Vermeer BJ, Vandenbroucke J, Bergman W. Ultraviolet exposure and the development of banal and atypical naevi--a cross-sectional study on Curaçao and in The Netherlands. Melanoma Res 1997; 7: 407-16.
- 143.Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. Arch Dermatol 2009; 145: 816-26.
144. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P (eds). Çev: Akay BN, Erdem C. Dermatoskopi. Patern analizini temel alan algoritmik bir yöntem, 1.bsk. Gdansk: Via Medica, 2015: 84.
145. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cognetta A.B (eds.). Color Atlas of Dermatoscopy, 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 2002; 82.
146. Johr R, Soyer HP, Argenziano G, Hoffmann-Wellenhof R, Scalvenzi M. Temel Dermoskopi. Çev: Çelebi M, Atılganoğlu U, Kural YB, Çelebi M, Tekeli ÖÜ. Patern Analizi, 1. bsk. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 36.

- 147.Scope A, Marghoob AA, Dusza SW, Satagopan JM, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Lieb JA, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Dermoscopic patterns of naevi in fifth grade children of the Framingham school system. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1041–1049.



VIII. ÖZET

Melanositik Nevus Sayısı ve Dermoskopik Özellikleri ile, Meksameter ile Ölçülen Deri Rengi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç-hipotez: Çalışmamızda deri renginin ana belirleyicisi olan melanin düzeyinin Meksameter ile ölçülmesi yoluyla, deri rengi ile nevusların sayı, büyüklük ve dermoskopik özellikleri ile arasındaki ilişkinin daha objektif olarak araştırılması, ayrıca lokal melanin düzeyi ile lokal nevus sayısı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ekim 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında 142 kişi alındı. Üst ekstremitenin üst, alt, fleksör, ekstensör yüzleri olarak ayrılan dört bölümünün, alt ekstremitenin ekstensör ve fleksör olarak ayrılan iki bölümünün, gövde ön yüzün, sırtın ve boyunun melanin indeksleri (Mİ) Meksameter MX16 ile ölçüldü. Aynı bölgelerdeki melanositik nevus sayısı (MNS), dört mm'den büyük MNS kaydedildi. Gövdede bunlara ek olarak klinik atipik MNS belirlendi. Gövdede Fotofinder® dijital dermoskop aracılığıyla 1353 nevusun dermoskopik görüntüleri alınarak patern ve pigmentasyon özellikleri belirlendi. Mİ ile nevus sayıları, büyük nevus sayıları, atipik nevus sayıları ve nevusların patern ve pigment özellikleri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Bulgular: Yetmişkisi kadın, 72'si erkek olan katılımcıların yaşları 18-50 arasındaydı, yaş ortalaması 31.9 ± 11.7 idi. Deri fototipi 1 ve 6 olan katılımcı yoktu. Katılımcıları %62'sinin deri fototipi 2 veya 3 idi. Anatomik alanların melanin indeksleri ortalamaları (OMİ) 83.7 ile 400.7 arasındaydı, OMİ ortalaması 189.1 ± 24.2 idi. Deri fototipi ile OMİ arasında anlamlı ilişki saptandı. Katılımcıların nevus sayıları 4-134 arasında idi, ortalama MNS 31.4 ± 55.2 idi. OMİ ile vücuttaki MNS, büyük MNS/MNS oranı ve gövdedeki klinik atipik MNS/MNS oranı arasında anlamlı negatif ilişkiler vardı. Daha küçük anatomik alanlara bakıldığında alt ekstremitelerde, üst ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde ve alt fleksör yüzünde lokal Mİ'ler ile lokal MNS arasında da aynı şekilde anlamlı negatif yönde ilişki saptandı, gövdede ve boyunda ise saptanmadı. Dermoskopik bakıda sırtta ve gövde ön yüzde en sık görülen nevuslar retiküler paterne, uniform pigmentasyona sahip olanlardı. Sırtta Mİ ile, retiküler-globuler-homojen kombine paterne sahip nevus oranı arasında negatif yönde, gövde ön yüzde Mİ ile retiküler paterne sahip nevuslar arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Gövde ön yüzde Mİ ile uniform pigmente nevuslar arasında pozitif yönde, multifokal pigmente nevuslar arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler vardı. Sırtta Mİ ile nevusların yalnız pigmentasyon özellikleri

arasında ilişki görülmedi. Nevusların patern ve pigment özellikleri birarada olduğunda; Mİ ile sırtta ve/veya gövde ön yüzde, retiküler uniform pigmente, retiküler santral hipopigmente, globuler uniform pigmente nevuslar arasında anlamlı pozitif, retiküler homojen ekzentrik hipopigmente, retiküler homojen multifokal pigmente, retiküler globuler homojen santral hipopigmente ve retiküler globuler homojen multifokal pigmente nevuslar arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.

Sonuç: Deride melanin düzeyi azaldıkça melanositik nevusların sayıları ve büyüklükleri artmakta, atipik nevus oranı armaktadır. Melanin düzeyinin azalması dermoskopik bakıda tekli paterne ve uniform pigmentasyona sahip nevusların oranını azaltmakta, birden fazla patern ve multifokal ya da ekzentrik pigmentasyon değişikliği gösteren nevus oranının artmasına neden olmaktadır. Deride melanin düzeyindeki değişiklik nevusların patern sayılarını ve pigmentasyon çeşitliliğini aynı yönde etkilemekte olup bu etkileşim benign özellikler-atipik özellikler ekseninde gibi görünmektedir. Dolayısıyla deride melanin azlığı melanom riskinin nevuslarla ilgili tüm parametrelerinde, örn. MNS, büyük MNS ve atipik MNS’lerde artışa neden olmaktadır. Ancak melanin düzeyi ile nevus sayısı arasındaki ilişkinin lokal olarak ekstremitelerde var iken, gövdede olmaması ilgi çekicidir. Çalışmamız deri renginin nevuslara etkileri konusundaki bilgi dağarcığına deri renginin ölçümüyle daha objektif sonuçlar elde edilmesi, rengin nevuslara etkisinde anatomik bölge farklılığının ortaya çıkması, dermoskopik bulguların renkle ne şekilde etkilendiğinin saptanması açısından yeni katkılar sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Meksameter, melanin indeksi, melanositik nevus, dermoskopi, atipi

IX. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Aim-hypothesis: We aimed to measure main determinant of the skin colour; melanin content by Mexameter and by this way to investigate more objectively the relation between the melanin content and count, diameter and dermoscopic features of melanocytic nevi., we also planned to investigate the relation between local melanin level and local melanocytic nevi count in different anatomical areas.

Methods: One hundred and fourty two participants were examined between October 2015 and April 2016. Melanin indexes (MI) were measured by Mexameter in upper, lower, extensor and flexor surfaces of the upper extremities, neck, anterior and posterior parts of the trunk, flexor and extensor surfaces of the lower extremities. Melanocytic nevi, and nevi larger than four mm were counted in each area. Clinically atypical nevi counts on the trunk were recorded. Dermoscopic images of, a total of 1353 melanocytic nevi on the trunks were taken with Fotofinder digital dermoscopy in 142 participants. Dermoscopic patterns and pigmentation properties of the nevi were determined. Relationships between MI and melanocytic nevi counts, large melanocytic nevi counts, atypical melanocytic nevi counts, dermoscopic patterns and pigmentation features of the nevi were investigated.

Results: Participants were aged between 18 and 50, mean age was 31.9 ± 11.7 . There were 72 females and 72 males. Sixty two percent of the participants were of phototype 2 or 3. There were no participants with phototype 1 and 6. Mean MI of the various anatomical areas of each participants were changed between 83.7 and 400.7, the mean was 189.1 ± 24.2 . Skin phototypes and MI was significantly related with each other. Total nevi counts range between four and 134, mean total melanocytic nevi count (MNC) was 31.4 ± 55.2 . There were significant, negative relationships between mean MI and total MNC, large MNC/total MNC ratio and atypical MNC/total MNC ratio of participants. Similarly, local MI and local MNC were significantly, negatively correlated with each other in lower extremities, extensor surfaces of the upper extremities, lower flexor part of the upper extremities but not correlated on the trunk and neck. On dermoscopic examination, the most frequently seen nevi were the nevi with reticular pattern and uniform pigmentation. On posterior part of the trunk, MI was negatively correlated with, reticular-globuler-homogen combined pattern nevi, on anterior part of the trunk, positively correlated with reticular pattern nevi. On posterior

part of the trunk, there were not any relationship between pigmentation features of the nevi and MI, regardless of the pattern. On the other hand on anterior part of the trunk, uniform pigmented nevi ratio was increasing significantly as the MI increased. When we put the pattern and pigmentation features of the nevi together; on posterior and/or anterior parts of the trunk, MI was significantly, positively correlated with reticular-uniform pigmented, reticular-central hypopigmented and globular-uniform pigmented nevi ratios. However in same areas, MI was significantly, negatively correlated with reticular homogen-eccentric hypopigmented, reticular homogen-multifocal pigmented, reticular globular homogen-central hypopigmented, and reticular globular homogen-multifocal pigmented nevi ratios.

Conclusion: As the melanin decreased in the skin, number of the melanocytic nevi, ratio of the large melanocytic nevi and of the clinically atypical nevi were increased. On dermoscopic examination, decrease of the MI associated with a decrease of the ratio of the nevi with single pattern and uniform pigmentation, on the other hand associated with an increase in the ratio of the nevi with more than one pattern and multifocal and/or eccentric pigmentation variegations. Changes in the MI affects the number of the patterns and diversity of the pigmentation in the same direction. These changes were in line of “benign features” and “atypical features”. So, lower levels of melanin level leads to an increase in all parameters of the nevi related with the melanoma risk, ie MNC, large MNC and atypical MNC. However while there is a relation between MI and MNC in extremities, It was interesting to see absence of such a relation on the trunk. Our study provided new evidences to the knowledge about the effects of the skin colour on the melanocytic nevi and provided new contributions by objectively measuring the skin colour, demonstrating the anatomical differences in colour-nevi count relations, and showing the colour effects on dermoscopic features of melanocytic nevi.

Key words: Mexameter, melanin index, melanocytic nevus, dermoscopy, atypia

X. EKLER

Ek belge-1

Olgu Kayıt Formu

Tarih:

Katılımcının adı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Saç rengi:

Göz rengi:

- Melanom öyküsü: Var ☐ Yok ☐
- İmmünesupresif ya da immün düzenleyici (biyolojik ajan) kullanım öyküsü: Var ☐ Yok ☐
- Son 4 hafta içinde yoğun güneş maruziyeti veya çift giysi ile korunmuş deri bölgesi ile güneş gören deri bölgesi arasında belirgin renk farkı öyküsü (bronzlaşmış): Var ☐ Yok ☐
- Yaygın ve/veya kronik inflamatuvar deri hastalığı ya da sistemik hastalık öyküsü (Psoriasis, kronik ürtiker, atopik ekzema vb deri hastalıkları, organ yetmezliği, romatizmal hastalıklar vb sistemik hastalık): Var ☐ Yok ☐
- Hamilelik ya da 1 yıl içinde doğum öyküsü: Var ☐ Yok ☐
- Fototerapi öyküsü: Var ☐ Yok ☐

SORULAR

1. Deri tipiniz yandaki açıklamalardan hangisine uymaktadır? (Yazın ilk güneşli günlerinde,30 dakika süre ile, korunmasız güneşte kaldığında cildinizin vereceği cevaba göre değerlendiriniz)

- I. Kolay kızarır, hiç bronzlaşamaz
- II. Kolay kızarır, az bronzlaşır
- III.Orta derecede kızarır, bir miktar bronzlaşır
- IV. Az kızarır, iyi bronzlaşır
- V. Çok az kızarır, çok iyi bronzlaşır
- VI. Çok az kızarır, mükemmel bronzlaşır

2. Kaç kez güneş yanığı (güneşe maruziyetten sonra oluşup en az 12 saat süren deride kızarıklık, ağrı ya da su toplaması) geçirdiniz ?

Çocukluk dönemi ☐ Hiç geçirmediğim ☐ 1 kez ☐ 2-3 kez ☐ 4-5 kez ☐ 5'ten fazla

Erişkin Dönemi ☐ Hiç geçirmediğim ☐ 1 kez ☐ 2-3 kez ☐ 4-5 kez ☐ 5'ten fazla

3. İşiniz gereği güneş gördüğünüz ortamda çalışıyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

4. Az önceki soruya yanıtınız evet ise; yıl boyu güneşli ortamda geçirdiğiniz ortalama süre ne kadardır ?

☐ <1 saat ☐ ≥1, <2 saat ☐ ≥2, <3saat ☐ ≥3, < 4 saat ☐ ≥ 4saat

5. Yaz tatili süreniz yılda ne kadardır ?

☐ < 1 hafta ☐ 1 hafta- 15 gün ☐ 15 gün-1 ay ☐ ≥ 1 ay

6. Yaz tatiliniz sırasında 10:00-16:00 saatleri arasında açık havada geçirdiğiniz süre ne kadardır ?

☐ <1 saat ☐ ≥1, <2 saat ☐ ≥2, <3saat ☐ ≥3, < 4 saat ☐ ≥ 4saat

MUAYENE VE ÖLÇÜM BULGULARI

Tablo XVII: Katılımcıların nevus sayılarının ve deri rengi ölçümlerinin kaydedildiği tablo.

	Boyun	ÜÜF	ÜEAF	ÜEÜE	ÜEAE	Gövde ön	Sırt	Glutea	AEE	AEF	El	Ayak
Nevus sayısı								X				
≥4mm MN sayısı								X				
Deri melanin indeksi											X	X

Tablo XVIII: Katılımcıların nevus dermoskopi bulgularının kaydedildiği tablo.

		Uniform	Santral hiper.	Santral hipo.	Ekzantrik hipo.	Ekzantrik hiper.	Multifokal pig
Gövde arka	Retiküler						
	Globuler						
	Homojen						
	Retiküler-homojen						
	Retiküler-globuler						
	Globuler-homojen						
	Retiküler-homojen-globuler						
Gövde ön	Retiküler						
	Globuler						
	Homojen						
	Retiküler-homojen						
	Retiküler-globuler						
	Globuler-homojen						
	Retiküler-homojen-globuler						

Ek belge-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 4)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Cihaz ile ölçülen deri renginiz ile vücudunuzdaki benlerin sayı ve yapısal özellikleri arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için bir deri kanseri türü olan melanoma yönelik sistemik tedavi almamış olmanız, bağışıklık sistemini baskılayıcı (kemoterapi ilaçları) ya da düzenleyici (biyolojik ajan) tedavi almamış ve almıyor olmanız, bağışıklık sisteminin baskılandığı hastalığınızın olmaması, son 4 hafta içinde yoğun güneş maruziyetinizin olmaması veya bronzlaşmamış olmanız, fototerapi almamış olmanız, yaygın ve/veya kronik inflamatuvar deri hastalığı ya da sistemik hastalığınızın (Psoriazis, kronik ürtiker, atopik ekzema vb deri hastalıkları, organ yetmezliği, romatizmal hastalıklar vb sistemik hastalıklar) olmaması, hamile ya da 1 yıl içinde doğum yapmamış olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında vücuttaki benleriniz (melanositik nevus) sayılacak, deri renginiz derinize prob değiştirilerek ölçülecek ve digital dermatoskop ile benleriniz fotoğraflanacaktır. Deri rengi ölçümü sırasında doğru ölçüm yapabilmek için küçük bir alandaki kıllar temizlenecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak kullandığımız ilaçlar ve hastalıklar ile ilgili doğru bilgi vermek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 142'dir.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırma için öngörülen süre 14 aydır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 30 dk'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar deri kanseri gelişimi açısından ne derece risk altında olduğunuzun belirlenmesidir. Ayrıca bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada deri rengi ölçümü işlemi ve benlerinizin fotoğraflanması işlemi uygulanacaktır. Bu uygulamaların herhangi bir yan etkisi yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu tedaviler bağışıklık sistemini baskılayıcı ve düzenleyici (metotreksat, siklosporin, infliksimab, etanersept, adalimumab vb) ilaçlar ve fototerapidir.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Kullandığınız ilaçlar, hastalık geçmişiniz ile ilgili yanlış ve eksik bilgi vermeniz durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 5556028363 no.lu telefondan Dr. Gizem Yağcıoğlu'na başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onay

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAşTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAřTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		