

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

**DAR BANT ULTRAVİOLE B TEDAVİSİ SIRASINDA YENİ
MELANOSİTİK NEVÜS OLUŞUMU İLE OPAK MADDEYE EK
OLARAK GÜNEŞTEN KORUYUCU UYGULANAN VE
UYGULANMAYAN MELANOSİTİK NEVÜSLERDEKİ
DERMOSKOPIK DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERYA ÖK KEKEÇ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. NİDA KAÇAR

DENİZLİ – 2016

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

**DAR BANT ULTRAVİYOLE B TEDAVİSİ SIRASINDA YENİ
MELANOSİTİK NEVÜS OLUŞUMU İLE OPAK MADDEYE EK
OLARAK GÜNEŞTEN KORUYUCU UYGULANAN VE
UYGULANMAYAN MELANOSİTİK NEVÜSLERDEKİ
DERMOSKOPIK DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERYA ÖK KEKEÇ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. NİDA KAÇAR

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24/03/2015 tarih ve 2015TPF011 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2016

Doç.Dr Nida KAÇAR danışmanlığında Dr. Derya ÖK KEKEÇ tarafından yapılan “Dar Bant Ultraviyole B Tedavisi Sırasında Yeni Melanositik Nevüs Oluşumu ile Opak Maddeye Ek Olarak Güneşten Koruyucu Uygulanan ve Uygulanmayan Melanositik Nevüslerdeki Dermoskopik Değişikliklerin Araştırılması” başlıklı tez çalışması 10/11/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç.Dr.Nida KAÇAR

ÜYE Prof Dr.Şeniz DUYGULU

ÜYE Prof Dr.İşıl KARAARSLAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
.../..../

Prof. Dr.

.....

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER

Dekan a.

Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Doç.Dr.Nida Kaçar'a; Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Şeniz Duygulu'ya; asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine; tez çalışması sırasında yardımını esirgemeyen klinik hemşiresi Güzide Çetinkaya'ya; eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma; yaşamımın her alanında desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
RESİMLER DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
FOTOTERAPİ	2
UVB Fototerapisi.....	3
<i>Dar Bant UVB Endikasyonları.....</i>	4
<i>Dar Bant UVB Etki Mekanizması.....</i>	4
<i>Dar Bant UVB Yan Etkileri.....</i>	4
UVA Fototerapisi.....	5
<i>PUVA Endikasyonları.....</i>	5
<i>PUVA Yan Etkileri.....</i>	6
UV'nin Melanositler Üzerine Etkileri.....	6
MELANOSİTİK NEVÜS.....	7
<i>Etyopatogenezi.....</i>	7
<i>Etyoloji ve Epidemiyoloji.....</i>	8
<i>Klinik Bulgular.....</i>	11

<i>Histopatoloji.....</i>	11
<i>Tedavi</i>	12
<i>Ayırıcı Tanı.....</i>	12
<i>Prognoz ve Komplikasyon.....</i>	12
DERMOSKOPİ.....	13
Tarihçe.....	13
Teknik.....	14
Dermatoskopi Çeşitleri.....	15
Dermoskopi kullanım alanları.....	15
Dermoskopik Kriterler.....	16
Melanositik Lezyonlarda İzlenen Dermatoskopik Yapılar....	16
Pigmente Deri Lezyonlarına Yaklaşım.....	20
GÜNEŞTEN KORUYUCU KREMLER.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

UV	Ultraviyole
UVA	Ultraviyole A
UVB	Ultraviyole B
UVC	Ultraviyole C
PUVA	Psoralen + UVA
GK	Güneşten koruyucu krem
MN	Melanositik nevüs
TDS	Total dermoskopi skoru
ROS	Serbest oksijen radikalleri
İL	İnterlökin
SPF	Sun Protection Factör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	Melanositik ve nonmelanositik lezyonların iki basamaklı değerlendirme şeması	21
----------------	---	-----------



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Melanositik nevuslerin sınıflaması	7
Tablo 2 Melanositik Nevüslerin Gelişme ve/veya Büyümelerini Tetikleyen Faktörler	9
Tablo 3 Fitzpatrick'ın deri tipleri	11
Tablo 4 Dermoskopide görsel rengi oluşturan melanin lokalizasyonu ve oluşumlar	16
Tablo 5 Dermoskopide karşılaşılan vasküler yapı ve klinik tanılar	19
Tablo 6 ABCD kuralı skorlaması	21
Tablo 7 7 özellik kontrol listesi.....	23
Tablo 8 3 özellik kontrol listesi.....	23
Tablo 9 GK'lerde organik ve inorganik UV filtreleri.....	25
Tablo 10 Hastaların demografik özellikleri.....	30
Tablo 11 Anatomik lokalizasyonlarına göre GK(+) ve GK(-) MN'ler....	32
Tablo 12 Kontrollerde dermoskopik değişiklik gösteren MN'ler.....	32
Tablo 13 Anatomik lokalizasyonlarına göre dermoskopik değişiklik gösteren MN'ler	33
Tablo 14 0 vs. Stop için GK(-) MN'lerde GK(+) MN'lere kıyasla daha sık gözlenen dermoskopik değişiklikler.....	35

Tablo 15	0 vs. Stop için GK(+) MN'lerde GK(-) MN'lere kıyasla daha sık gözlenen dermoskopik değişiklikler	37
Tablo 16	0.aya kıyasla Poststop son kontrolde saptanan dermoskopik değişiklikler	37
Tablo 17	Stop kontrolüne kıyasla Poststop son kontrolde saptanan dermoskopik değişiklikler.....	38
Tablo18	Tedavi bitimi sonrası MN'ler de gözlenen değişiklikler ve tedavi öncesi haline geri dönme durumu.....	40
Tablo19	Eksizyon kararı verilen MN'lerde saptanan dermoskopik değişiklikleri.....	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede boyutta küçülme saptanan bir MN	33
Resim 2 Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede pigmentasyonda ve pigment ağında solma saptanan bir MN	34
Resim 3 Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede nokta-globül artışı, ışınsal yapı artışı, mavi-gri renk oluşumu saptanan bir M.....	34
Resim 4 Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede boyutta büyüme saptanan bir MN.....	35
Resim 5 Tedavi bitiminde pigmentasyonda ve pigment ağında koyulaşma saptanan ve poststop dönemde pigmentasyonu sebat eden bir MN...	35

ÖZET

Dar Bant Ultraviyole B Tedavisi Sırasında Yeni Melanositik Nevüs Oluşumu ile Opak Maddeye ek olarak Güneşten Koruyucu Uygulanan ve Uygulanmayan Melanositik Nevüslerdeki Dermoskopik Değişikliklerin Araştırılması

Dr. Derya Ök Kekeç

Fototerapi deri hastalıklarının tedavisinde Ultraviyole (UV) ışığının kullanılmasını ifade etmektedir. UV normal deri ve melanositik lezyonlarda dermoskopik değişikliklere neden olur. Dermoskopi ise benign ve malign pigmente deri lezyonlarının ayırıcı tanısında sık kullanılan non invaziv bir tanı yöntemidir. Bu çalışmada DBUVB tedavisi alan hastalarda yeni melanositik nevüs (MN) oluşumu, opak madde ile kapatılan ve güneşten koruyucu (GK) sürdükten sonra opak madde ile kapatılan MN'lerde olası dermoskopik değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza 18 hastaya (13K, 5E) ait 120 MN dahil edildi. MN'ler fototerapi öncesi, tedavi bitiminde ve tedavi sonrasında dermoskopik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda yeni MN oluşumu gözlenmedi. MN'lerin %43,3'ü GK(+), %56,7'si GK(-) grubu oluşturdu. Tedavi bitiminde dermoskopik değişiklik gözlenen GK(-) MN oranı GK(+) MN'lerden fazlaydı (%31,6'ya %15,8; $p=0,035$) ve GK(-) MN'lerde GK(+) MN'lere kıyasla küçülme ve yapı kaybı oranı da daha fazla saptandı (sırası ile $p=0,04$ ve $p=0,026$).

Dermoskopik değişiklikler büyük oranda tedavi sonrasında eski haline dönme eğilimi göstermesine rağmen tedavi sonrasında sebat eden ve hatta yeni oluşan dermoskopik değişiklikler de gözlemlendi. Yapılan takiplerde atipik dermoskopik değişiklikler gözlenerek eksize edilen dört MN de benign olarak rapor edildi.

Bulgularımız doğrultusunda DB-UVB tedavisi sırasında opak madde ile kapalı halde iken maruz kalınan UV'nin MN'lerde çeşitli dermoskopik değişikliklere yol açacak düzeyde olduğu, ek GK kullanımının dermoskopik değişiklik oluşma oranını azaltıcı etki gösterdiği ve UV'nin uyarıcı etkisinin tedavi bitiminden sonra bir süre daha devam edebildiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte bu dermoskopik değişiklikler hem GK(+) hem de GK(-) MN'lerin çoğunda geri dönme eğilimindedir. Ayrıca GK

kullanımının DBUVB'nin MN'lerde involüsyonu tetikleyici etkilerini engelleme hususunda opak madde ile kapatmaya ek katkı sağladığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: dermoskopi, fototerapi, güneşten koruyucu, melanositik nevüs



SUMMARY

The Investigation of The New Melanocytic Nevi Development and The Possible Dermoscopic Changes in the Preexisting Melanocytic Nevi Shielded with an Opaque Adhesive Tape and Covered with the Sunscreen in Addition to an Opaque Adhesive Tape During Narrowband Ultraviolet B

Phototherapy refers to the use of ultraviolet (UV) light in the treatment of skin diseases. UV leads to dermoscopic changes at normal skin and melanocytic lesions. Dermoscopy is a non-invasive diagnostic method to differentiate benign and malignant pigmented skin lesions. In this study we aimed to search new melanocytic nevus (MN) formation, possible dermoscopic changes between the MNs covered by opaque matter (SSs-) and the MNs covered by opaque matter after sunscreen (SSs+) application during DBUVB treatment.

One hundred twenty MNs belonging 18 patients (13 F, 5 M) were included in our study. Dermoscopic examination was performed to the MNs before the phototherapy, at the end of the phototherapy and late after the end of the phototherapy. In our study new MN formation was not observed. 43.3 % and 56.7 % of the MNs comprised the SSs(+) and the SSs(-) groups, respectively. At the end of phototherapy, the ratio of MNs showing dermoscopic changes was more in the SSs(-) MNs compared to the SSs(+) MNs (%31.6 vs. %15.8; $p=0.035$) and also it was detected that decrease in size and loss of dermoscopic structure were more common in the SSs(-) MNs than SSs(+) MNs ($p=0.04$ and $p=0.026$, respectively). Although dermoscopic changes showed tendency to return back to pretreatment appearance after the cessation of phototherapy, some persisted and even new dermoscopic changes arised. Four MNs that excised because of showing atypical dermoscopic changes during the follow-up were reported to be benign.

According to our findings it is understood that the exposed UV dosage of MNs during DBUVB treatment is enough to result in dermoscopic changes while covered with opaque tape, the use of additional SS decreases the ratio of dermoscopic change development, and the stimulant effect of UV continues somehow after the cessation of treatment. However, the dermoscopic changes tend to reserve in most of the

SSs(+) and SSs(-) MNs. In addition, it can be said that the use of SS contributes to opaque tape cover in preventing from the involution inducing effects of DBUVB in MNs.

Key words: dermoscopy, melanocytic nevi, phototherapy, sunscreen



GİRİŞ

Fototerapi, ultraviyole (UV) radyasyonun çeşitli dalga boylarının kullanıldığı, birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. UV radyasyon UVA, UVB ve UVC olmak üzere 3 dalga boyuna ayrılmıştır(1). Güneş ışınları ve yapay UV kaynakları normal deri ve melanositik lezyonlarda klinik, dermoskopik ve histopatolojik değişikliklere neden olur(1-3). Melanositik nevus (MN) ise, nevomelanosit yuvalarıyla karakterize lezyon olup prevelansı yaş, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir(4). Yoğun güneş maruziyeti sonrasında MN büyüklüğünde artış görülebilmektedir(3).

Dermoskopi benign ve malign pigmente deri lezyonlarının ayırıcı tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip non invaziv bir tanı yöntemidir. Dermoskopi alttaki histopatolojik yapılarla ilişkili pigmente yapıları görselleştirerek erken tanı olanağı sağlar ve biyopsi ya da total eksizyon kararı vermede yardımcı olur. Bununla birlikte benign MN'lerin gereksiz eksizyon sayısını en aza indirip gerçek melanom olan tüm lezyonların eksizyonunu dengede tutmak gerekmektedir(3,5).

Çalışmamızda fototerapi alan hastalarda tedavi süresince opak madde ile kapatılan ve güneşten koruyucu (GK) sürdükten sonra opak madde ile kapatılan MN'lerde olası dermoskopik değişikliklerin takibi ve yeni oluşan melanositik lezyonların varlığının araştırılması amaçlandı. Dermoskopik olarak şüpheli değişiklikler saptanan MN'ler eksize edilerek benign ve malign histopatoloji saptanan MN'ler arasında dermoskopik değişiklikler açısından farklılık olup olmadığının araştırılması planlandı.

Literatürde fototerapi alan hastalarda MN'lerde meydana gelen değişiklikler ile ilgili az sayıda çalışma bulunmakla birlikte meydana gelen dermoskopik değişikliklerin klinik önemi hususunda ve fototerapi sırasında yeni MN oluşumu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmamız fototerapi alan hastalarda GK uygulandıktan sonra ve GK uygulanmaksızın kapatılmış MN'lerdeki değişiklikleri karşılaştıracak ve yeni melanositik lezyon çıkışını değerlendirecek ilk çalışma olacaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. FOTOTERAPİ

Fototerapi deri hastalıklarının tedavisinde UV ışığının kullanılmasını ifade etmektedir. UV'nin en büyük kaynağı güneştir. Bununla birlikte floresan lambalar, soft ampuller, fototerapi ampulleri de UV yayarlar(1,6).Tıpta kullanılan UV radyasyon UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) ve UVC (<280 nm) olmak üzere 3 dalga boyuna ayrılmıştır. UVC atmosferdeki oksijen ve ozon tarafından emilir ve yeryüzüne ulaşmaz (1).

Fototerapi birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde oldukça etkili ve sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ortalama haftada 3-4 seans şeklinde başlanarak hastalığa ve cevaba göre doz ve seans sayısı değişiklik gösterebilmektedir(2). Birçok deri hastalığında diğer sistemik tedavilerle kıyaslandığında risk/fayda oranına göre öncelikli tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda sistemik ilaçlarla kombine kullanılabilir. Kseroderma pigmentosum ve lupus eritematosus gibi fotosensitif hastalıklar, fotosensitif ilaç kullanımı, arsenik alımı hikayesi ve kişisel ya da ailesel melanoma hikayesi, Gorlin sendromu, herediter displastik nevus sendromu gibi durumlarda kontrendikedir(6).

UV, melanom ve diğer deri kanserleri için bilinen bir risk faktörüdür(1). Deri malignitesi riski tedavi sayısı ve total kümülatif doz ile ilişkilidir. UVB için toplam 350 seans (deri tipine göre 2000-5000 J/m²), UVA için toplam 200 seans (1000-1500 J/m²) üstüne çıkılması önerilmemektedir(7). Melanom deri kanserleri içinde en yüksek mortaliteye sahiptir ve deride kronik güneş gören alanlar ile kronik güneş görmeyen alanlarda farklı melanom mutasyon paternleri görülmektedir(1). Melanomlar epidermisin bazal tabakasında bulunan melanositlerin malign transformasyonundan kaynaklanmaktadır. Melanomun patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir(1,2). Ancak patogeneizde deri ve saç rengi, Melanokortin-1 reseptörü (MC1R) geni içinde polimorfizm, BRAF geni, UV ile indüklenen DNA hasarı rol oynamaktadır. Derinin kronik ve kronik olmayan güneşe maruz kalan bölgelerinde farklı mutasyon paternleri vardır. Bu da UV maruziyetine bağlı farklı

moleküler yolların varlığını desteklemektedir. Melanom gelişiminde deri tipi de önemlidir. Deri tipi melanin tiplerinden eumelanin ve pheomelanin üretim miktarına bağlı olup eumelanin, melanoma karşı yüksek korumaya aracılık etmektedir. Melanin deride önemli bir kromofor olup UV radyasyonu ve görünür ışığı absorbe eder. Oksijen ve hidroksil radikallerini temizler, DNA'yı korur(1).

UV mitokondri hasarı, fibroblastların çoğalma kapasitesinin azalması ve telomer kısalması gibi etkileri ile fotoyaşlanmaya da neden olur(1). Foto yaşılanmadan hem UVB hemde UVA dalga boyları sorumlu tutulmaktadır. Foto yaşılanmanın derecesi kümülatif UV dozuna ve deri pigmentasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Foto yaşılanmanın en belirgin bulgusu sarımsı renk değişikliği, pürüzlü deri yüzeyi ve derin çizgilenmelerle kendini gösteren elastozisdir. Foto yaşılanmada görülen pigmentasyon değişikliklerinden en çok görüleni lentigolardır. Açık veya koyu kahverengi maküllerle karakterize lentigolar tek veya çok sayıda olabilir(8). Yapılan bir çalışmada GK'nin insan hücre kültürlerinde mitokondriyal strese ve hücre büyümesinin inhibisyonuna yol açtığı bulunmuştur(9).

2.1.1. UVB Fototerapisi

Dalga boyu 280-320 nm arasında olan UV ışınları UVB olarak sınıflandırılır(1). UV spektrumu içinde dalga boyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalga bandı güneş ışığındaki biyolojik olarak en aktif dalga bandıdır(10). UVB fotonları UVA fotonlarına göre 1000 kat daha enerjik olup güneş yanığı, bronzlaşma ve fotokarsinogenezden sorumludur(8).

UVB güneşe maruziyet sonrası meydana gelen eritemin de başlıca sorumlusudur. Dalga boyu içinde 313'nm de pik yapan yapay kaynaklar kullanılarak dar-bant UVB (DBUVB) olarak adlandırılan tedavi yöntemi geliştirilmiştir. İlk olarak 1984 yılında 311 nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambaları geliştirilmiştir(10). UVB retinoidler, metotrexate ve siklosporin gibi sistemik tedavilerle beraber uygulanabilmektedir(6). DBUVB ve retinoid kombinasyonuna ise Re-UVB denilmektedir.

UVB özellikle melanom dışı cilt kanseri nedeni olarak gösterilmiştir. Melanositler UVB'ye fizyolojik dozlarda daha dirençlidir ve tekrarlayan dozlarda DNA hasarı nedeniyle malign dönüşüm olabilir(1).

Dar Bant UVB Endikasyonları

DBUVB ilk olarak psöriyazis tedavisinde kullanılmıştır. Bununla birlikte vitiligo, atopik dermatit, pruritus, morfea, alopesi areata, edinsel perforan dermatoz, lenfomatoid papülozis, numuler dermatit, mikozis fungoides yama evresi, liken planus, liken simpleks kronikus, seboreik dermatit, pitriazis rosea, pitriazis likenoides kronika, pitriazis rubra pilaris, subkorneal püstüler dermatoz, gebeliğin pruritik papülleri, yaygın granuloma anulare gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır(6,10).

Dar Bant UVB Etki Mekanizması

UVB kısa dalga boyu nedeniyle epidermis tarafından emilir endojen kromofor denilen yapılarla etkileşir. Keratinositlerde endojen kromofor olan DNA'nın hasarına yol açarak pirimidin dimerleri, pirimidin-primidon fotoürünleri ve bunların izomerlerine neden olur(1,8,11). İnflamasyon ve immünsüpresyonu indükler, hücresel proliferasyonu artıran poliaminlerin biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan ornitin dekarboksilazı indükler(8).

Terapötik etkilerinin çoğu pirimidin dimerleri ile ilişkili olan immünsupresif etkilerine bağlıdır. Keratinositlerin interlökin-1(IL-1) ve IL-6, prostoglandin E2 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi medyatörleri salgılamasını sağlayarak immün cevapta değişikliklere neden olur. Langerhans hücrelerinin antijen sunma fonksiyonlarını etkiler. IL-12, interferon-gama ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin T hücreleri tarafından üretimini azaltmaktadır. UVB maruziyeti DNA, RNA ve protein sentezinde geçici bir azalmaya neden olur. Tümör supresor geni p53'ün ekspresyonunu indükleyerek hücre siklusunda duraklamaya veya hücre apoptozisine yol açar(11).

Dar Bant UVB Yan Etkileri

Akut yan etkileri arasında eritem, kuruluk, kaşıntı, bül gelişimi, bronzlaşma ve rekürren herpes simpleks enfeksiyon sıklığında artış bulunmaktadır. Kronik yan etkileri arasında ise fotoyaşlanma ve karsinogenez yer almaktadır(6,12).

2.1.2. UVA Fototerapisi

Dalga boyu spektrumu 320-400 nm dalga boyları arasında değişen UV ışınıdır. UVA'nın hastalıkları tedavi edebilecek kontrollü fototoksik reaksiyonu oluşturabilmesi için psoralenler ile kombine edilmesi gerekmektedir ve bu kombinasyon PUVA olarak bilinmektedir(6).

Milattan önce 2000'li yıllarda Mısır ve Hindistan'da Ammi majus, Psoralea corylifolia gibi doğal psoralen içeren bazı bitki ekstraktlarının kullanımından sonra güneş ışınlarına tutularak vitiligolu hastaların tedavisinin yapıldığı bilinmektedir. Modern anlamda psoralenlerin kullanımı ile ilgili ilk uygulama ise Mısırlı El Mofty tarafından vitiligolu hastalarda başlatılmıştır. 1974'de oral psoralen alımından sonra UVA uygulamalarının psoriasisde etkili olduğu gösterilmiş ve sonrasında pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır(13).

Psoralenler bitkilerden elde edilen lineer furokumarinlerdir. PUVA tedavisinde ultraviyole A maruziyeti öncesinde oral veya topikal olarak uygulandıklarında fotosensitizasyona neden olurlar. PUVA tedavisinde 8-metoksipsoralen (8-MOP, metoksalen); 4,5,8-trimetilpsoralen (TMP, trioksalen) ve 5-metoksipsoralen (5-MOP) olmak üzere 3 farklı psoralen kullanılmaktadır. En sık kullanılan psoralen 8-MOP'dur(4,13).

UVB'ye göre daha derine penetre olur ve DNA'yı doğrudan etkilemez ancak yine de oksidatif stres ile melanom dahil deri tümörlerine neden olabileceği bildirilmiştir(1).

PUVA Endikasyonları

Psoriyazis, livedo retikularis, palmoplantar püstülozis, mikozis fungoides solar ürtiker, vitiligo jeneralize liken planus, ürtikerya pigmentoza, alopesi areata, graft versus host hastalığı, granuloma anulare, pitriazis likenoides, lenfomatoid papüllozis, pitriazis rubra pilaris, lokalize skleroderma, pansklerotik morfea, subkorneal püstüler dermatozakuajenik pruritus, akuajenik ürtiker gibi hastalıklarda kullanılmaktadır(6,13).

PUVA Yan Etkileri

Akut yan etkileri UV dozları ve ilaç intoleransı ile ilişkili olup eritem, ödem ve bazen büllerle seyreden fototoksik reaksiyonlar, bulantı ve kaşıntıyı içerir. Çoğunlukla geçici ve önemsiz olan bu yan etkiler psoralenin uygulama şekline ve tedavi rejimine göre değişiklik gösterebilir. Fototerapinin uzun süreli yan etkileri arasında erken deri yaşlanması, pigment değişiklikleri ve deri maligniteleri yer alır(2).

2.1.3. UV'nin Melanositler Üzerine Etkileri

UVB temel olarak melanosit, keratinosit ve Langerhans hücreleri gibi epidermal yapılar tarafından absorbe edilir. Absorbe edilen UV ışığı, endojen kromoforlar tarafından emilir. UVB için en önemli kromoforlar; keratin, melanin, kollajen, elastin, ürokanik asit ve nükleer DNA'dır. Melanin deride önemli bir kromofor olup oksijen ve hidroksil radikallerini temizler, DNA'yı korur(1,14).

UV melanosit proliferasyonunu, melanogenezisi, melanositlerde kümelenme, boyut artışı ve deri eklerinde aktif melanosit migrasyonunu artırır. UV maruziyeti epidermis içindeki sitokin profilinde de değişikliklere neden olur. Keratinositler sitokinlerin temel kaynaklarıdır. Langerhans hücreleri ve melanositler gibi diğer epidermal hücreler ve epidermisteki lökositler de sitokin profilindeki değişikliklere aktif katkıda bulunurlar. PUVA ve UVB'nin T-lenfosit apoptozu yoluyla melanosit yıkımına neden olan otoimmün yanıtı baskılayan immünsüpresif etkileri de mevcuttur(14).

Melanosit proliferasyonunda hem UVA hem de UVB etkin role sahiptir. Kısa süreli olarak UV'ye maruz kalma ile kronik etkilenme melanositler üzerinde farklı değişikliklere yol açar. Kronik etkilenme melanosit proliferasyonuna, bazen de melanositlerin displazisine neden olur. Atipik melanositler ortaya çıkabilir. Daha yoğun etkilenmede ise melanositlerde yıkım ve pigment hücrelerinin kaybı görülür(15).

2.2. MELANOSİTİK NEVÜS

MN, nöral yarıktan epidermise göç eden melanoblastlardan gelişen melanositlerin benign proliferasyonudur. Epidermiste ve/veya epidermis dışında oluşan nevomelanosit yuvalarıyla karakterize lezyonlardır(4). Nevus hücreli nevüs, nevosellüler nevüs, nevositik nevüs, yumuşak nevüs, kıllı nevüs ve pigmente nevüs gibi terimlerle de adlandırılabilir(16). Halk arasında ‘ben’ olarak adlandırılan MN’ler ‘konjenital melanositik nevüsler’ ve ‘edinsel melanositik nevüsler’ olarak ikiye ayrılırlar.

Tablo1. Melanositik nevuslerin sınıflaması (17)

a. Edinsel Melanositik Nevüs
1.Jonksiyonel tip
2.Birleşik tip
3.Dermal tip
b. Konjenital Melanositik Nevüs
c. Diğer tipler
1. Halo Nevus
2. Spitz Nevus
3. Balon Hücreli Nevus
4. Psödomelanom
5. Atipik Melanositik Nevüs

2.2.1. Etyopatogenez

MN’lerin kökeni hakkında farklı hipotezler bulunmaktadır. İlk olarak 1893’de Unna tarafından MN hücrelerinin epidermal melanositlerden köken aldığı, daha sonra bu hücrelerin dermise göç ettiği ileri sürülmüş, bu sürece Almanca ‘damlama’ anlamına gelen “Abtropfung” adı verilmiştir. Bu görüşe göre nevüslerin başlangıçta dermoepidermal bileşkede melanositik proliferasyon olarak belirdiği, bileşik nevusa ilerlediği, sonrasında ise intradermal nevüsü oluşturduğu düşünülmektedir(18).

1951’de Masson dual orijin (çift köken) görüşünü öne sürmüştür. Bu görüşe göre epidermisdeki ve üst dermisdeki nevomelanositler epidermal melanositlerden köken alırken, derin dermisdeki nevomelanositler Schwann hücrelerinden köken almaktadır(18). Nevüslerin bir çok hücre tipini içeren hamartomatöz oluşumlar

olduğu yönünde hipotezler bulunsada bazı çalışmalar nevomelanositik nevusların klonal olduğunu ve spesifik BRAF mutasyonlarının nevüs gelişiminde rolü olabileceğini göstermiştir(18,19).

Embriyolojik dönemde melanoblastlar nöral yarıktan epidermise göç ederken matür melanositlere dönüşüm olur ve bu süreçte epidermiste melanositler ile keratinositler arasında yoğun dendritik bağlantılar kurulur. Melanosit kolonizasyonu oluşur ve melanin üretimi başlar. Bu melanin melanosit dendritleri ile keratinositlere ve kıl foliküllerine transfer edilir. Irksal deri rengi farklılığının nedeni melanosit sayısı değil melanositik dendritlerin düzeni ve melanogenezin yoğunluğudur. Melanin melanositlerin stoplazmalarında yer alan melanozom denilen organelde üretilir. Melanosit matürasyonunun en önemli belirteci melanin sentez enzimi olan tirozinazdır. Tirozinaz aktivitesi deri ve kıl pigmentasyonunda önemlidir. Melanositler farklılaşmalarını tamamladıktan sonra proliferasyon yeteneğini kaybederler. Epidermisin bazal tabakasında yerleşen bu melanositler çok nadir durumlarda proliferere olabilir. 30 yaşından sonra her dekatta epidermal melanositlerin %10-20'si kaybedilir. Melanosit morfolojisi değişir ve tirozinaz aktivitesi azalır(20).

Deri tipi melanositler tarafından üretilen melanin tiplerinden eumelanin ve pheomelanin üretim miktarına bağlıdır. Eumelanin kahverengi-siyah, pheomelanin sarı-kırmızıdır. Melanogenez enzimlerinin fonksiyonu ve substratlar, hangi melaninin üretileceğine karar verir(1,20).

Melanositler tarafından keratinositlere aktarılan melanin granülleri koruyucu bir bariyer oluşturacak şekilde keratinositlerin üst kısmına yerleşir ve keratinosit DNA'sını UV radyasyonundan korur. Bariyer oluşturma dışında keratinosit içindeki melanin UV'yi absorbe eder, hücre için zararlı olan serbest oksijen radikallerini (ROS) bağlar. Eumelanin pheomelanine göre daha iyi fotokoruyucu özellik gösterir ve ROS nötralizasyonu daha güçlüdür. Bu nedenle açık deri rengine sahip kişilerde deri kanseri riski daha yüksektir(20) .

2.2.2.Etyoloji ve Epidemiyoloji

En önemli etyolojik faktör güneş ışığı maruziyeti olmasının yanı sıra genetik faktörler, kişisel UV duyarlılığı ve hormonlar da suçlanmıştır(17,19,21). Gebelik ve

pubertedeki hormonal faktörler nedeniyle MN'ler büyüebilmekte veya renginde koyulaşma saptanabilmektedir(17,22).

MN'lerin gelişmesine sebep olan faktörler Tablo da belirtilmiştir(19).

Tablo 2: Melanositik Nevüslerin Gelişme ve/veya Büyümelerini Tetikleyen Faktörler

Işık teması	• Multipl veya ciddi güneş yanıklarına neden olan güneş teması • Aralıklı yoğun güneş teması • Kronik orta dereceli güneş teması (düşük enlemde ikamet) • Neonatal fototerapi
Deri hasarı	
Bül oluşturan süreçler	• Toksik epidermal nekroliz/Stevens-Johnson sendromu • Epidermolizis bülloza-junctional • Kükürt-hardal gazı temasına sekonder gelişen bül • Ciddi güneş yanığı
Sikatriş oluşturan süreçler	• Liken sklerozis
Sistemik immünsupresyon	• Kemoterapi, özellikle çocukluk çağı hematolojik maligniteleri için • Allogenik kemik iliği transplantasyonu • Solid organ transplantasyonu, özellikle renal • İnsan immünyetmezlik virus enfeksiyonu/edinsel immünyetmezlik sendromu • Kronik miyeloid lösemi • Anti-tümör nekrozis faktör tedavisi
Artan hormon seviyeleri	• Hamilelik • Büyüme hormonu (nevus sayısında değil, hacminde artış) • Addison hastalığı • Tiroid hormonu
Diğer	• Çocuklarda atopik dermatit (farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar)

- Postoperatif ateş
 - Nöbetler veya elektroensefalografik anomaliler
-

MN sayıları ırklar arasında farklılık gösterir ve prevalansı siyah ırkta, beyaz ırka göre daha düşüktür(4). Prevelans deri tipi, yaş, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak da değişmektedir(23).

MN'lerin sayıları açık tenli, mavi veya yeşil gözlü, açık kahve ya da sarı saçlı, çillenme eğilimi olan ve cildi kolay yanan kişilerde daha fazladır. Güneş maruziyetinin daha yüksek olduğu bölgelerde MN yoğunluğu daha erken yaşlarda pik yapmaktadır(21).

Edinsel MN'ler genellikle doğumdan sonra ortaya çıkar, simetrik olarak büyüyüp daha sonra stabil hale gelir veya gerileyebilirler(16,23). Erken çocukluk döneminde az sayıda nevus bulunurken, puberte döneminde hızlı bir artış gösterebilir. Üçüncü dekatta en yüksek sayıya ulaşp ilerleyen yaşla birlikte MN'lerde gerileme görülebilir(23).

Özellikle çocukluk dönemindeki güneş maruziyeti MN gelişiminde önemlidir(21,24).

Türkiye'de Akyol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çocuklarda edinsel MN prevalansı %73,5 olarak saptanmıştır. Açık ten rengine sahip olanlarda ve erkeklerde MN sayısının daha fazla olduğu saptanmış olup yaşla birlikte MN sayısının arttığı gözlenmiştir(25). Benzer bir çalışma da Uslu ve arkadaşları tarafından yapılmış ve MN sayısı ile cinsiyet, deri fototipi ve deri rengi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır(26).

Melanom ise melanositlerden köken alan malign bir tümör olup çoğunlukla kutanöz orijinlidir. Bununla birlikte oral mukoza, konjonktiva, genital mukoza, üvea ve leptomeninkslerden de kaynaklanabilir(27). Deri kanserlerinin %5'inin oluşturmakla birlikte ölümlerin %75'inden sorumlu olan en agresif tiptir(28). Aralıklı yoğun UV maruziyeti ve özellikle çocukluk çağında ciddi güneş yanığı öyküsü melanom için kuvvetli risk faktörleridir. Özellikle UVB daha kritiktir(27). Kümülatif UV ise lentigo malign melanom gelişiminde etkilidir. Düzenli GK kullanımının yeni melanom insidansını azalttığı gösterilmiştir(28). Deri tipi 1-2

olanlar, melanom ya da multipl nevüs hikayesi, displastik ve konjenital MN'si olanlar da melanom gelişimi açısından riskli kişilerdir(29).

Stern ve ark.'ları PUVA tedavisi alanlarda UVA kümülatif dozu ile orantılı olarak kutanöz melanom gelişme riskinin arttığını özellikle 250 seans ve üzerinde tedavi alanlarda riskin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(30).

Tablo 3: Fitzpatrick'in deri tipleri

Tip 1	Beyaz cilt rengine sahip, daima yanan ve hiç bronzlaşmayan
Tip 2	Beyaz cilt rengine sahip, daima yanan ve bazen bronzlaşan
Tip 3	Beyaz cilt rengine sahip, çok az yanan, yavaş ve düzgün dağılımlı bronzlaşan
Tip 4	Açık kahverengi cilt rengine sahip, çok az yanan ve daima bronzlaşan
Tip 5	Kahverengi cilt rengine sahip, nadiren yanan ve koyu bronzlaşan
Tip 6	Koyu kahverengi cilt rengine sahip, hiç yanmayan ve koyu bronzlaşan

2.2.3. Klinik Bulgular

MN'ler, nevomelanositlerin epidermis (junctional), dermiş (intradermal) ya da hem epidermis hem dermiş (bileşik) içinde yerleşmesi sonucu oluşur. Edinsel MN'lerin klinik görünümleri oldukça farklı olabilir. Çıplak gözle görünümleri benzerdir. Homojen yüzeyli, yuvarlak ya da oval, düzgün kenarlı ve keskin sınırlı lezyonlardır. Papillomatöz, kubbe şekilli, sapsız, düzgün yüzeyli olabilir. Ten rengi, pembe ya da kahverenginde olabilir. Eleve lezyonlarda açık renk ve intradermal nevüs komponent daha fazladır. Düz nevüslerde koyu renk ve junctional komponent ön plandadır. Koyu tenli kişilerde nevüs rengi de koyudur. Akral ve mukozal yerleşimli nevüsler melanom açısından dikkatli incelenmelidir(16).

2.2.4. Histopatoloji

Epidermisdeki nevomelanositlerin nukleuslarının büyüklüğü epidermal melanosit büyüklüğüne benzerdir. Nevomelanositler epidermiste çevresinde

retraksiyon defekti bulunan yuvalar oluştururlar. Nevus hücreslerinin sitoplazması ve nukleusları soluk boyanır, nukleolus da genellikle gösterilebilir. Üstteki epidermis genellikle normaldir ancak ancak lentiginöz paternde kalınlaşma gözlenebilir(4,16).

Nevusun dermal komponentinde büyük epiteloid hücreler epidermis ve yüzeyel papiller dermisde, daha küçük hücreler ise derin dermisde bulunur ve yukarıdan aşağı doğru düzenli bir yapı izlenir(4).

2.2.5. Tedavi

MN'lerin çoğu tedavi gerektirmez. Benign görünümlü lezyonların eksizyonu kozmetik nedenlerle veya devamlı irritasyona maruz kalması nedeniyle yapılabilmektedir. Klinik olarak şüpheli atipik lezyonlar ise histopatolojik inceleme için eksize edilmelidir. Lezyonun tam çıkarılması en iyi eliptik eksizyon ile olmaktadır. Dermataskopi benign ve potansiyel olarak malign özellikler gösteren lezyonların ayırımında kullanılır(4,16).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Pigmente lezyonların ayırıcı tanısında solar lentigo, cafe-au-lait makülü, blue nevus, dermatofibrom, kaposi sarkomu, seboreik keratoz, epidermal nevus, spitz nevus, piyogenik granülom, atipik melanositik nevus, malign melanom düşünölmelidir. Pigmente olmayan lezyonların ayırıcı tanısında fibröz papöl, verruka, molloskum kontagiozum, dermal müsinöz, clear cell akantoma diğere lezyonların ayırıcı tanısında ise konjenital melanositik nevus, histiyositoma, liken planus, sarkoidoz, psoriyazis, nörofibrom, anjiyom, mongol lekesi düşünölmelidir(17).

2.2.7. Prognoz ve Komplikasyon

Edinsel MN'lerin çoğu bebeklikten sonra ortaya çıkıp yaşamın ikinci ve üçüncü dekadlarda en yüksek sayıya ulaşmaktadır(31). MN'ler yedinci ve onuncu dekadlar arasında gerileyebilmektedir(4). Nevusun gerilemesinin nöroid, fibröz, musinöz ve yağ dejenerasyonu ile gerçekteştiğı düşünölmektedir(32).

Nevüsler ayrıca inflamatuvar halo fenomeni ile de gerilemekte, humoral ve hücre sel immünite nevüs yıkımına neden olmaktadır(4). Melanom riski MN sayısına

ve tipine göre değişebilmektedir. Erişkinlerde 100'den fazla MN bulunması melanom riskini arttırmaktadır(4,33). Tucker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 100 veya daha fazla sayıda MN'e sahip hastaların 25 ve daha az sayıda MN'e sahip hastalara oranla 3,4 kat melanom gelişme riski bulunmuştur. Atipik nevüs olmayanlara kıyasla 10 veya daha fazla atipik nevüs olan hastalarda göreceli risk 12 kat olarak bulunmuştur (33).

2.3. DERMOSKOPI

Dermoskopi (Dermatoskopi, epiluminesans mikroskopi, yüzey mikroskopisi) optik büyütme sayesinde çıplak gözle görülmeyen morfolojik özelliklerin görüntülenmesine olanak sağlayan, özellikle pigmentli deri lezyonlarının tanınması ve ayrımında kullanılan derinin noninvaziv inceleme yöntemidir(34). Epidermisteki renk ve yapıları belirginleştiren, dermoepidermal bileşkeyi ve papiller dermisi görünür hale getiren bu teknik, klinik ile dermatopatoloji arasında bağlantı kurmaya yardımcı olmaktadır(35,36).

Dermoskopi benign ve malign pigmentli deri lezyonlarının ayırıcı tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip non invaziv bir tanı yöntemidir. Dermoskopi alttaki histopatolojik yapılarla ilişkili pigmentli yapıları görselleştirerek erken tanı olanağı sağlar ve biyopsi ya da total eksizyon kararı vermede yardımcı olur. Bununla birlikte, benign nevüslerin gereksiz eksizyon sayısını en aza indirip gerçek melanom olan tüm lezyonların eksizyonunu dengede tutmak gerekmektedir (3,5,36).

2.3.1. Tarihçe

Deri yüzey mikroskopisi ilk kez 1663'de Kolhaus tarafından tırnak kıvrımındaki küçük damar yapılarının mikroskop yardımıyla incelenmesiyle başlamıştır. 1878'de Abbe ışık mikroskopunda ilk kez immersiyon yağını kullanmıştır. 1893'de Unna bu prensibi deri yüzey mikroskopisi için uygulayarak lupus vulgaris olgusunda immersiyon yağı ve lam kullanarak inceleme yaparak diaskopi terimini kullanmıştır. Dermatoskopi terimi ilk kez 1920'de Alman dermatolog Johann Saphier tarafından kullanılmıştır. Deri renginin epidermisdeki

diffüz renge ek olarak rete çıkıntılarındaki pigment birikiminden oluştuğunu saptamıştır. MN'leri incelemiş ve ilk kez globülleri tanımlamıştır. Goldman 1950'lerde pigmente deri lezyonlarında kullanmaya başlamış ve ilk taşınabilir dermatoskopu üretmiştir. Rona Mac Kie 1971'de, yüzeysel mikroskopi yöntemini pigmente deri lezyonlarının benign ve malign ayırımı için kullanmıştır. P. Fritsch ve R. Pechlaner 1981'de benign ve malign deri lezyonlarını çeşitli pigment ağı özellikleri tanımlayarak ayırt etmeye çalışmışlardır(34,37). H. Pehamberger ve ark.'ları 1987'de pigmente deri lezyonlarının tanısında patern analizi yöntemini ortaya atmıştır. H.P. Soyer ve ark.'ları 1989'da altta yatan histopatolojik özelliklerle dermatoskopik kriterlerin ilişkisini yayınlamışlardır. W. Stolz ve ark.'ları 1994'te erken melanom tanısı için dermatoskopide yeni ve pratik metod olarak ABCD kuralını tanımlamışlardır. Menzies ve ark.'ları 1996'da Menzies'in skorlama yöntemini, Argenziano ve ark.'ları ise 1998'de melanom tanısı için dermatoskopide 7 özellik kontrol listesini önermişlerdir. Son olarak 2004 yılında H.P. Soyer ve ark.'ları melanomun erken tanısında 3 özellik kontrol listesini yayınlamışlardır(34).

2.3.2. Teknik

Derinin optik dansitesinin ve kırılma indeksinin havadan farklı olması nedeniyle görünen ışığın büyük kısmı deri yüzeyinden geri yansımakta ve çıplak gözle daha derindeki yapılar izlenememektedir. İmmersiyon sıvısı kullanılarak stratum korneumda bulunan hava miktarı azaltılır böylelikle ışığın yansıması en aza indirilerek epidermis yarı saydam hale getirilir, daha derindeki yapıların izlenebilmesi mümkün olur. Cam lam ile bası uygulanması ile de deri yüzeyindeki lezyonlar daha iyi değerlendirilebilir. Dermatoskopta bulunan büyütücü optik sistem ile epidermis, dermo-epidermal bileşke ve dermal yapılar değerlendirilebilir. 1980'li yılların sonlarında geliştirilen ve rutin muayenede en sık kullanılan dermatoskop x10'luk büyütme sağlayan el dermatoskopudur(38). Dermoskopi aletleri ile x6'dan x400'e kadar değişen büyütme kullanılabılır ancak en uygun büyütme x6 ile x40 arasında olduğu kabul edilir(39).

Dermatometri için kullanılan immersiyon sıvıları su, mineral yağlar, alkol ve jelleri içerir. %70 etanolün en iyi immersiyon sıvısı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonları azaltması da önemli avantajıdır. Göz veya mukozalara

yakın bölgelerde ise ultrason jelleri önerilmektedir. Tırnaktaki lezyonları değerlendirme de ultrason jelleri kullanılmaktadır (40-42).

2.3.3. Dermatoskopi Çeşitleri

El Dermatoskopu

En sık kullanılan dermatoskop x10'luk büyütme sağlayan ve lezyon hakkında bilgi veren el dermatoskopudur. Görüntü ve bilgi depolayamaması ve aynı hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlayamaması dezavantajlarıdır. Hem ucuz hem de kullanımı kolay olan bu aletlere örnek olarak Dermatoscope Delta®10-20 (Heine), DermoGenius® (LINOS Photonics Inc), Episcopes® (Welch Allyn), DermLite Platinum® (3Gen, LLC) verilebilir(34,38).

Stereomikroskop

Epidermal ve subepidermal yapıların üç boyutlu ve yüksek kalitede görüntüsünü alabilen binoküler optik mikroskoptur. x6 ile x40 arasında büyütme yapabilir. Dijital fotokamera takılarak görüntüleri belgelenebilir(38).

Videodermatoskoplar

Yüksek çözünürlüklü bir videokamera, bağlı olduğu prob yardımıyla görüntüleri monitöre yansıtmaktadır. Bu görüntüler aynı zamanda dijital olarak veri bankasına gönderilmekte, bilgisayar analizleri ve takipleri yapılabilmektedir. Hasta takibini kolaylaştırması ve bilgisayar ağı ile telekonsültasyona imkan tanınması diğer avantajlarıdır. Elektronik dermatoskoplara DermoGenius Ultra®, Fotofinder Dermoscope®, Molemax III®, MicroDERM®, DB-Derma Mips®, NevusScan®, SolarScan®, VideoCap 100® örnek gösterilebilir(34,38).

2.3.4. Dermoskopi kullanım alanları

Dermoskopi ile epidermis, dermoepidermal bileşke, yüzeysel dermis ve yüzeysel vasküler pleksustaki damarlar incelenebilir. Pigmente lezyonlar dışında hemanjiom, anjiokeratom, piyojenik granülom ve subungual hemoraji gibi vasküler patolojilerde, amelanotik melanom, bazal hücreli karsinom, Bowen hastalığı, dermatofibrom, melanom metastazları, keratoakantom, sebace hiperplazi, seboreik keratoz, aktinik

keratoz, saç hastalıkları, otoimmün hastalıklarda tırnak kıvrımının incelenmesinde, çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda kullanılabilmektedir(43-45).

2.3.5. Dermoskopik Kriterler

Renk

Dermoskopinin kullanımı ile çıplak gözle farkedilemeyen çok sayıda yapı ve renk tespit edilebilir. Açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah, mavi, mavi-gri, kırmızı, sarı ve beyaz gibi renkler izlenebilir. Melanositik neoplazilerdeki en önemli kromofor melanindir. Melanin deride bulunduğu lokalizasyona göre farklı renklerde görülebilir. Eğer stratum korneum ve üst epidermisde bulunuyorsa siyah, epidermisde ise açık veya koyu kahverengi, papiller dermisde gri-mavi, retiküler dermisde ise çelik mavisi renkte görülür(34,46). Regresyon alanları ve skar benzeri değişiklikler beyaz renk ile; artmış vaskülarite veya travma ise kırmızı renk ile ilişkilidir(34).

Tablo 4: Dermoskopide görsel rengi oluşturan melanin lokalizasyonu ve oluşumlar (34)

Renk	Melanin Lokalizasyonu ve Oluşumlar
Siyah	Stratum korneum ve üst epidermis
Açık-koyu kahverengi	Epidermis ve dermoepidermal bileşke
Gri-mavimsi	Papiller dermis
Çelik mavisi	Retiküler dermis
Beyaz	Fibrozis, regresyon veya skar
Kırmızı	Vasküler oluşum, travma, neovaskülarizasyon

2.3.5. Melanositik Lezyonlarda İzlenen Dermatoskopik Yapılar

Pigment Ağı: Pigment ağı bal peteği görünümünde pigmente çizgiler ve hipopigmente deliklerden oluşmaktadır(34). Lezyonun melanositik olduğunu gösteren önemli dermoskopik bulgulardandır(47). Ağ yapısı rete uzantılarında yoğun melanin birikimine bağlı olarak oluşur(48).Çizgiler melaninin dermoepidermal bileşkedeki varlığını, boşluklar ise dermal papillaların uçlarını ve epidermal

suprapapiller alanı işaret eder(46). Benign MN'lerde ağ yapısı açık-koyu kahverengi, düzenli ve uniformdur. Pigment ağ yapısı tipik veya atipik karakterde olabilir. Ağ gözleri küçük ve eşit aralıktadır ise ve lezyon periferinde pigment ağ giderek inceliyorsa buna tipik pigment ağı denir. Atipik pigment ağında ise daha koyu renkte ve kalın ağ telleri, düzensiz, farklı büyüklüklerde ağ gözleri bulunmaktadır. Pigment ağı periferde genellikle daha koyu renktedir ve birdenbire kesilerek sonlanır(34,47).

Nokta: Kahverengi, siyah, gri-mavi renkte, çapı 0.1 mm'den küçük yuvarlak yapılardır. Siyah noktalar stratum korneum ve epidermisin üst tabakalarındaki pigment birikimini, kahverengi noktalar ise dermoepidermal bileşkedeki fokal melanin birikimini göstermektedir(34,46). Gri-mavi veya mavi granüller melanofajlar içindeki veya derin papiller dermis veya retiküler dermiste serbest bulunan melanin parçalarına bağlıdır(49). Stratum korneumdaki pigment yapılar siyah görünümlü olup, dermoepidermal bileşkede kahverengi, papiller dermiste ise gri-mavi renkte görünürler(48).

Globül: Çapları 0,1 mm'den daha büyük, kahverengi, siyah renkte yuvarlak veya oval yapılardır. Histopatolojik olarak epidermisin alt tabakalarında, dermoepidermal bileşkede veya papiller dermiste bulunan pigmente benign/malign melanosit yuvalanmalarını, melanin kümelerini ve/veya melanofajları göstermektedir(46,47).

Nokta ve globüller benign ve malign melanositik lezyonlarda bulunabilir. Benign lezyonlarda özellikle merkezde yerleşirken malign lezyonlarda periferde yerleşim gösterir(34,48). Melanomda ise farklı büyüklük ve şekillerde olup sıklıkla lezyon periferine yerleşirler(34,50).

Dallanmış ışınsal yapılar(Branched streaks): Bozulmuş ve kırılmış ağ yapısını ifade eder. Epidermis veya papiller dermisdeki köprüleşen melanosit yuvalarının ve pigmente retelerin kalıntısıdır(34,51).

Işınsal yapılar(Streaks): Işınsal uzantı ve Psödopod kavramlarını içerir(34,51). Histopatolojik olarak dermoepidermal bileşkedeki melanosit yuvalarını yansıtır(46).

Işınsal uzantı (Radial streaming): Lezyonun periferinde radyal ve asimetrik olarak yerleşen paralel lineer uzantılardır. Histopatolojik olarak birbiriyle birleşmiş melanosit yuvalarını gösterir. Pigmente içsi hücreli nevusda (Reed nevus) bulunur (34,46).

Psödopod: Lezyon periferinde yerleşen kahverengi-siyah renkte parmağımsı uzantılardır. Ucunda küçük topuzlar olabilen tümör gövdesine veya doğrudan pigment ağı bağlı yapılardır. Birbiriyle birleşmiş melanosit yuvalarını göstermektedir. Yüzeyel yayılan melanomun en spesifik bulgularındandır (34,46).

Yapısız Alanlar (Structureless areas): Belirgin bir dermoskopik yapının (globül, ağ yapısı vb.) gözlenmediği alanlardır. Bu alanlar hipopigmente veya depigmente olabilir (34).

Leke (Blotch): Yoğun melanin birimi nedeniyle alttaki yapıların görülmesini engelleyen, simetrik veya asimetrik dağılım gösteren, lokalize ya da diffuz, siyah, kahverengi renkte yapısız alanlardır(34,46).

Regresyon Yapıları: Deri renginden daha açık renkte skar benzeri depigmentasyon ya da serpilmiş karabiber (hipopigmente alan içinde multipl mavi-gri noktalar) şeklinde izlenir. Histolojik olarak fibrozis, pigmentasyon kaybı, epidermal incelme, retelerde silinme görülür ve melanin granülleri dermisde serbest halde veya papiller dermisde melanofajlar içinde bulunabilir(34,50).

Mavi beyaz tül: Üzeri buzlu cam gibi bulanık görünümde, düzensiz sınırlı, yapı içermeyen ve lezyonun tamamını kaplamayan mavi-beyaz pigmentasyondur(34,47). Histopatolojik olarak kompakt ortokeratozla birlikte dermisde yoğun pigmentli hücre veya melanin toplulukları bulunmaktadır(34,51).

Mavi beyaz yapılar: Herhangi bir tipte mavi ve/veya beyaz rengin varlığını gösterir. Mavi-beyaz tül ve regresyon(beyaz skar-benzeri depigmentasyon, serpilmiş karabiber görünümü) yapılarını içerir(51).

Vasküler yapılar: Pigmente deri lezyonlarında dermatoskopik olarak virgül benzeri, noktasal, dallanmış ve firkete damarlar izlenebilir. Atipik vasküler yapılarda lineer veya noktasal damarlar lezyon içinde düzensiz olarak dağılmışlardır. Bazı vasküler yapılar neovaskülarizasyonu gösterir(34,51). Vasküler yapılar ilk kez 1996'da J. Kreusch ve F. Koch tarafından tanımlanmış; daha sonra Argenziano ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. Vasküler yapıları değerlendirirken damarların komprese olmaması için lezyon üzerine mümkün olduğunca az basınç uygulanmalıdır. İmmersiyon için ultrason jelinin kullanılması ile deri lezyonunun değerlendirilebilmesi için gerekli olan basınç miktarı azaltılabilir(34).

Tablo 5: Dermoskopide karşılaşılan vasküler yapı ve klinik tanı(34,43)

Vasküler Yapılar	Klinik Tanı
Virgül-benzeri damarlar (“comma-like”)	Dermal nevüs
Çelenk-benzeri damarlar (“crown”)	Sebase hiperplazi
Dallanan damarlar (“arborizing”)	Bazal hücreli karsinom
Firkete damarlar (“hairpin”)	Melanom,seboreik keratoz, keratoakantom
Noktasal damarlar (“dotted”)	Nevüs, melanom, Aktinik keratoz, Bowen
Lineer-düzensiz damarlar	Melanom, skuamöz hücreli karsinom

Milia Benzeri Kistler: Seboreik keratoz lezyonlarında gözlenen beyazımsı veya sarımsı yuvarlak yapılardır. Histopatolojik olarak intraepidermal keratinle dolu kistleri gösterir. Bazen konjenital nevuslarda ve papillomatöz MN’lerde izlenebilir(34,35).

Komedon Benzeri Açıklıklar: Sıklıkla seboreik keratoz lezyonlarında bulunmakla birlikte nadiren papillomatöz MN'lerde de bulunabilir. Histopatolojik olarak epidermisde keratin dolu invajinasyonlara karşılık gelmektedir(34).

Parmak İzi Benzeri Yapılar: Bazı düz seboreik keratozlarda parmak izine benzer şekilde paralel ince sırtlanmalar bulunur(34,35).

Beyin Benzeri Yapılar: Seboreik keratozda düzensiz, lineer keratinle dolu fissürler bulunur. Çok sayıda fissür, lezyona beyin benzeri bir görünüm verir(34,35).

Yaprak Benzeri Alanlar: Akça ağacı yaprağına benzetilen bu yapılar pigment ağı yokluğunda bazal hücreli karsinomayı düşündürür. Kahveden gri-maviye değişen renkte bulböz yapılardır. Genellikle lezyon periferinde yerleşirler(34,35).

Tekerlek Benzeri Alanlar: Daha koyu renkli santral bir eksenle birleşen iyi sınırlı kahverengi, gri-mavi renkteki uzantılardır(34,51).

2.3.6.Pigmente Deri Lezyonlarına Yaklaşım

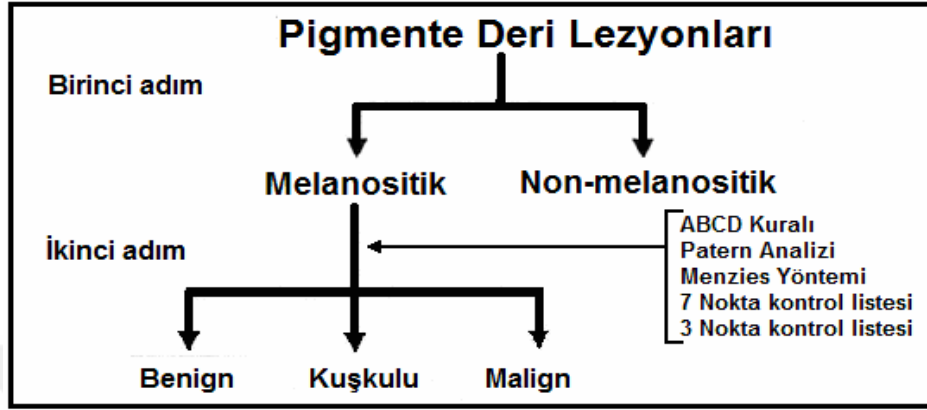
Pigmente deri lezyonlarına yaklaşırken öncelikle lezyonun melanositik olup olmadığı ayırt edilmelidir. Pigment ağı, dallanmış uzantılar, pigmente agreg globüller, psödoag yapısı, homojen mavi pigmentasyon veya paralel patern (avuç içi, ayak tabanı ve mukozal yüzeylerde) varlığı lezyonun melanositik olduğunu göstermektedir(34,52).

Dermatoskopik olarak melanositik lezyon bulgularını içermeyen lezyonlar seboreik keratoz, hemanjiom, bazal hücreli karsinom yönünden değerlendirilmelidir. Komedon benzeri açıklıklar, beyin benzeri görünüm, milia benzeri kist, parmak izi benzeri görünüm, güve yeniği kenarların varlığı seboreik keratozu düşündürür. Bazal hücreli karsinomda dallanmış damarlar, yaprak benzeri alanlar, tekerlek benzeri alanlar, büyük mavi-gri ovoid yapılar, mavi-gri globüller veya ülserasyon gibi dermatoskopik özellikler görülebilmektedir(34,52).

Lezyonun melanositik olduğu düşünülüyorsa ikinci aşamada benign ya da malign ayırımına karar verilir. Bu aşamada ABCD kuralı, Patern analizi, ,

Menzies'in skorlama yöntemi, 7 özellik kontrol listesi ve 3 özellik kontrol listesi kullanılabilmektedir(34,52).

Şekil 1: Melanositik ve nonmelanositik lezyonların iki basamaklı değerlendirme şeması



ABCD Kuralı: 1994’de Stolz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup melanositik deri lezyonunun benign, şüpheli veya malign olup olmadığı sorusuna cevap vermek için geliştirilmiştir. A(Asimetri), B(Border-Kenar), C(Color-Renk) ve D(Differential structures-farklı yapılar) kriterlerine göre lezyon değerlendirilir ve puanlama yapılır(n,P). Elde edilen değere total dermoskopik skor (TDS) denilmektedir. TDS 1-8,9 arasında değişmektedir. TDS arttıkça lezyonun malign olma olasılığı artar(34,53).

Tablo 6: ABCD kuralı skorlaması

	Ölçütler	Skor	Katsayı
A:Asimetri	2 eksende renk, yapı ve kenar asimetrisi	0-2	X1,3
B: Kenar	8 segment: ani pigment sonlanması olan her segment için 1 puan	0-8	X0,1
C: Renk	6 renk varlığı: beyaz, kırmızı, mavi-gri, koyu kahverengi, açık kahverengi, siyah	1-6	X0,5
D: Ayırt edici yapılar	Pigment ağ yapısı, noktalar, globüller, ışınsal uzantılar, homojen yapısız alanlar	1-5	X0,5

TDS: (A skoru x 1.3) + (B skoru x 0.1) + (C skoru x 0.5) + (D skoru x 0.5)

TDS< 4.75: Benign melanositik nevüs

TDS= 4.75-5.45: Şüpheli lezyon

TDS> 5.45: Yüksek oranda melanom şüphesi

Bu skor hastanın izlenmesi veya lezyonun eksizyon kararının verilmesinde önemlidir(52).

Patern Analizi: 1987’de Pehamberger ve ark.’ları tarafından tanımlanmış olup 7000’den fazla pigmente deri lezyonunun analizine dayanarak bu sistemi oluşturmuşlardır. Diğer temel tanı metodlarına baz oluşturmuş ilk yöntemdir(34,54). Pigment ağı, nokta ve globüller, dallanmış uzantılar, mavi-beyaz tül, regresyon alanları, hipopigmente alanlar, leke ve vasküler yapılar gibi dermatoskopik yapıların yerleşimi, konsantrasyonu ve dağılımı bazı paternlerin oluşmasını sağlamaktadır. Lezyonlar melanositik/nonmelanositik olarak ayrıldıktan sonra global olarak retiküler, globüler, kaldırım taşı, homojen, patlayan yıldız paterni, paralel ve nonspesifik patern açısından değerlendirilir(54).

En sık görülen patern retiküler paterndir. Retiküler paternde lezyonun büyük bir kısmında pigment ağı bulunmaktadır. Retiküler patern akkiz MN’lerde, lentigo simpleksde, solar lentigoda, seboreik keratozun prekürsör lezyonlarında izlenebilir. Globüler paternde çok sayıda çeşitli büyüklüklerde, kahverengi, gri-siyah renkte yuvarlak veya oval yapılar bulunmaktadır. Akkiz melanositik nevuslarda ve papillomatöz dermal nevus izlenebilmektedir(55).

Menzies’in Skorlama Yöntemi: Patern analizinin modifiye halidir. Dokuzu pozitif ve ikisi negatif özellik olmak üzere 11 özellik tanımlanmıştır. Negatif özellikler; pigmentasyon paterninde simetri ve tek renk varlığıdır. Tanımlanan dokuz pozitif özellik ise; mavi-beyaz tül, multipl kahverengi noktalar, psödopodlar, ışınsal çizgilenme, skar benzeri depigmentasyon, periferik siyah nokta veya globüller, 5 veya 6 renk(açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah, mavi, kırmızı, gri), multipl mavi-gri noktalar ve genişlemiş pigment ağıdır. Bu skorlama sisteminde beyaz, renk olarak değerlendirmeye alınmamaktadır. Menzies metodundaki tüm kriterler var ya da yok olarak skorlanmaktadır. Pigmente bir lezyonun melanom tanısı alması için

negatif kriterlerin hiçbirini taşıyamaması ve bir veya daha fazla pozitif kriter bulundurması gerekmektedir(34,56).

Yedi Özellik Kontrol Listesi: Argenziano ve ark.'ları melanomda en sık görülen özellikleri tespit ederek patern analizini basitleştirip daha az kriter kullanarak yeni bir puanlama sistemi geliştirmiştir. Majör ve minör ölçütlere verilen puanların toplamı 3 veya üzerinde olması ile melanom tanısı konulmaktadır(34,53).

Tablo 7: 7 özellik kontrol listesi

Major Ölçütler	Puan
Atipik pigment ağı	2
Atipik vasküler patern	2
Mavi-beyaz yapı görünümü	2
Minör Ölçütler	
İrregüler uzantılar	1
İrregüler pigmentasyon	1
İrregüler nokta/globüller	1
Regresyon alanları	1

Üç özellik kontrol listesi: 2001'de internet üzerinden gerçekleştirilen dermatoskopi uzlaşma toplantısında (2001 Consensus Net Meeting on Dermatoscopy) melanomun diğer benign pigmentte deri lezyonlarından ayırımında özellikle üç ölçütün çok önemli olduğu ortaya konulmuştur(35,53,57). İki veya üç özelliğin varlığı kuvvetle melanomu düşündürür.

Tablo 8: 3 özellik kontrol listesi

Dermoskopik Ölçütler	Puan
Asimetri	1
Atipik pigment ağı	1

2.4. GÜNEŞTEN KORUYUCU KREMLER

Deri kanserleri oluşumunda ve erken yaşlanmada UV ışınlarının etkisinin kanıtlanması ve özellikle melanom insidansının giderek artışı nedeniyle güneş ışınlarının zararlı etkilerinden korunmak çok daha önem kazanmıştır. Güneşten korunmanın başlıca yöntemleri; güneşin en güçlü olduğu saatlerde direkt güneşten kaçınmak, şapka, gözlük ve koruyucu giysilerle güneş ışığını engellemek ve güneşten koruyucu ürünler kullanmaktır. Bunun dışında sistemik vitamin ve antioksidanların da fotokorunmada yardımcı olabileceği bildirilmektedir(14).

Fotokorunmanın önemli bir kısmını oluşturan güneşten koruyucular, güneş ışığının deriye geçişini azaltarak ya da engelleyerek zararlı etkilerini önleyebilen, çoğunlukla topikal kullanılan farmasötik preparatlardır. İlk olarak güneş yanığını önlemek amacıyla geliştirilen ve sadece UVB koruması içeren bu ürünler, günümüzde çeşitli UV filtrelerinin kombine edilmesi ile geniş spektrumlu koruma sağlamakta, deri kanserleri ve erken yaşlanmaya karşı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır(14).

Güneşten koruyucuların eritem /güneş yanığını önlemedeki etkinliğini değerlendirmek için kullanılan SPF ölçme birimi, ilk olarak 1962 yılında tanımlanmış ve 1978 yılında FDA tarafından kabul edilmiştir. SPF'nin ölçümü, UV ışınlarına maruziyetten 16-22 saat sonra deride eritem oluşturan en küçük UV dozu olarak tanımlanan (mJ/cm² cinsinden) minimal eritem dozu (MED)'na dayanır. SPF, güneşten koruyucu uygulanmış derinin MED'inin, korunmasız derinin MED'e oranı olarak tanımlanır. SPF değeri; UVB ışınları, UVA'dan 1000 kat daha eritematojenik olduğundan başlıca UVB'ye karşı koruma ölçütüdür. SPF değeri, ürünün içindeki aktif ajanın konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Farklı UV filtreleri kombine edilerek bu değer arttırılabilir. İdeal bir güneşten koruyucu, hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı korunma sağlamalı hem de kullanıcı uyumunu artıran kozmetik olarak görsel, duyuşsal ve dokunsal profile sahip olmalıdır(14).

Güneşten koruyucular, içerdikleri UV filtrelerinin etki mekanizmalarına göre klasik olarak organik (kimyasal) ve inorganik (fiziksel) olarak iki gruba ayrılır. Organik UV filtreleri, koruma spektrumlarına göre UVB ve UVA filtreleri olarak 2

alt grupta incelenir. İnorganik güneşten koruyucular, UV ışınlarını yansıtarak ya da dağıtarak etkili olur. Organik olanlar ise konjuge aromatik halka yapılarıyla ışınları absorbe ederek etkilerini gösterir(14). FDA tarafından onaylanmış organik ve inorganik UV filtreleri Tablo’da gösterilmiştir(14).

Tablo 9: GK’lerde organik ve inorganik UV filtreleri

<i>UV filtresi</i>	<i>Diğer isimleri</i>
Organik filtreler	
UVB filtreleri	
<i>Aminobenzoatlar</i>	
PABA türevleri	
Para-amino-benzoik asit	PABA
Padimat-O	Oktil dimetil PABA
<i>Sinnamatlar</i>	
Sinoksat	2-etoksietil
	p-metoksisinnamat
Oktinoksat	Oktil metoksisinnamat(OMC)
<i>Salisilatlar</i>	
Oktisalat	Oktil salisilat
Homosalat	Homomentil salisilat
Trolamin salisilat	Trietanolamin salisilat
<i>Diğerleri</i>	
Oktokrilen	Uvinul N539 T, OCR
Ensulizol	Fenilbenzimidazol sulfonik asit
UVA Filtreleri	
<i>Benzofenonlar</i>	
Oksibenzon	Benzofenon-3

Sulisobenzon	Benzofenon-4
Dioksibenzon	Benzofenon-8
<i>Dibenzoilmetanlar</i>	
Avobenzon	Parsol 1789
	Butilmethoksidibenzoilmetan
<i>Antrallatlar</i>	
Meradimat	Mentil antranilat
<i>Kamforlar</i>	
Ekamsul	Meksoril SX
	Terephtalydene dicamphor sulfonic acid
İnorganik filtreler	
Titanyum dioksit	TiO ₂ , Eusoleks T2000
Çinko oksit	ZnO (nanox)

GK kullanımı ile eritemojenik olan UVB'ye korunma sağlanırken, güneş altında geçirilen zamanın artmasına bağlı olarak UVA maruziyeti artmaktadır(58). Koyu deri tipine sahip ve güneşle derisi hızlıca esmerleşen kişilerde melanomun daha az görülmesi, bu kişilerde UV penetrasyon derinliğinin daha az olmasıyla ilişkilendirilmektedir(59). Aralıklı ve yoğun UV teması, melanom ve BCC patogenezinde önemliyken, kronik kümülatif yüksek doz UV maruziyeti SCC gelişim riskini arttırmaktadır(28,59).

Güneşten koruyucu ürünler, fotokarsinogenezdeki etkilerini UV ışınlarının neden olduğu p53 tümör baskılayıcı gendeki mutasyon, pirimidin dimer oluşumu ve DNA hasarı ile oluşan immunosupresyonu engelleyerek gösterir(14).

Yapılan çalışmalarda düzenli GK kullanımının aktinik keratoz ve SHK gelişimini önlediği, ayrıca var olan aktinik keratozların sayısını azalttığı, ancak BHK gelişimini etkilemediği gösterilmiştir. GK'lere karşı irritan veya alerjik kontakt dermatit ile fotoirritan ya da fotoallerjik kontakt dermatit gelişebilmektedir(14).

Amerikan Dermatoloji Akademisi Derneği, UV ışınlarına maruziyeti azaltmak amacıyla güneşten koruyucuların daha uygun kullanımını içeren bir rehber hazırlamıştır. Bu rehberdeki öneriler şunlardır(60).

1. Deri fototipi ne olursa olsun tüm bireyler, ışığa ve ısıya dayanıklı, ter ve suya dirençli UVA/UVB'ye karşı koruma sağlayan, geniş spektrumlu (SPF 30 veya üzeri) güneşten koruyucu kullanmalı,
2. Vücudun giysi ile kapatılmayacak olan tüm deri bölgelerine yeterli miktarda ve eşit şekilde uygulanmalı,
3. Dışarıda olunacaksa her gün düzenli kullanılmalı,
4. Burun, şakak bölgeleri, kulaklar, boyun arka ve yan yüzleri, eller, kollar, omuzlar ve ayak sırtları gibi bölgeler unutulmamalı,
5. Dudaklara UV filtreleri içeren (SPF 30 ve üzeri) dudak koruyucu ürünler uygulanmalı,
6. Yetişkinde vücudun açık kısımlarını kapatmak için gerekli olan miktar (30 mg ya da 2 yemek kaşığı) uygulanmalı,
7. Uygulanacak güneşten koruyucu miktarı, vücut ölçülerine göre hesaplanmalı,
8. Dışarıya çıkmadan 15 dakika önce kuru deriye uygulanmalı,
9. Her 2 saatte bir yeniden uygulanmalı, aşırı terleme ve yüzmeden sonra da tekrarlanmalıdır.

Zararlı UV ışınlarının bulutlu havalarda bile deriye ulaşabileceği, su, kar, kum gibi yüzeylerin bu ışınları yansıtabileceği de dikkate alınmalıdır. Fotoyaşlanma, immünsüpresyon ve deri malignitesi gelişiminde rol oynayan UVA'nın gün ve yıl boyunca etkinliğinin aynı olduğu, camdan ve bulutlardan geçebildiği unutulmamalıdır(14).

GEREÇ VE YÖNTEM

‘Dar Bant Ultraviyole B ve Psoralen+Ultraviyole A Tedavileri Sırasında Yeni Melanositik Nevüs Oluşumunun ve Opak Madde ile Kapatılan ve Opak Madde ile Kapatmaya Ek Olarak Güneş Koruyucu Uygulanan Mevcut Melanositik Nevüslerdeki Olası Dermoskopik Değişikliklerin Araştırılması’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 21.01.2015 tarihinde onay alındı. Çalışmaya Darbant UVB ($\pm$ Asitretin) veya PUVA ($\pm$ Asitretin) tedavisi endike olan hastaların alınması planlandı; bununla birlikte çalışmamız süresince PUVA endikasyonu konan hasta olmaması nedeni ile çalışma grubumuzu DB-UVB ($\pm$ Asitretin) tedavisi alan hastalar oluşturdu. Bu nedenle tez çalışmamızın adı ‘Dar Bant Ultraviyole B Tedavisi Sırasında Yeni Melanositik Nevüs Oluşumu ile Opak Maddeye Ek Olarak Güneşten Koruyucu Uygulanan ve Uygulanmayan Melanositik Nevüslerdeki Dermoskopik Değişikliklerin Araştırılması’ olarak düzeltildi.

Çalışmamız 28.01.2015-25.07.2016 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran vitiligo, psöriasis, kronik pruritus, mikozis fungoides, alopesi totalis gibi fototerapi endikasyonu olan ve tedavide fototerapi kararı verilen hasta grubunda yürütülmüştür. Çalışmaya Darbant UVB ($\pm$ Asitretin) tedavisi endike olan, 18 yaş üstü, gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşimli, boyutu >2 mm, melanom şüphesi taşımayan en az 2 adet MN’si olan hastalar dahil edildi. Kendisinde ya da ailesinde melanom ve/veya deri kanseri öyküsü, aktif enfeksiyon, atipik mole sendromu, inflamatuvar veya neoplastik hastalık öyküsü, immünsupresif ilaç ya da fototerapi öyküsü olan hastalar ile yapay UV maruziyeti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Baş-boyun ve distal ekstremitelerde gibi güneş gören bölgelerde bulunan MN’ler değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” dolduruldu ve imzalatıldı.

Hastaların demografik verileri, göz ve saç rengi, deri tipi, kişinin kendisinde ve ailesinde malignite öyküsü, immünsupresyon ilaç kullanım ve fototerapi öyküsü, geçirilmiş güneş yanığı öyküsü, MN’lerin konjenital/kazanılmış olup olmadığı ve

hastalık tanısı sorgulanıp kaydedildi. Hastaların deri rengi ve bronzlaşma özelliklerine göre deri tipi, Fitzpatrick'in deri tipleri kriterleri kullanılarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalara haftada 3 seans UV 7001K(TL-01) Waldmann cihazı ile tedavi verildi. Tedavi seanslarında her hasta için seçilen MN'lere GK sürülerek [GK(+)], geri kalanlara GK sürülmeksizin [GK(-)] opak madde ile kapatıldı. Seçilen MN'ler tedavi öncesi (0.ay), tedavi süresince 3 ay aralıklarla, tedavi bitiminde (Stop) ve tedavi bitiminden sonra 3. ay ve/veya 6.ayda (poststop) bilgisayarlı dermoskopi sistemi (FotoFinder Systems Inc, Columbia, MD, USA) ile kaydedildi. Tedavi bitiminden sonraki son kontrol "Poststop son kontrol" olarak kabul edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalara UVA-UVB'ye karşı koruma sağlayan organik ve inorganik filtre (tinosorb s, tinosorb m, uvinul a+ , uvinul t 150, uvinul mc 80, uvinul ms 40, titanyum dioksit, octyl salisilat) içeren SPF 50+ GK kullanıldı. Tüm takiplerde Otomatik Body Mole Mapping programı ile tüm vücut MN haritalaması yapıldı.

Veriler SPSS Statistics 21 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, en küçük - en büyük değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

BULGULAR

Çalışmamıza 24 hastaya ait 165 MN dahil edildi. Düzenli kontrollerine gelmeyen 6 hastaya ait 34 MN ve çalışmaya dahil edilen hastalardan fotoğraf kalitesi iyi olmayan 11 MN çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 18 hastaya (13K, 5E) ait 120 MN çalışmayı tamamladı. Yüz-yirmi MN'ün 42'sinin [18 GK(+);24 GK(-)] poststop son kontrol değerlendirmesi yapıldı. Hastaların yaş ortalaması $44,7 \pm 14,2$ olarak saptandı. Hastaların büyük bölümünü mikozis fungoides (n:5; %27,8) ve psöriyazis (n:5; %27,8) tanılı hastalar oluştuyordu. Fitzpatrick deri tipi 3 en sık saptanan deri tipi idi (n:14 ;%77,8). Ortalama tedavi dozu $32,9 \pm 33,3$ joule/cm² (min.1,53-maks.100,14) olarak hesaplandı. Bir hasta fototerapiye ek olarak asitretin tedavisi almaktaydı. UV tedavisi bitimi sonrası MN'ler ortalama $4,2 \pm 1,2$ ay (min-max: 3-6 ay) takip edildi. MN'lerin %43,3'ü (n=52) GK(+), %56,7'si (n=68) GK(-) grubu oluşturdu. Hastaların demografik özelliklerine ait parametreler Tablo-A'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri

Yaş; mean $\pm$ SD (min.-maks.) yıl	44,7 $\pm$ 14,2 (min-maks:20-73)
Cinsiyet; n _{Kadın} /n _{Erkek}	13/5
Vücut ağırlığı; mean $\pm$ SD (min.-maks.) kg	74,5 $\pm$ 13,4 (min-maks:50-102 kg)
Hastalık tanısı (n)	
Psöriyazis	5
Mikozis fungoides	5
Pruritus	3
Vitiligo	2
Granüloma anülare	1
Pitriazis likenoides kronika	1
Perforan dermatoz	1

Deri tipi (n)	
Fitzpatrick deri tipi 3	14
Fitzpatrick deri tipi 2	2
Fitzpatrick deri tipi 4	2
Saç rengi (n)	
Kahverengi	14
Siyah	3
Kumral	1
Göz rengi(n)	
Kahverengi	15
Siyah	1
Ela	2
Çili olan hasta (n)	5
Kazanılmış MN; mean $\pm$ SD (min.-maks.)	17,6 $\pm$ 6,6 (min:10-maks:34)
Şiddetli güneş yanığı öyküsü olan (n)	0

En sık gözlenen dermoskopik patern retiküler paterndi (n=50; %41); bu paterni azalan sıklık sırası ile homojen-retiküler patern (n=31; %25,8), homojen patern (n=17; %14,2), globüler patern (n=12; %10), globüler-homojen patern (n=8; %6,7) ve multikomponent patern (n=2; %1,7) takip etti. MN'lerin büyük bölümü gövde yerleşimliydi (n=84; %70).

Tablo 11: Anatomik lokalizasyonlarına göre GK(+) ve GK(-) MN'ler

Anatomik lokalizasyon	GK (+); n (%)	GK (-); n (%)	Total n (%)
Gövde	27 (%22,5)	57 (%47,5)	84 (%70)
Kol	21 (%17,5)	10 (%8,3)	31 (%25,8)
Bacak	4 (%3,3)	1 (%0,8)	5 (%4,2)
Total n(%)	52 (%43,3)	68 (%56,7)	120 (%100)

Takip süresince yeni MN oluşumu gözlenmedi. Tedavi bitiminde dermoskopik değişiklik gözlenen GK(-) MN oranı GK(+) MN'lerden fazlaydı; post stop son kontrolde stop kontrolüne ve tedavi öncesine göre her iki grup arasında dermoskopik değişiklik gösteren MN oranı benzer bulundu. (Tablo 12)

Tablo 12: Kontrollerde dermoskopik değişiklik gösteren MN'ler

	0 vs.stop	Stop vs.poststop	0 vs.poststop
GK(+);n(%)	19(%15,8)	6(%14,2)	6(%14,2)
GK(-);n(%)	38(%31,6)	6(%14,2)	3(%7,1)
P değeri	= 0,035	>0,05	>0,05
Total n	57(%47,5)	12(%28,5)	9(%21,4)

Anatomik lokalizasyonlarına göre GK(+) ve GK(-) MN grupları arasında dermoskopik değişiklik gösterip göstermemesi açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13:Anatomik lokalizasyonlarına göre dermoskopik değişiklik gösteren MN'ler

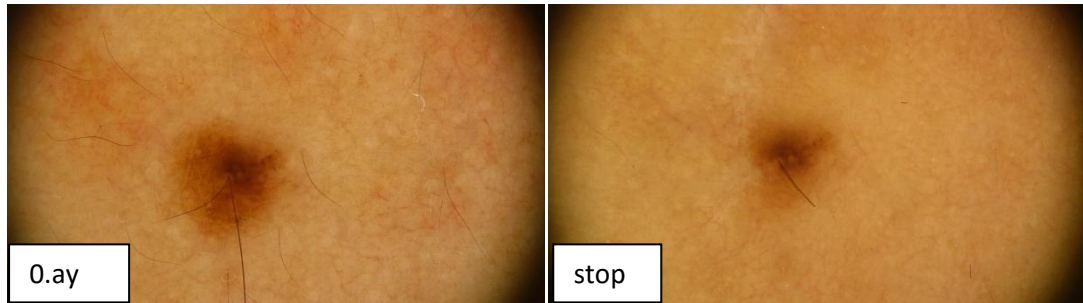
		0 vs.stop	Stop vs. poststop	0 vs.poststop
GK(+); n (%)	Gövde	9(%7,5)	2(%4,7)	3(%7,1)
	Diğer	10(%8,3)	4(%9,5)	3(%7,1)
GK(-); n (%)	Gövde	32(%26,6)	5(%11,9)	2(%4,7)
	Diğer	6(%5)	1(%2,3)	1(%2,3)
P değeri		p>0,05	p>0,05	p>0,05
Total n		57(%47,5)	12(%28,5)	9(%21,4)

0.aya kıyasla Stop kontrolünde MN'lerde gözlenen dermoskopik değişiklikler

Stop kontrolünde 0.ay'a kıyasla GK(+) 19, GK(-) 38 MN'de dermoskopik değişiklikler gözlemlendi (p=0,035) (Tablo 12).

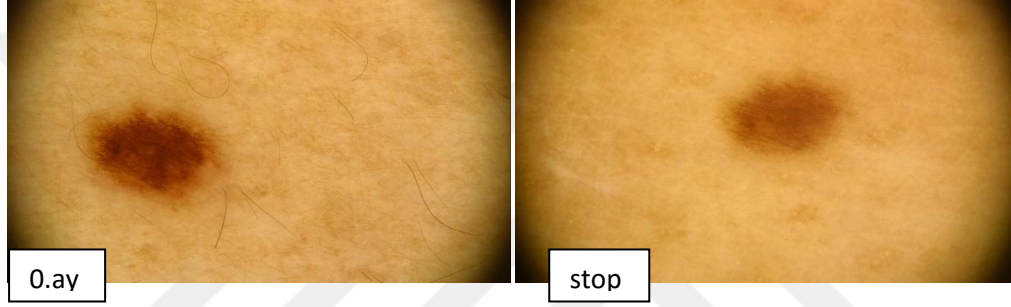
GK(-) MN'lerde boyutta küçülme ve yapı kaybı gösterenlerin oranı GK(+) MN'lere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (sırası ile p=0,04 ve p=0,026) (Resim 1). Boyutta küçülme ve yapı kaybı gösteren GK(-) ve GK(+) MN'lerin maruz kaldığı joule miktarı ortalaması benzerdi (p>0.05).

Resim 1: Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede boyutta küçülme saptanan bir MN

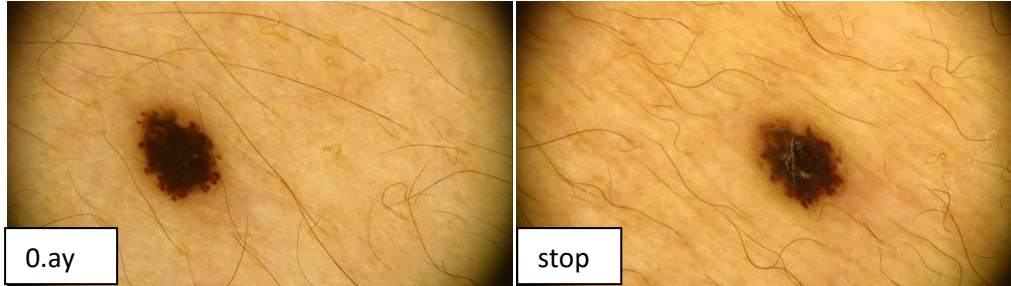


Pigmentasyonda solma ve pigment ağında solma yeni yapı oluşumu, yeni renk oluşumu ve nokta-globül artışı gösteren oranı GK(-) MN'lerin oranı da GK(+) MN'lere kıyasla daha fazlaydı; bununla birlikte farklılıklar anlamlı düzeye ulaşmamıştı ($p>0,05$) (Resim 2 ve Resim 3). Ancak yeni yapı oluşumu ve yeni renk oluşumu açısından GK(-) grupta GK(+) gruba kıyasla daha belirgin bir farklılık göze çarpmaktaydı (Tablo 14).

Resim 2: Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede pigmentasyonda ve pigment ağında solma saptanan bir MN

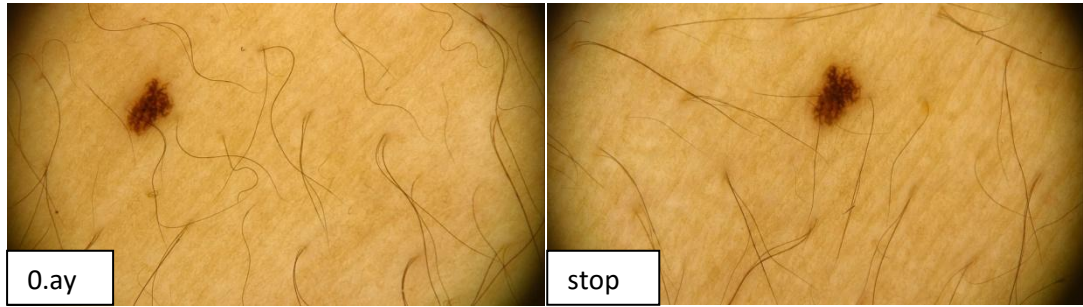


Resim 3: Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede nokta-globül artışı, ışınsal yapı artışı, mavi-gri renk oluşumu saptanan bir MN



Pigmentasyonda koyulaşma, pigment ağında koyulaşma, boyutta büyüme ve nokta-globülde azalma oranı ise GK(+) MN'lerde GK(-) MN'lere kıyasla daha fazlaydı ($p>0,05$) (Resim 4 ve Resim 5) (Tablo 15).

Resim 4: Tedavi bitiminde dermoskopik incelemede boyutta büyüme saptanan bir MN



Resim 5: Tedavi bitiminde pigmentasyonda ve pigment ağında koyulaşma saptanan ve poststop dönemde pigmentasyonu sebat eden bir MN



Çalışmaya dahil edilen MN'lerin hiçbirinde damar yapısında artış, yeni damar oluşumu ve damar yapısı kaybı izlenmedi. Sadece GK(+) bir MN'de damar yapısında azalma gözlemlendi. GK kullanılmayan 2 MN'de pigment ağında artış gözlemlendi.

Tablo 14: 0 vs. Stop için GK(-) MN'lerde GK(+) MN'lere kıyasla daha sık gözlenen dermoskopik değişiklikler**

	GK (+); n (%)	GK (-); n (%)	P*
Boyutta küçülme	5 (%9,6)	23 (%33,8)	=0.04
Simetrik	5	19	>0.05
Asimetrik	0	4	
Yapı kaybı	2 (%3,8)	13 (%19,1)	=0,026

Pigment ağı kaybı	2	11	
Nokta/globül	0	1	>0.05
Dallanmış ışınsal yapı	0	1	
Pigmentasyonda solma	19 (%34,6)	33 (%47,1)	p>0,05
Simetrik-homojen	17	30	
Asimetrik	0	2	
Merkezi	2	0	>0.05
Periferal	0	1	
Pigment ağında solma	11 (%21,2)	19 (%27,9)	p>0,05
Simetrik-homojen	11	19	AY
Yeni yapı oluşumu	<u>1 (%1,9)</u>	<u>6 (%8,8)</u>	p>0,05
Pigment ağı	0	3	
Işınsal yapı	0	1	
Nokta-globül	0	1	
Beyaz skar benzeri depigmentasyon	1	1	AY
Yapısız alan	1	0	
Ülser	1	0	
Krizalit benzeri yapılar	1	0	
Yeni renk oluşumu	<u>1 (%1,9)</u>	<u>4 (%5,9)</u>	p>0,05
Mavi	0	1	
Beyaz	1	1	AY
Mavi-gri	0	2	
Renk kaybı	0 (%0)	1 (%1,5)	AY
Siyah	0	1	AY
Nokta-globül artışı	1 (%1,9)	1 (%1,5)	AY

*AY=Analiz yapılmadı, ** Bir MN’de birden fazla dermoskopik değişiklik gözlenebildiği için yukarıda verilen MN sayıları ile dermoskopik değişiklik belirtilen MN sayıları eşleşmemektedir.

Tablo 15: 0 vs. Stop için GK(+) MN'lerde GK(-) MN'lere kıyasla daha sık gözlenen dermoskopik değişiklikler

	GK (+); n (%)	GK (-); n (%)	P*
Boyutta büyüme	3 (%5,8)	3 (%4,4)	p>0,05
Simetrik	2	3	AY
Asimetrik	1	0	
Pigmentasyonda koyulaşma	4 (%7,7)	4 (%5,9)	p>0,05
Simetrik-homojen	4	4	AY
Pigment ağında koyulaşma	4 (%7,7)	2 (%2,9)	p>0,05
Simetrik-homojen	4	2	AY
Nokta-globülde azalma	4 (%7,7)	4 (%5,9)	p>0,05

*AY=Analiz yapılmadı

0.aya kıyasla Poststop son kontrolde MN'lerde gözlenen dermoskopik değişiklikler (ilk haline dönme durumu)

Poststop son kontrolde 0.ay'a kıyasla GK(+) 6, GK(-) 3 MN'de dermoskopik değişiklikler mevcuttu (Tablo 12). Tablo 16'da ise dermoskopik değişiklikler sunulmuştur.

Tablo 16: 0.aya kıyasla Poststop son kontrolde saptanan dermoskopik değişiklikler*

	GK(+); n (%)	GK(-); n (%)
Boyutta büyüme	2 (%4,6)	2 (%4,6)
Simetrik	2	2
Boyutta küçülme	1 (%2,3)	0 (%0)
Simetrik	1	0
Pigmentasyonda koyulaşma	0 (%0)	2 (%4,6)
Simetrik homojen	0	2
Pigmentasyonda solma	6 (%14,2)	5 (%11,9)
Simetrik homojen	5	5
Asimetrik	1	0

Pigment ağında koyulaşma	0 (%0)	1 (%2,3)
Simetrik homojen	0	1
Pigment ağında solma	2 (%4,6)	3 (%6,9)
Simetrik homojen	2	3
Nokta-globülde artma	0 (%0)	1(%2,3)
Asimetrik	0	1
Nokta-globülde azalma	1 (%2,3)	0 (%0)
Merkezi	1	0
Yeni yapı oluşumu	1 (%2,3)	2 (%4,6)
Pigment ağı	1	2
Yapı kaybı	1(%2,3)	0
Pigment ağı	1	0

*Bir MN’de birden fazla dermoskopik değişiklik gözlenebildiği için yukarıda verilen MN sayıları ile dermoskopik değişiklik belirtilen MN sayıları eşleşmemektedir.

Stop kontrolüne kıyasla Poststop son kontrolde MN’lerde gözlenen dermoskopik değişiklikler

Stop kontrolü ile Poststop son kontroldeki dermoskopik bulgular kıyaslandığında GK(+) 6, GK(-) 6 MN’de dermoskopik değişiklikler mevcuttu (Tablo 12). Tablo 17’de dermoskopik değişiklikler sunulmuştur.

Tablo 17: Stop kontrolüne kıyasla Poststop son kontrolde saptanan dermoskopik değişiklikler *

	GK(+); n (%)	GK(-); n (%)
Boyutta büyüme	2 (%4,6)	2 (%4,6)
Simetrik	2	2
Boyutta küçülme	0 (%0)	1 (%2,3)
Simetrik	0	1

Pigmentasyonda koyulaşma	0 (%0)	2 (%4,6)
Simetrik homojen	0	2
Pigmentasyonda solma	6 (%14,2)	5 (11,9)
Simetrik homojen	5	5
Asimetrik	1	0
Pigment ağında koyulaşma	0 (%0)	1 (%2,3)
Simetrik homojen	0	1
Pigment ağında solma	3 (%6,9)	2 (%4,6)
Simetrik homojen	3	2
Nokta-globülde artma	0 (%0)	1 (%2,3)
Merkezi	0	1
Nokta-globülde azalma	0 (%0)	1 (%2,3)
Simetrik homojen	0	1
Yeni yapı oluşumu	0 (%0)	3 (%6,9)
Pigment ağı	0	3
Yapı kaybı	1 (%2,3)	0 (%0)
Pigment ağı	1	0

*Bir MN’de birden fazla dermoskopik değişiklik gözlenebildiği için yukarıda verilen MN sayıları ile dermoskopik değişiklik belirtilen MN sayıları eşleşmemektedir.

Tedavi öncesine kıyasla değişiklik gösteren MN’lerin tedavi bitimi sonrası yapılan son kontrollerde gözlenen ve MN’lerde tedavi bitimi sonrası gelişen yeni dermoskopik değişiklikler

Bu başlık altındaki inceleme, Poststop son kontrolleri olan GK(+) 18 MN ve GK(-) 24 MN’de yapıldı. Bir MN’de birden fazla dermoskopik değişiklik

gözlenebildiği için aşağıda dermoskopik değişiklik belirtilen MN sayıları ile eşleşmemektedir.

Tablo 18: Tedavi bitimi sonrası MN’lerde gözlenen değişiklikler ve tedavi öncesi haline geri dönme durumu

	n_{toplam} (n_{GK+} : n_{GK-}) / % toplam (%GK+: %GK-)		
	Eski haline dönen veya dönme eğilimi gösteren	Değişiklik olan ve değişmeye devam eden	Geç başlangıçlı değişiklik
Büyüme	4 (2:2) / 9,5 (4,6:4,6)	1 (1:0) / 2,3 (2,3:0)	2 (1:1) / 4,6 (2,3:2,3)
Küçülme	9 (0:9) / 21,4 (0:21,4)	2 (1: 1) / 4,6 (2,3:2,3)	1 (1:0) / 2,3(2,3:0)
Pigmentasyonda koyulaşma	4 (2:2) / 9,5 (4,6:4,6)	2 (2:0) / 4,6 (4,6:0)	0
Pigmentasyonda solma	12 (3:9) / 28,5 (6,9:21,4)	5 (2:3) / 11,9 (4,6:6,9)	2 (2:0) / 4,6 (4,6:0)
Pigment ağında koyulaşma	4 (2:2) / 9,5 (4,6:4,6)	1 (1:0) / 2,3 (2,3:0)	0
Pigment ağında solma	7 (2:5) / 16,6 (4,6:11,9)	4 (1:3) / 9,5 (2,3:6,9)	0
Yeni yapı oluşumu	3 (1:2) / 6,9 (2,3:4,6)	1 (0:1) / 2,3 (0:2,3)	2 (1: 1) / 4,6 (2,3:2,3)
Yapı kaybı	6 (1: 5) / 14,2 (2,3:11,9)	1 (0:1) / 2,3 (0:2,3)	1 (1:0) / 2,3 (2,3:0)
Nokta-globül artışı	0	1 (1:0) / 2,3 (2,3:0)	1 (0:1) / 2,3 (0:2,3)
Nokta globülde azalma	3 (1:2) / 6,9 (2,3:4,6)	0	0
Yeni renk oluşumu	1 (0:1) / 2,3 (0:2,3)	1 (1:0) / 2,3 (2,3:0)	0
Renk kaybı	1 (0:1) / 2,3 (0:2,3)	0	0

Eksize edilen MN’ler

Prurigo nedeniyle fototerapi alan bir hastada GK (+) olup yapısız alan, ülser, krizalit benzeri yapılar, beyaz skar benzeri depigmentasyon gibi yeni yapı oluşumu

gösteren bir lezyon eksize edildi. Histopatolojisi intradermal nevüs olarak sonuçlandı. Değişiklikler kaşımaya bağlı değişiklikler olarak kabul edildi.(MN1)

Fototerapi süresince ve takiplerde boyutta simetrik küçülme, pigmentasyonda simetrik solma, beyaz skar benzeri depigmentasyon ve pigment ağı kaybı saptanan MN eksize edildi ve histopatolojisi junctional nevüs olarak sonuçlandı.(MN2)

Boyutta küçülme, pigmentasyonda solma, pigment ağına solma saptanan MN eksize edildi ve histopatolojisi junctional nevüs olarak sonuçlandı.(MN3)

Fototerapi boyunca simetrik büyüme, pigmentasyonda asimetrik koyulaşma, nokta-globülde azalma ile; tedavi sonrası takiplerde asimetrik büyüme, pigmentasyonda asimetrik solma, ışınsal yapı oluşumu saptanan MN de eksize edildi ve histopatolojisi displastik nevüs olarak sonuçlandı (MN4).

Bir hastaya boyutta asimetrik küçülme, pigmentasyonda asimetrik solma, mavi ve gri renk oluşumu, pigment ağı kaybı ve ışınsal yapı oluşumu saptanan 2 tane MN eksizyonu önerildi. Hasta ve hasta yakınına bilgi verildi ancak eksizyon yapılmasına izin verilmedi.

Tablo19: Eksizyon kararı verilen MN’lerde saptanan dermoskopik değişiklikleri

Dermoskopik değişiklikler	MN1	MN2	MN3	MN4
Yapısız alan	+	-	-	-
Ülser	+	-	-	-
Krizalit benzeri yapılar	+	-	-	-
Işınsal yapı oluşumu	-	-	-	+
Beyaz skar benzeri depigmentasyon	+	+	-	-

Boyutta küçülme	-	+	+	-
Boyutta büyüme	-	-	-	+
Pigmentasyonda solma	-	+	+	+
Pigmentasyonda koyulaşma	-	-	-	+
Pigment ağında solma	-	-	+	-
Nokta-globülde azalma	-	-	-	+
Pigment ağı kaybı	-	+	-	-
Histopatolojik tanı	İntradermal MN	Junctional MN	Junctional MN	Displastik MN

TARTIŞMA

MN'ler, nöral yarıktan epidermise göç eden melanoblastlardan gelişen melanositlerin benign proliferasyonudur. Epidermiste ve/veya epidermis dışında oluşan nevomelanosit yuvalarıyla karakterize lezyonlardır (4). UV'ye maruz kalan nevuslarda histopatolojik olarak hücrese metabolizma ve mitotik aktivite artışı saptanır (61). UV ışınları melanin sentezini artırarak veya melanosit proliferasyonuna sebep olarak MN'lerde klinik, histopatolojik ve dermoskopik değişikliklere neden olabilmektedir. Aynı zamanda yeni yapı gelişimi ve mevcut olan yapıların sayılarında, boyutunda değişikliklere neden olabilmektedir (62-64).

Nevus prevelansı yaş, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilmekte ve erken çocukluk döneminde az sayıda olan MN'lerin sayıları zamanla artabilmektedir (4). Güneş maruziyetinin daha yüksek olduğu bölgelerde MN yoğunluğu daha erken yaşlarda pik yapmaktadır (21).

Menzies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bir hayvan modeli kullanılarak UVB ve UVA2'nin MN oluşumunu indüklediği görülmüştür (65,66). Kılınç Karaarslan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada DBUVB ve PUVA tedavisinin yeni MN oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir (67). Whiteman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MN sayısı fenotipik özellikler ve UV maruziyeti ile pozitif ilişki gösterirken, GK kullanımı ve fiziksel bariyerlerin negatif bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Çillenmenin daha erken çocukluk çağında ortaya çıkmasının fazla MN sayısının güçlü bir prediktörü olduğu ortaya konulmuştur. Hayatın erken dönemlerinde UV maruziyetinin önlenmesini amaçlayan primer önleyici stratejilerin, melanom riski ve MN prevalansını azaltmada etkin olabildiği belirtilmiştir (68). Maleissye ve arkadaşları, 18 yaş altı 20743 sağlıklı çocuğun yer aldığı 15 çalışmanın metaanalitik değerlendirmesinde, 3 araştırmada GK'nin MN sayısı üzerine koruyucu etkisinin saptandığını gösterirken; 12 araştırmada ise koruyucu bir etkinin bulunmadığını bildirmektedir. 12 araştırmanın 8'inde GK kullanımı sonrasında daha fazla sayıda MN saptanırken, 4 araştırmada GK'nin MN sayısı üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (69). Ananthaswamy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GK kullanımının farelerin UV ile ışınlanmış derisinde p53 mutasyonlarının önlendiği de gösterilmiştir (70). Aubin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MN sayısı ve yaz tatili sayısı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bununla birlikte GK kullanımı ve

güneş yanığı öyküsü ise büyük ölçüde bağımsız olarak bildirilmiştir. UV radyasyonunun MN oluşumuna yol açan biyolojik etkisinin farklı bir doz-yanıt ilişkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (71).

Azizi ve arkadaşlarının (72) yaptıkları retrospektif bir çalışmada güneşten koruyucu kullanan çocuklarda nevüs sayısının arttığı bildirilirken Gallagher ve ark.(65) tarafından yapılan geniş spektrumlu (SPF 30) güneşten koruyucuların plasebo ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada ise bu ürünlerin 3 yıl kullanımı sonrasında, yeni nevüs oluşumunda %30-40 azalma olduğu gösterilmiştir.

Çocukluk çağlarında aşırı güneş maruziyeti ve bu dönemde oluşan güneş yanıkları deri kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ömür boyu güneş maruziyetinin %80'i 18 yaşından önce olmaktadır. Çocukluktaki güneş yanıkları ile deri kanserleri arasındaki bu güçlü ilişki nedeniyle tüm deri kanserlerinin %80'i erken yaşlardan itibaren yapılan uygun koruyucu önlemler ile azaltılabilir (73). Gallagher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düzenli GK kullanan çocuklarda daha az sayıda MN gözlenmiş olması bunu desteklemektedir (65). Bununla birlikte Wachsmuth ve arkadaşlarının ikizlerde yaptığı çalışmada MN gelişiminin esasen genetik olarak belirlendiği ve güneş maruziyeti ile değişiklik olabileceği saptanmış olup bu çalışma sonucunda GK ya da fiziksel koruyucu (kıyafet, şapka vb) kullanımının multipl MN oluşumunda etkili olmadığı hipotezi öne sürülmüştür (74). Çalışmamızda UV maruziyeti sonrası yeni MN oluşumu gözlemlememiz MN sayısının artışında genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir.

Ghani-Nejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PUVA ve DBUVB alan hastalarda kapatılan MN'lerin %43,2'sinde dermoskopik değişiklik saptanmıştır. Bu çalışmada fototerapi bitiminden sonra değişikliklerin izlemi yapılmamıştır. Ancak bu çalışmada MN'lerin bazal dermoskopik özelliklerinin (retiküler, globüler, homojen vs) fototerapinin indüklediği değişiklikleri etkileyebileceğini düşünmüşlerdir(75). Lin ve arkadaşlarının kapatılmamış MN'lere DBUVB tedavisinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında MN'lerin %50'sinde lokal dermoskopik değişiklikler %40'ında boyutta büyüme tespit edilmiştir(76). Karaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DBUVB alan kapatılmamış MN'lerin %27'sinde değişiklik gözlenmiştir(77). Bizim çalışmamızda ise opak madde ile kapatmamıza ve hatta MN'lerin yaklaşık yarısında opak maddeye ek olarak GK uygulamamıza rağmen

MN'lerin çoğunda (%65) dermoskopik değişiklikler gözledik. Diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek bulduğumuz bu oranın çalışmamızda daha fazla dermoskopik parametrede değişiklik olup olmadığını değerlendirmemiz ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada abdominal yerleşimli MN'lerde boyutta değişiklikler gözlenmiş olup deri tipi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır(76). Anatomik lokalizasyonuna göre GK(+) ve GK(-) MN grupları arasında dermoskopik değişiklik gösterip göstermemesi açısından farklılık saptamadık.

MN'lerin yaşam siklusu oldukça komplekstir. Ortaya çıkış, evölüsyon, stabilizasyon ve senesens, ve involüsyon siklusları izlenir. Üç dermoskopik evölüsyon paterni tanımlanmıştır. İlk patern periferik globüllerin görüldüğü yuvalanmış büyüme paternidir. Dört dermoskopik involüsyon paterni tanımlanmıştır. Diğer bir patern olan salkımsı büyüme paterni tipik olarak Reed nevüslerde izlenir ve periferik psödopod ve ışınal uzantılar şeklindedir. Clark nevüslerde en sık görülen büyüme paterni olan lentiginöz büyüme paterni retiküler büyüme şeklindedir. İnvolüsyon da dört dermoskopik patern şeklinde izlenebilir. İlk patern pigmentasyonda azalmaya sekonder MN boyutunda küçülme ve renginde solma ile karakterizedir. Pigmentasyon azalması melanosit apoptozisi ile ilişkilendirilmiştir. İkinci paternde MN dermoskopik olarak aşikar regresyon yapıları olan serpilmiş karabiber görünümü ve mavi-beyaz yapılar ile solar. Bu paternin apoptozise uğramış MN'lerden degrade olan melaninin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi sonucu oluşan melanofajlara ve inflamasyona sekonder olabileceği bağılı olduğu düşünülmektedir. Üçüncü patern esas olarak T lenfositlerin rol oynadığı immün-aracılı bir süreç olduğu düşünülen halo fenomenidir. Dördüncü patern MN'nin beyazlaşmasıdır. Dermoskopik incelemede dermal fibrozise bağılı olarak skar benzeri hipopigmentasyon izlenir. Yüzeysel dermal fibrozisin travmaya sekonder oluşabileceği iddia edilmiştir (78-79).

Fototerapi T-hücre apoptozisi indüksiyonunda önemli bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Özellikle UVB geç apoptozisi indüklemektedir. Fototerapi keratinosit apoptozisi yoluyla antiproliferatif etki; lenfosit ve dendritik hücre apoptozisi ile antiinflamatuvar etki; ürokanik asit artışı ile immünsüpresif etki;

Th1/Th2 oran değişikliği, Th17 baskılanması ve regülatör T hücre indüksiyonu ile immünmodülatör etki gösterir. Apoptotik hücrelerin fagositozunda makrofajlar tarafından mediator üretiminin büyük etkileri vardır. Apoptotik T hücrelerinin fagositozu sonrasında makrofaj tarafından antiinflamatuvar/immunsupresif sitokin olan IL-10 üretimi artar. TNF- α , IL-1, ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ise azalır (80).

Rudolph ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada p21 ekspresyonunun UV maruziyeti sonrası arttığı gözlenmiştir. P21, G1 fazında hücre siklus progresyonunu düzenleyen siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. UV radyasyona maruziyet sonrasında DNA hasarı ve çeşitli tamir mekanizmalarının inhibisyonu ile değişiklikler gözlenebilmektedir (81). Histolojik olarak MN'lerde tek doz UV uygulamasından bir hafta sonra bazal lamina üzerindeki melanosit sayısının, nukleuslarının büyüklüğünün ve aktivasyon belirteci olan HMB-45 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (82).

Bu çalışmada fototerapi alan hastalarda sadece opak madde ile kapatılan MN'lerle GK sürdükten sonra opak madde ile kapatılan MN'ler arasında dermoskopik değişiklikler açısından farklılık olup olmadığını karşılaştırdık. Melanom açısından şüpheli dermoskopik belirtiler gösteren lezyonların eksizyonunu planladık. Aynı zamanda tedavi ve takip boyunca tüm vücut MN haritalaması ile yeni MN oluşumunu ve fototerapi süresince meydana gelen dermoskopik değişikliklerin tedavi sonrası yapılan kontrollerinde devam edip etmediğini de araştırdık.

Çalışmamızda değerlendirilen 120 MN'nin %41'inde retiküler patern; %25,8'inde homojen-retiküler patern gözledik. Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 440 MN değerlendirilmiş. Bunların %50 retiküler paternde, %32 si globüler paternde saptanmıştır(76). Manganoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise en sık gözlenen patern homojen-retiküler patern (%65) olarak kaydedilmiştir(83).

MN'lerin opak madde ile kapatılsa bile UV'ye maruz kaldığında dermoskopik değişikliklerin olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (64,67,75). Bununla birlikte opak maddeye ilave olarak başka bir koruyucu yöntem olan GK kullanımının fototerapi süresince ve sonrasında MN'lerin UV'den korumak hususunda katkısı

olup olmayacağı hakkında veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda tüm MN'ler opak madde ile kapatılmış olup bir kısmına ek olarak GK sürülmüştür.

Kılınç Karaarslan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PUVA tedavisi alanlar için ortalama 6 hafta, DBUVB için ortalama 9 hafta süren tedavi sonrasında MN'ler değerlendirilmiştir. DBUVB alan kapatılmış MN'lerde boyutta büyüme gözlenmezken; kapatılmayan MN'lerde boyutta büyüme gözlenmiştir. PUVA grubunda ise kapatılmayanlarda daha fazla olmak üzere MN'lerde boyutta büyüme gözlenmiştir. DBUVB ve PUVA alan her iki grupta MN boyutunda büyüme istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır. Bu çalışmada boyutta küçülmenin değerlendirilip değerlendirilmediği ya da boyutta küçülme olan hiç MN gözlenmediği için mi belirtilmediği bahsedilmemiştir. Kılınç Karaarslan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada DBUVB ve PUVA tedavisinin yeni MN oluşumuna ve geri dönüşümlü dermoskopik değişikliklere neden olabildiğini göstermişlerdir(67).

Karaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DBUVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta gruplarında 3 aylık tedavi süresince MN'lerin ortalama alan ölçümlerinde, MN'ler kapatılmamış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemiştir. Araştırmacılar bu tedavilerin kısa dönemde MN büyüklüklerini etkilemediği sonucuna varmışlardır(77). Ghani-Nejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30-60 seans PUVA ve DBUVB alan hastalarda kapatılan ve kapatılmayan MN'ler karşılaştırılmış. PUVA alan hasta grubunda kapatılan ve kapatılmayan MN'ler arasında MN genişliğinde anlamlı farklılık saptanmamış iken DBUVB alan hastalarda kapatılan MN'lerde büyüme gözlenmemiş ve kapatılmayan MN'lerde ise MN boyutunda anlamlı büyüme saptanmıştır. Yine bu çalışmada da boyutta küçülmenin değerlendirilip değerlendirilmediği ya da boyutta küçülme olan MN gözlenmediği için belirtilmediği bahsedilmemiştir(75). Manganoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DBUVB veya UVA1'e 10 seans maruz kalan MN'lerde değişiklikler incelenmiştir. Kapatılmayan MN'lerde büyüme gözlenmiş ancak opak bant ya da GK ile kaplı olan MN'lerde çap ya da diğer dermoskopik değişikliklerin olmadığı saptanmıştır (83). Dobrosavljevic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GK kullanan ve kullanmayan iki grubun 1 ay boyunca UV maruziyeti sonrası MN'lerde meydana gelen dermoskopik değişiklikler değerlendirilmiştir. UV ve GK

kesildikten 28 gün sonra yapılan değerlendirmede iki grup arasında boyut artışı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır; bununla birlikte GK kullanmayan grupta GK kullanan gruba kıyasla çok daha fazla MN'de (sırası ile %61,9'a %20,5) pigmentasyonda solma gözlenmiştir (3). Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DBUVB tedavisi verilen MN'lerde tedavi süresince %40'ında boyut değişikliği saptanmıştır. Bu boyut değişikliği görülen MN'lerin %54'ünde boyutta küçülme, %46'sında boyutta büyüme saptanmıştır. Boyutta büyüme olan MN'ler tedavi sonrası 3.ay kontrollerinde tedavi öncesi boyuta dönme eğilimi gösterirken; küçülme olan MN lerde tedavi sonrası 3.ay kontrollerde küçülmenin devam ettiği gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda ise dahil edilen MN'lerin %27,5'inde boyutta değişiklik saptadık. Boyut değişikliği olan bu MN'lerin %84,8'inde boyutta küçülme; %15,2'sinde boyutta büyüme izledik. GK(+) olanların %5,8'inde; GK(-) olanların %4,4'ünde boyutta büyüme kaydettik ve boyutta büyüme açısından iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Boyutta değişiklik gözlenen MN'lerin tedavi öncesi boyutuna döndüğü veya dönme eğiliminde olduğunu gözledik. Çalışmamızda GK(-) grupta MN boyutunda küçülme gösteren MN oranını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde GK(+) gruptan daha yüksek saptadık; ek olarak GK(-) grupta MN'lerin anlamlı bir bölümünde yapı kaybı da izledik. GK(-) grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte pigmentasyonda ve pigment ağında solma gösteren MN oranını da GK(+) gruba göre daha fazla bulduk. Bu bulgularımız yukarıda açıkladığımız apoptozisle ve fagositoz sırasında salınan sitokinlerin immünmodülatuar etkilerle ilişkili olabilir. DBUVB etkisi ile melanositlerin apoptozise uğrayarak fagosit edilmesi ve melanositlerden melanin üretimini engellemesi ile boyutta küçülme, pigmentasyonda ve pigment ağında solma değişikliklerine yol açabileceğini düşünmekteyiz. GK kullanımının DBUVB'nin MN'lerde involüsyonu tetikleyici etkilerini engellemekte opak madde ile kapatmaya ek katkı sağladığı söylenebilir.

Manganoni ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada opak bant ile kapatılan, GK uygulanan ve açık bırakılan MN'lere 4 hafta boyunca UVA veya DB-UVB eşit güçte tekrarlayan dozlarda uygulanmış. Açık bırakılan MN'lerde her iki tedavi grubunda klinik ve dermoskopik olarak benzer değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklikler arasında büyüme, renk koyulaşması, pigment ağında belirginleşme ve

nokta-globül sayısı/boyutunda artış, dallanmış ışınal yapılar bulunmaktadır. Bu değişikliklerin geçici olduğu ve 3 ay içerisinde gerilediği gözlenmiştir. Opak bant ile kapatılan ve GK uygulanan gruplarda herhangi bir dermoskopik değişiklik gözlenmemiş olup moleküler hasar ve dermoskopik değişikliklerin UVA-UVB korumalı GK ile başarılı bir şekilde önlenemediğini iddia edilmiştir (84).

Hofmann-Wellenhof ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaz aylarında eksize edilen MN'lerle kış aylarında eksize edilen MN'ler karşılaştırılmış ve yaz aylarında yapılanlarda daha fazla mitoz ve inflamatuvar infiltrat gözlenmiştir. Yine bu çalışmada pigmentasyon artışı ve kahverengi-siyah globül artışı, melanin sentezi indüksiyonu ile korele saptanmıştır (62). Stanganelli ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada MN'lerin yaz aylarındaki dermoskopik incelemelerinde kış aylarına göre pigment ağında kalınlaşma ve nokta sayısında artış olduğu gösterilmiştir (85). Kılınç Karaarslan ve arkadaşları çalışmalarında DBUVB ve PUVA tedavisi alan hastalarda kapatılmamış MN'lerde kapatılmış olan MN'lere göre daha fazla pigmentasyonda koyulaşma saptamışlardır; bu farklılık PUVA grubunda anlamlı düzeye ulaşmıştır (67). Ghani-Nejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DBUVB alan grupta kapatılan MN'lerde pigmentasyonda koyulaşma gözlenmezken, kapatılmayan MN'lerde anlamlı düzeyde pigmentasyonda koyulaşma saptanmış. PUVA alan grupta ise kapatılmayan MN'lerde daha fazla olmak üzere pigmentasyonda koyulaşma gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır(75). Çalışmamızda GK(+) ve GK(-) olan her iki grupta da pigmentasyonda koyulaşmayı benzer oranlarda saptadık. Bizim çalışmamız ve önceki çalışmaların sonuçları opak madde ile MN'lerin kapatılmasının DBUVB'nin pigmentasyonda ve pigment ağında koyulaşma yapıcı etkilerini engellemek için yeterli olduğunu düşündürmektedir. GK kullanımının ise pigmentasyonda ve pigment ağında koyulaşma üzerine ek bir katkısı yok gibi gözükmektedir; bununla birlikte bu sonuca varmak için örneklem sayısı fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lin ve arkadaşlarının 440 nevusu değerlendirdikleri çalışmada globüler nevüslerde DBUVB'nin dermoskopik olarak nokta-globül sayısında artışa ve retiküler ağ yapısında bulanıklaşma ve birleşmelere neden olduğu gösterilmiştir (76). Kılınç Karaarslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DBUVB tedavisi alan kapatılan MN'lere oranla kapatılmayan MN'lerde nokta ve globüllerin sayısında artış daha

fazla gözlenmiş ve fark anlamlı düzeye ulaşmıştır; nokta ve globüllerin sayısında azalma ise her iki grupta benzer bulunmuştur. PUVA tedavisi alanlarda ise kapatılmayan MN'lere oranla kapatılan MN'lerde nokta ve globüllerin sayısında artış benzer bulunmuş; nokta ve globüllerin sayısında azalma ise sadece kapatılanlarda gözlenmiştir (67). Karaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da DBUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin kapatılmamış MN'lerde dermoskopik yapılarda istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere neden oldukları görülmüştür. Tüm tedavi gruplarında saptanan en sık değişiklik nokta ve globül sayısındaki artış olmuştur. Ayrıca sadece DB-UVB grubunda de novo nokta oluşumu gözlenmiştir. UVB'nin dalga boyunun UVA'ya göre daha kısa olması ve deride etkilerinin daha yüzeysel olması nedeniyle, DB-UVB grubunda de novo nokta oluşumunun gözlendiği düşünülmüştür (77). Ghani-Nejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PUVA ve DBUVB alan hastalarda kapatılan ve kapatılmayan MN'lerde en sık görülen dermoskopik değişiklik yeni nokta- globül oluşumu olmuştur. Yeni nokta-globül oluşumu oran olarak PUVA alan hastalarda daha sık gözlenmiştir. DBUVB alan grupta kapatılmamış MN'lerde kapatılanlara kıyasla yeni nokta-globül oluşumu anlamlı düzeyde çok MN'de gözlenmiştir (75). Bizim çalışmamızda fototerapi süresince her iki grupta birer MN'de nokta-globülde artma söz konusuydu. Bu çalışmalardan farklı şekilde nokta-globülde azalma gösteren MN oranı nokta-globülde artma gösteren MN'lerden fazlaydı. Bununla birlikte istatistiksel fark anlamlı düzeye ulaşmadı. Bahsedilen çalışmalarda DBUVB'nin PUVA'ya kıyasla daha sık nokta-globül artışına yol açtığı anlaşılmaktadır. Opak madde bu etkiyi engellemekte faydalı bir koruyucu yöntem gibi durmaktadır ve GK kullanımının ek katkı sağlamadığı görülmektedir. Bununla birlikte bir sonuca varmak için örneklem sayısı fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hofmann-Wellenhof ve arkadaşları çalışmalarında hem kapatılan hem de kapatılmayan MN'lerde pigment ağında genişleme, beyaz skar benzeri depigmentasyon bildirmişlerdir (64). Bizim çalışmamızda da GK(+) ve GK(-) grupta birer MN'de beyaz skar benzeri depigmentasyon saptadık. Aynı zamanda GK(-) ve GK(+) MN'lerde (sırası ile %5,9 ve %1,9) yeni renk oluşumu gözledik.

Young ve arkadaşları yaptıkları çalışmada güneşe hassas deri tipi olan kişilerde günlük GK kullanımının günlük suberitemal radyasyonun neden olduğu klinik, hücresel ve moleküler hasarı inhibe edebileceği de gösterilmiştir (86). GK'ler güneş

ışığını emerek, yansıtarak veya dağıtarak etki gösterdiği için fotokimyasal olarak stabil kalmaları önemlidir. Ancak başta kimyasal filtre içerenler olmak üzere bu ürünler fotoreaktivite gösterebilirler. Böylece UV radyasyona maruz kalma sonrası serbest radikal oluşumu ve DNA hasarına yol açan metabolitlere parçalanırlar (87).

Çalışmamızda GK(-) MN'lerin %8,8'inde; GK(+) MN'lerin %1,9'unda yeni yapı oluşumu gözledik. Poststop kontrolleri olan 42 MN içerisinde yapılan son kontrollerde MN'lerin %4,6 sında geç başlangıçlı yeni yapı oluşumu saptadık. GK kullanılması bizim çalışmamızda anlamlı düzeye ulaşmamış olsa da yeni yapı oluşumunu engelleyen faktörlerden biri olarak değerlendirilebilir.

Manganoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DBUVB ve UVA'ya maruz kalan MN'lerde yukarıda belirttiğimiz büyüme dışında renk koyulaşması, pigment ağı ekspresyonu, dallanmış ışınal yapı oluşumu, kahverengi nokta ve globüllerin sayı ve boyutunda artma olduğu; ancak opak bant ya da GK sürülmüş olan MN'lerde çap ya da diğer dermoskopik değişikliklerin olmadığı saptanmıştır. Manganoni ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada UV ye maruz kalan MN'lerde radyasyon dozu, UV dalga genişliği, UV maruziyet sayısından bağımsız olarak benzer dermoskopik değişikliklerin görüldüğü bildirilmiştir. Yine bu çalışmada UVA, UVB maruziyeti sonrası indüklenen değişikliklerin yüksek koruyucu faktör GK ile başarılı bir şekilde önlenildiği iddia edilmiştir (83). Çalışmamızda opak madde ile kapatılan ve opak maddeye ek olarak GK sürülen MN'lerde dermoskopik değişiklikler saptadık. Dermoskopik değişiklik gözlediğimiz MN'lerin %32'si opak madde ile kapatılan GK(+) MN; %68'i ise opak madde ile kapatılan GK(-) MN'lerdi.

Çalışmamızda hastaya verilen fototerapinin MN'leri değiştirip değiştirmediğini; eğer değiştirmişse bu MN'lerin eski haline dönüp dönmediğini ve tedavi bitimi sonrasında yapılan kontrollerde yeni dermoskopik değişikliklerin oluşup oluşmadığını araştırdık. Bu incelemeler sonucunda meydana gelen dermoskopik değişikliklerin çoğunun geri dönüşümlü olduğu gözledik. Meydana gelen değişiklikler DBUVB maruziyeti bittikten sonra ortalama 4,2 aylık bir sürede büyük oranda eski haline dönmüş veya dönme eğilim göstermişti. Zalaudek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada UV ışınlarına maruz kalan nevüslerde pigmentasyonun koyulaşması, pigment ağının solması, çap artışı, eritem, yeni

düzensiz nokta ve globüllerin gelişimi gibi dermoskopik değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu ortaya konulmuştur (5).

Bazı MN'lerde persistan değişiklikler saptadık. Kılınç Karaarslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, bulgumuza benzer şekilde, DB-UVB tedavisi alan hastalarda persistan değişiklikler saptanmıştır (67).

Dobrosavljevic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GK kullanan ve kullanmayan iki grupta UV ve GK kesildikten 28 gün sonra yapılan değerlendirmede saptanan dermoskopik değişikliklerin bazı MN'lerde 1 yıl sonraki takipte sebat ettiğini gözlenmiş ve araştırmacılar bu durumun MN'lerin doğal evrimine bağlı olabileceği düşünülmüşlerdir (3). Çalışmamızda tedavi sonrası takiplerde sebat eden dermoskopik değişikliklerin uzun süreli takiplerde gerileme eğilimi gösterip göstermeyeceği hususunda uzun süreli takip çalışmaları gerekmektedir; bununla birlikte bu durum Dobrosavljevic ve arkadaşlarının(3) iddia ettiği gibi MN'lerin doğal evrimine bağlı da olabilir. Yine tedavi bitiminde değişiklik gözlemediğimiz ve poststop kontrollerinde bazı MN'lerde geç başlangıçlı dermoskopik değişiklikler saptamamız UV'nin uzun dönem etkileri veya MN'lerin doğal evrimiyle ilişkilendirilebilir.

Carrera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada in vivo insan modeli kullanılmış olup UVB'nin MN ve komşu normal deri üzerine etkisi araştırılmıştır. Benzer lezyonlarda GK kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında UVB ile indüklenen değişiklikler karşılaştırılmıştır. UV etkilerinden kaçınmak için GK'nin en azından fiziksel bir bariyer olarak koruyucu olduğu gösterilmiştir (88). Çalışmamızda ise GK(-) grupta GK(+) gruba kıyasla MN boyutunda küçülme ve yapı kaybını anlamlı olarak saptadık. GK kullanımının MN'lerdeki dermoskopik yapıların korunmasında involüsyonu engelleyerek etkili olabileceğini düşündük.

UV maruziyeti melanom gelişimindeki en önemli çevresel faktör olarak bilinmektedir. UV'nin displastik etkilerinin geç dönemde geliştiği bilinmektedir (30). Uzun süreli tedavi alanlarda melanom açısından dikkatli takip yapılmalıdır. Çalışmamızda takip süresinin kısa olmasına rağmen 1 MN'de displastik etkiler görüldü. UV, melanom ve diğer deri kanserleri için bilinen bir risk faktörüdür. MN'lerde displastik değişiklikler, melanom ve fotoyaşlanma, UV radyasyonunun kümülatif birikimi sonucu ortaya çıkar (1,7,30). GK kullanımı ile UV etkilerinin belli

bir düzeye kadar engellenebilir bir süreç olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olması ve çalışmalara katılan g n     lerin az sayıda olması nedeniyle elimizdeki veriler sınırlıdır. Fototerapi alan hastalarda MN takibi yapmak ve deri kanseri riskini azaltma amaçlı atipik MN oluşumunu erken dönemde yakalamak fayda sağlayacaktır.



SONUÇLAR

1. Takiplerimiz süresince yeni MN oluşumu gözlemedik.
2. GK(-) grupta GK(+) gruba kıyasla MN boyutunda küçülme ve yapı kaybını anlamlı olarak daha fazla oranda saptadık. GK kullanımının MN'lerdeki dermoskopik yapıların korunmasında involüsyonu engelleyerek etkili olabileceğini düşündük.
3. Pigmentasyonda solma oranı GK(-) MN'lerde daha fazla gözlenirken pigment ağında koyulaşma oranı ise GK(+) MN'lerde daha fazlaydı.
4. Tedavi bitiminde değişiklik gözlemediğimiz bazı MN'lerde poststop kontrollerde geç başlangıçlı dermoskopik değişiklikler saptadık. Bu durumun UV'nin uzun dönem etkileri veya MN'lerin doğal evrimiyle ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz.
5. DBUVB etkisi ile melanositlerin apoptozise uğrayarak fagosit edilmesi ve melanositlerden melanin üretimini engellemesi ile boyutta küçülme, pigmentasyonda ve pigment ağında solma değişikliklerine yol açabileceğini düşünmekteyiz. GK kullanımının DBUVB'nin MN'lerde involüsyonu tetikleyici etkilerini engellemekte opak madde ile kapatmaya ek katkı sağladığı söylenebilir.
6. DB-UVB tedavisi sırasında opak madde ile kapalı halde iken maruz kalınan UV'nin MN'lerde çeşitli dermoskopik değişikliklere yol açacak düzeyde olduğu ve UV'nin uyarıcı etkisinin tedavi bitiminden sonra bir süre daha devam ettiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte bu dermoskopik değişiklikler hem GK(+) hem de GK(-) MN'lerin çoğunda geri dönme eğiliminde olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1.von Thaler AK, Kamenisch Y, Berneburg M. The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol* 2010; 19: 81–88.
- 2.Öztürk G. Foto(kemo)terapinin Erken ve Gec Yan Etkileri *Türkderm* 2010; 44 Özel Sayı 2: 86-90.
- 3.Dobrosavljevic D, Brasanac D, Apostolovic M, Medenica L. Changes in common melanocytic naevi after intense sun exposure: digital dermoscopic study with a 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(6): 672-8.
- 4.Grichnik JM, Rhodes AR, Sober AJ. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008; 1099-122.
5. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using Dermoscopic Criteria and Patient-Related Factors for the Management of Pigmented Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol* 2009;145(7): 816-826.
6. Oğuz O, Özdemir M. Fototerapi ve Fotokemoterapi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Aksungur VL. *Dermatoloji* 3. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2008.p: 2251-8.
- 7.Alper S, Akyol M, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E. ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012. *Türkderm*.2012; 46(Ozel): 1-36
8. Güngör E.Ultraviyole Radyasyonu ve Foto Yaşlanma. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2010;3(2):22-6.
9. Xu C, Parsons PG. Cell cycle delay, mitochondrial stress and uptake of hydrophobic cations induced by sunscreens in cultured human cells. *Photochem Photobiol* 1999;69:611-6.

10. Özdemir E, Kundakçı N. Dar bant UVB ve UVA1 fototerapileri. T Klin J Dermatol 2002; 12(1): 44-51.
11. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21(5): 260-6.
12. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet Therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd edition. Spain: Mosby, Elsevier, 2008; 2053-69.
13. Ceyhan AM, Yıldırım M. PUVA Tedavisi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2004; 11(2): 30-3.
14. Arca E. Hedeflenmiş Fototerapi ve Ev Fototerapisi, Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E. ed. Fotodermatoloji. Galenos Yayınevi, İstanbul: 2015: 283-97
15. Fallowed ME et al. Melanocytic lesions and melanocyte populations in human epidermis. Br J Dermatol 1991; 124: 310-134
16. Melanositik Nevüs. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Aksungur VL. Dermatoloji 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1870-
17. Özyayın Yavuz G, Yavuz Hİ. Melanositik nevusler. Van Tıp Dergisi. 2014; 21(4): 259-268.
18. Krengel S. Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem. Am J Dermatopathol 2005; 27(5): 456-65.
19. Hui P, Perkins AS, Glusac EJ. Assessment of clonality in melanocytic nevi. J Cutan Pathol 2001; 28(3): 140-4.
20. Yalçın B, melanosit biyolojisi, Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015; 8(2): 1-6.
21. Gallagher RP, McLean DI. The epidemiology of acquired melanocytic nevi. A brief review. Dermatol Clin 1995; 13(3): 595-603.

22. Atılganoğlu U, Su Ö, Onsun N. Atopik Dermatitli Olgularda Melanositik ve Displastik Nevüs Sıklığı. *Türkderm* 2002; 36: 268-270
24. Dulon M, Weichenthal M, Bettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R et al. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *Clin Epidemiol* 2002; 55(11): 1075-81.
25. Akyol M, Atılı AG, Özçelik S, Çınar Z, Çığ FA, Bircan H. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. *Eur J Dermatol* 2008; 18(4): 422-6.
26. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Okul çocuklarında melanositik nevus prevalansı ve güneş maruziyeti ilişkisi. *Türkderm* 2009; 43: 149-54.
27. Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Bologna JL, Lorzio JL, Schaffer JV eds. *Dermatology*. 3rd ed. China: Elsevier Saunders; 2012. p.1885-914.
28. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow up. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 257-63.
29. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous Melanoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p.1416-44.
30. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997; 336(15): 1041-5.
31. Wolff K, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* 7e. The McGraw-Hill Companies 2008: 122; 1137-1196.

32. Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4): 620-4
33. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277(18):1439-1444.
34. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(1): 109-21.
35. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(5): 679-93.
36. Miyazaki A, Saida T, Koga H, Oguchi S, Suzuki T, Tsuchida T. Anatomical and histopathological correlates of the dermoscopic patterns seen in melanocytic nevi on the sole: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):230-6.
37. Stolz W, Braun-Falco O, Semmelmayr U, Kopf AW. History of skin surface microscopy and dermoscopy. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. *Atlas of dermoscopy*. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 1-6.
38. Binder M, Braun RP. Principles of dermoscopy. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. *Atlas of dermoscopy*. 1th edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 7-12.
39. Onsun N, Atılganoğlu U, ed. *Dermatoskopi Atlası 1*. Baskı. İstanbul: 5G Matbaacılık 1997:3.
40. Stauffer F, Kittler H, Forstinger C, Binder M. The dermatoscope: a potential source of nosocomial infection? *Melanoma Res* 2001; 11(2): 153-6.

41. Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. Clinical and laboratory investigations an evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. *Br J Dermatol* 2003; 149(1): 59-63.
42. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard AM, Barrut D et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002;138(10): 1327-33.
43. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoog AA, Hofmann-Wellenhof R et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology* 2006; 212(1): 7-18.
44. Wolf IH. Dermoscopic diagnosis of vascular Lesions. *Clin Dermatol* 2002;20:273-5.
45. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:21-32.
46. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy*. 2nd edition. Sydney: McGraw-Hill Book Company, 2003.
47. Crotty KA, Menzies SW. Dermoscopy and its role in diagnosing melanocytic lesions: A guide for pathologist. *Pathology*. 2004;36:470-477.
48. Massi D, De Giorgi V, Soyer HP. Histopathologic correlates of dermoscopic criteria. *Dermatol Clin* 2001; 19(2): 259-68.
49. Soyer HP, Kenet RO, Wolf IH, Kenet BJ, Cerroni L. Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy. *Eur J Dermatol* 2000; 10(1): 22-8.

50. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. Arch Dermatol 2000; 136(3): 316-20.
51. Özdemir F, Kılınç Karaarslan I, Gerçeker Türk B, Şahin S, Şahin MT, Oğuz O ve ark. Dermoskopik Terminolojinin Dilimize Uyarlanması: Türk Dermatoloji Derneği Dermoskopi Çalışma Grubu Uzlaşısı. Turk J Dermatol 2013; 7: 206-235
52. Braun RP, Sautart JH. Differential diagnosis of pigmented lesions of the skin. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of dermoscopy. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 43-54.
53. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. Int J Dermatol 2008;7:712-9.
54. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987; 17(4): 571-83.
55. Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V. Dermoscopy of pigmented lesions. Eur J Dermatol 2001; 11(3): 270-7.
56. Johr RH. Dermoscopy: Alternative melanocytic algorithms-The ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist. Clin Dermatol 2002; 20(3): 240-7.
57. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Corona R, Sera F, Blum A, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. Br J Dermatol 2006;154:431-7.
58. Ley RD. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. Cancer Res 1997; 57(17): 3682-4.

59. Saral S, Akay BN. Güneş ve Karsinogenez. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2015;8(4):13-6.
60. <https://www.aad.org>. Erişim tarihi 20 Temmuz 2016
61. Pawlowski A, Pawlowski MD, Lea PJ: Effects of UV radiation on the ultrastructure of human common pigmented naevi and lentigines. *Acta Derm Venereol* 1991;71:113-7.
62. Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Wolf IH, Smolle J, Reischle S, Rieger E. et al. Ultraviolet radiation of melanocytic nevi: a dermoscopic study. *Arch Dermatol.* 1998 ;134(7):845-50.
63. Stanganelli I, Rafanelli S, Burchi L. Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy patterns in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1996 ;34(3):460-4.
64. Hofmann-Wellenhof R, Wolf P, Smolle J, Reimann-Weber A, Soyer HP, Kerl H. Influence of UVB therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4): 559-63.
65. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2955-60
66. Menzies SW, Greenoak GE, Abeywardana CM, Crotty KA, O'Neill ME: UV light from 290 to 325 nm, but not broad-band UVA or visible light augments the formation of melanocytic nevi in a guinea-pig model for human nevi. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 354-360

67. Kilinc Karaarslan I, Teban L, Dawid M, Tanew A, Kittler H. Changes in the dermoscopic appearance of melanocytic naevi after photochemotherapy or narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(4):526-31.
68. Whiteman DC¹, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jan;52(1):40-7.
69. Maleissye MF, Beauchet A, Saiag P, Correia M, Godin-Beeckmann S, Haeffelin M, Mahe E. Sunscreen Use and Melanocytic Nevi in Children: A Systematic Review. *Pediatric Dermatology* 2013; 30(1): 51-59.
70. Ananthaswamy HN, Loughlin SM, Cox P, Evans RL, Ullrich SE, Kripke ML. Sunlight and skin cancer: inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens. *Nat Med*. 1997 ;3(5):510-4.
71. Aubin F, Manteaux A, Zultak M, Agache P. Cutaneous response to ultraviolet radiation-induced erythema in patients with type A dysplastic nevi. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8:7–11.
72. Azizi E, Iscovich J, Pavlotsky F, et al. Use of sunscreen is linked with elevated naevi counts in Israeli school children and adolescents. *Melanoma Res* 2000; 10: 491-8.
73. Özyiğit H, Akdeniz N. Deri Kanserleri Oluşumunda Ultraviyole ve Diğer Eksojen Fiziksel Faktörler Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2012;5(4):7-11.
74. Wachsmuth RC, Turner F, Barrett JH, Gaut R, Randerson-Moor JA, Bishop DT, Newton Bishop JA: The effect of sun exposure in determining nevus density in UK adolescent twins. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 56–62.

75. Ghani-Nejad H, Hallaji Z, Damavandi MR, Lajevardi V, Aghazadeh N, Moeini H. et.al. Dermoscopic Changes of Melanocytic Nevi after Psoralen-Ultraviolet A and Narrow-Band Ultraviolet B Phototherapy. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):118.
76. Lin CY, Oakley A, Rademaker M, Hill S, Yung A. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2013 Apr;168(4):815-9.
77. Karaca F, Öztaş M, Gürer MA. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevusların dermoskopik bulguları üzerine etkileri. *Türkderm.*2014; 48: 26-30).
78. Terushkin V, Scope A, Hofmann-Wellenhof R, Marghoob A. Disappearance of Melanocytic Nevi. Marghoob A.ed. *Nevogenesis Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2012:145-153.
79. Kittler H. Evolution of nevi. Marghoob A.ed. *Nevogenesis Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2012 : 43-47.
80. Hönigsmann H, Tanew A, Morison WL: Photo (chemo) therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA. Eds. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2009.p.79-101.
81. Rudolph P, Tronnier M, Menzel R et al. Enhanced expression of Ki-67, topoisomerase IIalpha, PCNA, p53 and p21WAF1 /Cip1 reflecting proliferation and repair activity in UV-irradiated melanocytic nevi. *Hum Pathol* 1998; 29:1480–7.
82. Tronnier M, Smolle J, Wolff HH. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 1995; 104(4): 475-8.

83. Manganoni AM, Rossi MT, Sala R, Venturini M, Sereni E, Ungari M et al. Dermoscopic, histological and immunohistochemical evaluation of cancerous features in acquired melanocytic nevi that have been repeatedly exposed to UVA or UVB. *Exp Dermatol* 2011; 21, 86–90.
84. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1620-4.
85. Stanganelli I, Rafanelli S, Bucchi L. Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy patterns in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(3): 460-4.
86. Young AR, Orchard GE, Harrison GI, et al: The detrimental effects of daily sub-erythemal exposure on human skin in vivo can be prevented by a daily-care broad-spectrum sunscreen. *J Invest Dermatol*. 2007;127:975-978
87. Seçkin D, Özcan D. Güneşten Koruyucuların İnsanlardaki Etkisi ve Etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2010;3(2):43-9.
88. Carrera C, Puig S, Llambrich A, Palou J, Lecha M, Massi D. et al Development of a human in vivo method to study the effect of ultraviolet radiation and sunscreens in melanocytic nevi. *Dermatology*. 2008;217(2):124-36.