

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK
CERRAHİ ANABİLİM DALI

AKTİNİK KERATOZ, BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM, SKUAMÖZ
HÜCRELİ KARSİNOM VE MALİGN MELANOM 'DA TRPC1 VE
TRPM2 REAKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim KULUBECİOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇAKIR

ELAZIĞ-2025

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Erhan Cahit ÖZCAN

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇAKIR

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Erhan Cahit ÖZCAN

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇAKIR

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile vaka içi / dışında her zaman yanımda bulunan emekli eski Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığa başladığım dönemde beraber çalıştığım, daha sonrasında hastaneden ayrılması sebebiyle daha uzun süre çalışma fırsatı yakalayamadığım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Serdar ALTUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalıştığım dönem boyunca kendilerinden mesleki bilgiler yanında her türlü sorunda asistanlarının yanında bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Erhan Cahit ÖZCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık bilgi ve becerisini kazandıran, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇAKIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusu araştırma sürecinde katkısı bulunan Prof. Dr. Tuncay KULOĞLU'na, Arş. Gör. Dr. Serhat HANÇER'e teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde kendilerinden mesleki bilgiler yanında sevgi, saygı, dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim ve desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalıştığım Plastik Cerrahi Kliniği hemşire ve personellerine, Yanık Merkezi Kliniği hemşire ve personellerine, Plastik Cerrahi Ameliyathane hemşire ve personellerine minnettarlığımı sunarım.

Son olarak karşılıksız sevgi ve destekleriyle hep yanımda olan, beni asla yalnız bırakmayan ve yanımda olduklarını her zaman hissettiren sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

AKTİNİK KERATOZ, BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM, SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM VE MALİGN MELANOM 'DA TRPC1 VE TRPM2 REAKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Cilt kanseri, dünya genelinde en sık görülen malignite türüdür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, kanser tanısı alan her üç kişiden birinin cilt kanseri olduğu bildirilmiştir. Bu durum, cilt kanserinin küresel sağlık açısından ne kadar önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Cilt kanserinin patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmaların anlaşılması, hem tanı hem de tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, iyon kanallarının fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolü son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle TRPC1 ve TRPM2 iyon kanalları, oksidatif stresle modüle edilmeleri ve malign hastalıklarda ekspresyonlarının artması nedeniyle öne çıkmaktadır. Bu kanallardaki değişiklikler, hücre içi sinyal iletimini etkileyerek kanser gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

Bu çalışmada, TRPC1 ve TRPM2 iyon kanallarının cilt kanserinin farklı tiplerindeki immünreaktivitesi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'nde Eylül 2019 - Eylül 2023 tarihleri arasında alınan ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından arşivlenen eksizyonel biyopsi örnekleri kullanılmıştır. Çalışma, dört farklı hasta grubu (Aktinik Keratoz, Bazal Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Malign Melanom) ve bir kontrol grubu olmak üzere toplam beş gruptan oluşturulmuştur. Her bir hasta grubundan 15'er hasta örneği incelenmiştir.

Elde edilen bulgular, TRPC1 ve TRPM2'nin hem normal cilt dokusunda hem de cilt kanserlerinin farklı tiplerinde eksprese edildiğini göstermiştir. Ancak, her iki iyon kanalının immünreaktivitesi, normal cilt dokusuna kıyasla cilt kanseri örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu sonuçlar, TRPC1 ve TRPM2'nin cilt kanserlerinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu iyon kanallarının ekspresyon düzeylerinin tümör boyutu ve evreleme ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Bu bulgular, TRPC1 ve

TRPM2'nin cilt kanserlerinde prognostik biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline işaret etmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, TRPC1 ve TRPM2 antagonistlerinin ve agonistlerinin cilt tümörlerinin büyümesini ve ilerlemesini engellemede etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu iyon kanallarının tümör immünoterapisi için potansiyel bir hedef olarak kullanılabilmesi öngörülmektedir. Ancak, bu hipotezleri daha güçlü bir şekilde desteklemek için hasta sayısının daha fazla olduğu ve daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, cilt kanserinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Aktinik Keratoz, Bazal Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Malign Melanom, TRPC1, TRPM2

ABSTRACT

EXAMINATION OF REACTIVITY OF TRPC1 AND TRPM2 WITHIN ACTINIC KERATOSIS, BASAL CELL CARCINOMA, SQUAMOZ CELL CARCINOMA AND MALIGNANT MELANOMA

Skin cancer is the most common malignancy worldwide. According to the World Health Organization (WHO), one in three individuals diagnosed with cancer has skin cancer. This highlights the significance of skin cancer as a global health issue. Understanding the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of skin cancer is crucial for developing diagnostic and therapeutic strategies. In this context, the role of ion channels in physiological and pathological processes has gained increasing attention in recent years. In particular, TRPC1 and TRPM2 ion channels have become prominent due to their modulation by oxidative stress and increased expression in malignant diseases. Alterations in these channels can influence intracellular signaling pathways, thereby contributing to cancer development.

This study investigates the immunoreactivity of TRPC1 and TRPM2 ion channels in different types of skin cancer. Excisional biopsy samples archived by the Department of Medical Pathology and collected from patients at the Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery Clinic of Fırat University Faculty of Medicine between September 2019 and September 2023 were used. The study included five groups: four patient groups (Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Malignant Melanoma) and one control group. A total of 15 patient samples were examined in each patient group.

The findings indicate that TRPC1 and TRPM2 are expressed both in normal skin tissue and in different types of skin cancer. However, the immunoreactivity of both ion channels was significantly reduced in skin cancer samples compared to normal skin tissue. These results suggest that TRPC1 and TRPM2 may play a role in the pathogenesis of skin cancer. Additionally, the expression levels of these ion channels may be associated with tumor size and staging. These findings indicate the potential use of TRPC1 and TRPM2 as prognostic biomarkers in skin cancer.

Our study results suggest that TRPC1 and TRPM2 antagonists and agonists could be effective in inhibiting the growth and progression of skin tumors.

Furthermore, these ion channels may serve as potential targets for tumor immunotherapy. However, to strongly support these hypotheses, larger-scale and more comprehensive studies are required. Such studies could significantly contribute to a better understanding of the molecular mechanisms of skin cancer and the development of new therapeutic strategies.

Keywords: Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, Malignant Melanoma, TRPC1, TRPM2



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Derinin Embriyolojisi	2
1.1.2. Derinin Histolojisi	3
1.1.2.1. Epidermis	3
1.1.2.2. Dermis	4
1.1.2.3. Subkütan doku.....	5
1.1.3. Aktinik Keratoz	5
1.1.4. Epidemiyoloji	5
1.1.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
1.1.5.1. Patogenez	7
1.1.5.2. Klinik Bulgular	7
1.1.5.3. Tanı	8
1.1.5.4. Tedavi.....	8
1.1.5.5. Korunma.....	9
1.1.6. Bazal Hücreli Karsinom	9
1.1.6.1. Epidemiyoloji	9
1.1.6.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	10
1.1.6.3. Çevresel Risk Faktörleri	10
1.1.6.3.1. UV Radyasyon	10
1.1.6.3.2. Fototerapi veya Fotoduyarlandırıcı ajan kullanımı:.....	11
1.1.6.3.3. İyonize edici radyasyon	11

1.1.6.3.4. Mesleki ve Kimyasal maruziyet.....	11
1.1.6.3.5. Sistemik immunsupresyon	11
1.1.6.4. Fenotipik özelliğe bağlı Risk Faktörleri:	12
1.1.6.4.1. Deri tipi	12
1.1.6.4.2. Yaş ve Cinsiyet	12
1.1.6.4.3. Cilt kanseri öyküsü.....	12
1.1.6.4.4. Aktinik hasar bulguları.....	12
1.1.6.4.5. Güneş yanığı	12
1.1.6.5. Genetik Özelliklere Bağlı Risk Faktörleri:	13
1.1.6.5.1. Nevoid Bazal Hücreli Karsinom.....	13
1.1.6.5.2. Bazex - Dupre Christol Sendromu	13
1.1.6.5.3. Rombo Sendromu	13
1.1.6.5.4. Kseroderma Pigmentosum (XP)	13
1.1.6.5.5. Diğer nadir genetik geçişli sendromlar	14
1.1.6.6. Patogenez.....	14
1.1.6.7. 2. Klinik Bulgular	15
1.1.6.8. BCC' nin Klinik alt tipleri:	15
1.1.6.8.1. Nodüler Bazal Hücreli Karsinom.....	15
1.1.6.8.2. Süperfisyel Bazal Hücreli Karsinom.....	16
1.1.6.8.3. Morfeiform Bazal Hücreli Karsinom.....	16
1.1.6.8.4. Pigmente Bazal Hücreli Karsinom.....	16
1.1.6.8.5. Pinkus'un Fibroepiteliyoması	16
1.1.6.9. BCC' Nin Histopatolojik Alt Tipleri	17
1.1.6.10. Tanı	17
1.1.6.11. Seyir ve Prognoz.....	17
1.1.6.12. Tedavi	19
1.1.6.12.1. Standart cerrahi eksizyon.....	19
1.1.6.12.2. Mohs Mikrografik Cerrahi Yöntemi.....	20
1.1.6.12.3. Koterizasyon ve Küretaj	21
1.1.6.12.4. Kriyoterapi.....	21
1.1.6.12.5. Lazer Ablasyon.....	21
1.1.6.12.6. Topikal Tedaviler.....	22

1.1.6.12.7. Fotodinamik Tedavi.....	22
1.1.6.12.8. Hedeflenmiş Tedavi.....	22
1.1.6.13. Korunma ve Takip.....	22
1.1.7. Skuamöz Hücreli Karsinom	23
1.1.7.1. Epidemiyoloji	23
1.1.7.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	24
1.1.7.2.1. Ultraviyole (UV).....	24
1.1.7.2.2. Prekürsör Lezyonlar.....	24
1.1.7.2.3. İyonize Radyasyon.....	25
1.1.7.2.4. Kimyasallar.....	25
1.1.7.2.5. HPV Enfeksiyonu	25
1.1.7.2.6. Kronik Enflamasyon.....	25
1.1.7.2.7. İmmünsüpresyon.....	26
1.1.7.2.8. Genetik Faktörler	26
1.1.7.3. Patogenez.....	27
1.1.7.4. Klinik Bulgular	27
1.1.7.4.1. Skuamöz Hücreli Karsinom Alt Tipleri.....	27
1.1.7.4.2. Aktinik Keratoz zemininden gelişen SCC	28
1.1.7.5. Tanı	31
1.1.7.6. Seyir ve Prognoz.....	31
1.1.7.7. Tedavi	32
1.1.7.7.1. Cerrahi eksizyon	32
1.1.7.7.2. Mohs Mikrografik cerrahi.....	32
1.1.7.7.3. Radyoterapi	33
1.1.7.7.4. Lokal İlerlemiş ve Metastatik SCC'nin Tedavisi.....	33
1.1.7.8. Korunma ve Takip	33
1.1.8. Malign Melanom.....	34
1.1.8.1. Epidemiyoloji.....	35
1.1.8.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	36
1.1.8.2.1. Aile Öyküsü	36
1.1.8.2.2. Gen Mutasyonları	37
1.1.8.2.3. DNA Onarım Bozuklukları.....	37

1.1.8.2.4. Deri Tipi Ve Bronzlaşmaya Yatkınlık.....	37
1.1.8.2.5. Fenotipik Özellikler	38
1.1.8.2.6. UV Maruziyeti	38
1.1.8.2.7. İmmünyosüpresyon.....	38
1.1.8.2.8. Geçirilmiş Melanom Öyküsü.....	38
1.1.8.2.9. Deri Üzerinde Gelişen Lezyonlar	39
1.1.8.3. Patogenez	39
1.1.8.4. Klinik Bulgular	40
1.1.8.4.1. Yüzeysel Yayılan Melanom (YYM)	40
1.1.8.4.2. Nodüler Melanom (NM)	40
1.1.8.4.3. Lentigo Malign Melanom (LMM)	41
1.1.8.4.4. Akral Lentiginöz Melanom (ALM)	41
1.1.8.5. Tanı	42
1.1.8.6. Seyir ve Prognoz	43
1.1.8.7. Tedavi.....	45
1.1.8.7.1. Geniş Cerrahi Eksizyon:.....	45
1.1.8.7.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: SLNB	45
1.1.8.7.3. Metastatik Melanom Tedavisi	45
1.1.8.7.4. Radyoterapi.....	46
1.1.8.8. Korunma ve Takip.....	46
1.1.9. Transient Reseptör Potansiyel Kanalları.....	47
1.1.9.1. Transient Reseptör Potansiyel Kanonik (TRPC) Kanalları	49
1.1.9.1.1. Transient Reseptör Potansiyel Kanonik-1 (TRPC1) Kanalları	49
1.1.9.2. Transient Reseptör Potansiyel Melastatin (TRPM) Kanalları	50
1.1.9.2.1. Transient Reseptör Potansiyel Melastatin-2 (TRPM2) Kanalları	51
2. MATERYAL ve METOD	52
2.1. Çalışma Grupları	52
2.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme.....	52
2.3. İstatistiksel Analiz.....	53
3. BULGULAR	54
3.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	54

3.2. İmmünohistokimyasal bulgular.....	56
4. TARTIŞMA	63
5. KAYNAKÇA	68
6. ÖZGEÇMİŞ.....	94



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Fitzpatrick Skalası.....	6
Tablo 2: AK lezyonlarının yerleşim bölgeleri.....	8
Tablo 3: Tekrarlama riskine göre BCC sınıflandırması	18
Tablo 4: Primer BCC için cerrahi tedavi algoritması	20
Tablo 5: Kutanöz SCC'nin riske dayalı kategorilere sınıflandırılması	28
Tablo 6: Primer kutanöz skuamöz hücreli karsinomda prognostik risk faktörleri.....	32
Tablo 7: Malign Melanom Alt Tipler	40
Tablo 8: Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri.....	54
Tablo 9: TRPC1 immünreaktivitesi.....	56
Tablo 10: TRPM2 immünreaktivitesi.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	UV ışınlarının AK oluşturma mekanizması.....	7
Şekil 2:	Bazal Hücreli Karsinom Risk Faktörleri.....	10
Şekil 3:	SHH sinyal yolağı	15
Şekil 4:	Yüzün yüksek riskli anatomik bölgeleri (H bölgesi)	18
Şekil 5:	Melanositten Melanom oluşumu.....	35
Şekil 6:	Malign Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri	36
Şekil 7:	Breslow Sınıflandırması.....	44
Şekil 8:	2024 NCCN kılavuzuna göre cerrahi eksizyon sınırları	45
Şekil 9:	TRP Kanalıının Genel Yapısının Görselleştirilmesi	48
Şekil 10:	Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	55
Şekil 11:	Gruplara göre yaş dağılımı.....	55
Şekil 12:	TRPC1 immünreaktivitesi.....	56
Şekil 13:	Kontrol grubunda TRPC1 tutulumu.....	57
Şekil 14:	AK grubunda TRPC1 tutulumu.	57
Şekil 15:	BCC grubunda TRPC1 tutulumu.	58
Şekil 16:	SCC grubunda TRPC1 tutulumu.....	58
Şekil 17:	MM grubunda TRPC1 tutulumu.	59
Şekil 18:	TRPM2 immünreaktivitesi.....	60
Şekil 19:	Kontrol grubunda TRPM2 tutulumu.....	60
Şekil 20:	AK grubunda TRPM2 tutulumu.....	61
Şekil 21:	BCC grubunda TRPM2 tutulumu.	61
Şekil 22:	SCC grubunda TRPM2 tutulumu.....	62
Şekil 23:	MM grubunda TRPM2 tutulumu.	62

KISALTMALAR LİSTESİ

AK	: Aktinik keratoz (AK)
UV	: Ultraviyole
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HPV	: Human Papilloma Virüs
SK	: Seboreik keratoz
BD	: Bowen Disorder/Bowen hastalığı
BCC	: Bazal Hücreli Karsinom
DLE	: Diskoid Lupus Eritematozus
PUVA	: Psoralen + Ultraviyole A
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
NBCC	: Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu
SHH	: Sonic Hedgehog yolağı
NMSC	: Melanom dışı cilt kanserleri
TRP	: Transient Receptor Potential /Geçici Reseptör Potansiyeli
TRPC	: Transient Reseptör Potansiyel Kanonik
TRPC1	: Transient Reseptör Potansiyel Kanonik-1
TRPM	: Transient Reseptör Potansiyel Melastatin
TRPM2	: Transient Reseptör Potansiyel Melastatin-2
5-FU	: 5-Fluoro Urasil
PDT	: Fotodinamik terapi
MM	: Malign melanom
CDKN2A	: Cyclin-Dependent Kinase İnhibitor 2A
MC1R	: MelanoKortin-1 Reseptör
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network

1. GİRİŞ

Melanom ve melanom dışı cilt kanseri beyaz popülasyonlarda en yaygın kanser türleridir. Cilt kanserleriyle ilişkili insidans ve ölüm oranları hızla artmakta olup bu durum halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır (1).

Nedensel faktörlerin belirlenmesi, cilt kanserini önlemeye yönelik çok önemli bir adımdır. UV radyasyonuna aşırı maruz kalma, tüm cilt kanseri vakalarının neredeyse %90'ını oluşturur (2). UVB DNA hasarının ana nedenidir ve bu hasar cilt kanserlerinin tüm aşamalarına neden olabilir (3).

Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak kategorize edilir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında; UV radyasyon, aktinik hasar, güneş yanıkları, PUVA, Mesleki maruziyetler, HPV enfeksiyonu sayılabilirken değiştirilemez risk faktörleri arasında; cinsiyet, yaş, Fitzpatrick I-II cilt tipi, atipik nevüs ve genodermatozlar sayılabilir (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, cilt kanseri vakalarının %95'i potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerine atfedilmiştir (5). Benzer şekilde, Birleşik Krallık 'ta melanom, önlenebilir vaka oranı en yüksek olan kanser türleri arasındadır (6).

Bir lezyon klinik olarak şüpheli tanımlandıktan sonra, lezyonun bir dermoskop (şeffaf bir plaka ile polarize veya polarize olmayan bir ışık kaynağına sahip el büyüteci) kullanılarak değerlendirilmesi önerilir. Çoğu durumda, şüpheli lezyon cilt biyopsisi yapılmadan önce tedavi edilmemelidir cilt biyopsisi histolojik alt tip belirleme de yardımcı olur (7).

Cilt kanseri, cerrahi müdahale dışında kemoterapi, radyoterapi, elektrokemoterapi ve immünoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleriyle de tedavi edilebilir. Cerrahi tekniklerin ve ek tedavi seçeneklerinin uygulanması, cilt kanserinin türü, evresi, boyutu ve ilerleme durumuna göre değişiklik gösterir (8).

TRP kanalları, doğrudan hücre membranlarındaki Ca^{+2} kanalları gibi işlev görür veya membran potansiyelinde değişiklik yaratarak hücre içi serbest Ca^{+2} kanallarında değişime neden olur. TRP kanalları kimyasal, termal ya da mekanik uyarılar ile aktive olur. Oksidatif stres, inflamasyon, ağrı, sıcaklık düzenlenmesi gibi fonksiyonlarda rol alır (9). TRP kanal proteinlerinin patolojik ekspresyonunun

kanser oluşumu, kanserin ilerlemesi, apoptozis bozuklukları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (10).

TRPC1, böbrek glomerüllerinde, immun sistem üzerinde, iskelet sistemi gelişiminde nörogenezin erken evresinde rol alır (11).

TRPM2 kanallarının akciğer, pankreas, karaciğer, böbrek, testis, beyin, kemik iliği, prostat, iskelet kası ve lökosit gibi birçok organ, doku ve hücrede bulunduğu tespit edilmiştir (12). TRPM2, birçok kanser türünde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir ve bu durum, TRPM2'nin tümör sağ kalımını desteklediğini düşündürmektedir (13).

Cilt tümörlerinin TRPC1 ve TRPM2 ekspresyonu hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Aktinik Keratoz(AK), Bazal Hücreli Karsinom(BCC), Skuamöz Hücreli Karsinom(SCC) ve Malign Melanomda(MM) TRPC1 ve TRPM2 reaktivitesini immünohistokimyasal boyama yöntemiyle incelemektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Derinin Embriyolojisi

Deri vücudumuzun en büyük organıdır, üç tabakadan meydana gelir. En dış tabaka olan epidermis, çevre ile etkileşim sağlayarak koruma görevini üstlenir. Ortada yer alan dermis, deriye direnç ve elastikiyet kazandırır. En alt tabaka olan hipodermis (subkutis) ise deriyi altındaki dokulara bağlama işlevine sahiptir (14). Epidermis embriyolojik olarak yüzey ektoderminden gelişir. Melanosit adı verilen pigment üreten hücreler, nöral krestten köken alarak epidermise yerleşir. Epidermiste yer alan diğer hücre tipleri arasında keratinositler, antijen sunma özelliğine sahip Langerhans hücreleri ve epidermisin alt kısmında yer alarak basınç değişikliklerini algılayan dokunma reseptörleri olan Merkel hücreleri bulunur (15).

Dermis ise embriyolojik olarak mezodermden türetilir ve elastik lifler, kollajen, sinirler, kan damarları, adipositler ve fibroblastlar gibi bağ dokusu makromoleküler bileşenlerini ve hücrelerini içerir (16, 17). İkinci trimesterde tip 1 kollajen liflerinin yoğunluğu fazlayken, ilerleyen dönemlerde tip 3 kollajen lifleri baskın hale gelir. Bu süreçte fibroblastların da kolayca ayırt edilebildiği görülür (18, 19).

1.1.2. Derinin Histolojisi

1.1.2.1.Epidermis

Epidermis hücrelerinin %95'i keratinositlerden oluşur ve temel işlevi, kornifikasyon sürecini gerçekleştirmek ve geçirgenliğe karşı bir bariyer sağlamaktır. Epidermis, keratin üreten beş hücre tabakasından meydana gelir. Bunlar; en dış katmandan dermise doğru boynuzsu tabaka (stratum korneum), lusidum tabakası (stratum lusidum), granüler hücre tabakası (stratum granülozum), skuamöz hücre tabakası (stratum spinozum) ve bazal hücre tabakasıdır. (stratum bazalis) (20).

- a. **Stratum korneum:** En dış tabakadır, hücreler çekirdeklerini kaybetmiştir (21). Hücrelerin birbirleriyle olan bağları zayıflamıştır, bu yüzden epidermisten dökülerek vücudu terk eder. Hücrelerin içi keratin ile doludur (22). Geçirgenliği düzenler, seçici kimyasal emilime olanak tanır (23).
- b. **Stratum lusidum:** Stratum lusidum, 2 ila 3 hücre katmanından oluşur ve avuç içi ile ayak tabanı gibi daha kalın deride bulunur. Bu ince ve şeffaf tabaka, keratohyalinin bir dönüşüm ürünü olan eleidinden oluşur (21).
- c. **Stratum granülozum:** 2 ila 3 hücre katmanı şeklinde mitotik özellik göstermeyen düzleşmiş keratinositlerden oluşmuştur (24). Sitoplazmalarında bazofilik boyanan keratohiyalin granülleri içerirler (14).
- d. **Stratum spinozum:** Keratinositler poligonal bir yapıya sahiptir ve genellikle 5-10 sıra halinde düzenlenirler (22).Bu tabakada, epidermisin dendritik hücreleri arasında yer alan Langerhans hücreleri de genellikle bulunur. Kemik iliğinden köken alan bu hücreler, antijen sunucu hücreler olarak görev yapar. Yabancı antijenleri küçük peptid parçalarına ayırır ve bağışıklık sistemini başlatan lenfositlere sunar (25).
- e. **Stratum bazale:** Bazal hücre tabakası, tek sıra halinde düzenlenmiş küboid hücrelerden oluşur. Bazal hücreler, koyu boyanan oval veya yuvarlak bir nükleusa sahiptir ve sitoplazmaları, stratum spinozum hücrelerine göre daha bazofilik özellik gösterir. Keratinositler

birbirlerine desmozom adı verilen proteinlerle alttaki bazal membrana ise hemidesmozom adı verilen proteinlerle bağlanırlar. Epidermisteki mitotik aktivitenin çoğu bazal hücre tabakasında gerçekleşmektedir (20). Bazal tabakada bulunan hücreler, dermise bazal membran aracılığıyla tutunmayı sağlar ve hücre proliferasyonu sonucunda gelişmekte olan dermise uzanan epidermal çıkıntılar oluşturur. Bu çıkıntılar, parmaklar, avuç içleri ve ayak tabanlarında oluklar oluşturarak parmak izinin şekillenmesini sağlar (26, 27).

Bu tabakada keratinositler, melanositler ve Merkel hücreleri olmak üzere üç farklı hücre tipi bulunur. Keratinositler, bir tür "kök hücre" olarak kabul edilir ve çoğalıp farklılaşarak üst tabakaların oluşumunu sağlar (22, 25).

Melanositler, melanin pigmentinin sentezinden sorumlu olup keratinositler arasında bulunurlar. Nöral krest hücrelerinden köken aldıkları için yeniden çoğalma yetenekleri yoktur (22, 25). Melanositler dendritik uzantılara sahiptir. Bu uzantılar aracılığıyla, hücrede üretilen melanin, melanozom adı verilen melanin paketleri halinde keratinositlerin üst kısımlarına iletilir (28). Bir melanosit yaklaşık olarak 36 keratinosite melanin paketlerini iletir eder, bu sistem "epidermal melanin ünitesi" olarak adlandırılır. (29). Melanositler epidermisen bazal tabakasında, gözün irisinde, saç köklerinde, meninkslerde ve kulakta bulunur (30).

Merkel hücreleri bazal tabakada bulunan üçüncü tip hücredir, basınç algılayan sensörler ve sekresyon granülleri içerirler (31).

1.1.2.2. Dermis

Mezoderm kökenli olup, epidermis ile subkutan yağ dokusu arasında yer alır. Papiller dermis ve retiküler dermis olarak iki ana tabakadan oluşur. Papiller dermis, gevşek bağ dokudur ve zengin vaskülariteye sahiptir. Retiküler dermis, daha derinde bulunan, sıkı bağ dokusudur ve dermisenin çoğu bu tabakadan meydana gelir (32). Dermis temel olarak fibroblast hücreleri tarafından oluşturulur ayrıca bu katmanda mast hücreleri makrofajlar ve adipositler bulunur (33).

1.1.2.3.Subkütan doku

Dermiste kollajen lifler paralel seyir gösterirken subkutan bölgede deriye dik olarak seyreder ve yüzeye doğru septalar oluşturur. Septalar tarafından bölünmüş alanlarda (lobül) adipositler bulunur ve pannikülus adipozus denen yağ topluluklarını oluşturur. Bu bölgenin vaskülaritesi yüksek ve sinir sonlanımı boldur (22).

1.1.3. Aktinik Keratoz

Ultraviyole ışınlarının etkisiyle erken dönemde epidermal hücrelerde meydana gelen mutasyonlar, atipik hücre oluşumu, klinik olarak fokal keratinizasyonlarla kendini gösterir ve bu durum aktinik keratoz (AK) olarak adlandırılır (34).

1.1.4. Epidemiyoloji

Beyaz popülasyonda görülen en sık premalign cilt lezyonudur (35). AK lezyonlarının 1 yıl içerisinde SCC'ye dönüşme riski %1 den düşük iken 4 yıllık riski %2,57 olarak bulunmuştur (36). Buna karşın kutanöz SCC'lerin yaklaşık %80 i AK zemininde gelişmektedir (37).

1.1.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

• UV Işın Maruziyeti:

Risk faktörleri arasında en önemlisi güneşe maruz kalmaktır (38). Güneş ışınları, apoptoz, DNA onarımı ve hücre siklus düzenlenmesi gibi görevlerde rol alan p53 tümör süpresör geninde mutasyonlar oluşturmaktadır (39). Dış ortamda çalışan meslek gruplarında yoğun güneş ışığına maruziyet nedeniyle AK riski daha yüksektir (40). Güneşten koruyucu ürün kullanımı AK gelişimini anlamlı derecede azalttığı ve bazı hastalarda remisyon oluşturabileceği gözlenmiştir (41, 42).

- **Deri Fenotipi:**

Açık cilt tipine sahip insanlarda koyu cilt tipine göre 14,1 kat daha fazla AK oluşumu riski vardır (43). Fitzpatrick I veya II cilt tipinde olan insanlarda 60 yaş sonrası AK lezyonlarının oluşma ihtimali %80 lere kadar çıkmaktadır (34).

Tablo 1: Fitzpatrick Skalası (44).

Fitzpatrick Skalası	
Tip I	Daima yanar, asla bronzlaşmaz (açık soluk beyaz; çilli ten).
Tip II	Genellikle yanar, zor bronzlaşır.
Tip III	Hafif yanıklar görülür, bazen bronzlaşır
Tip IV	Nadiren yanar, kolay bronzlaşır (kahverengi ten).
Tip V	Çok Nadiren yanar, çok kolay bronzlaşır (koyu kahverengi ten).
Tip VI	Asla yanmaz çok koyu renkli kahverengiden siyaha doğru ten rengi

- **Yaş, cinsiyet ve çevresel faktörler:**

Aktinik keratoz ileri yaştaki erkeklerde daha sık görülür (45). Yaşanılan coğrafi bölgeye göre risk değişir ve ekvator bölgesine doğru gidildikçe risk artar.40 yaş üstü popülasyonda AK prevalansı Avusturalya’da %60 iken İngiltere’de %21 olarak bulunmuştur (46).

Saçsız kafa derisi erkekler için AK için risk faktörü oluşturur. Ciddi kelliği olan insanlarda, minimal kelliği olan ya da kel olmayan insanlara göre AK riskinde anlamlı derecede artış gözlemlenmiştir (47).

- **Genetik Bozukluklar:**

Kseroderma pigmentozus, Bloom sendromu veya Rothmund-Thomson sendromu gibi UV maruziyetinin yarattığı DNA hasarındaki onarım yetersizliği sendromlarında görülür (48).

- **HPV Enfeksiyonu:**

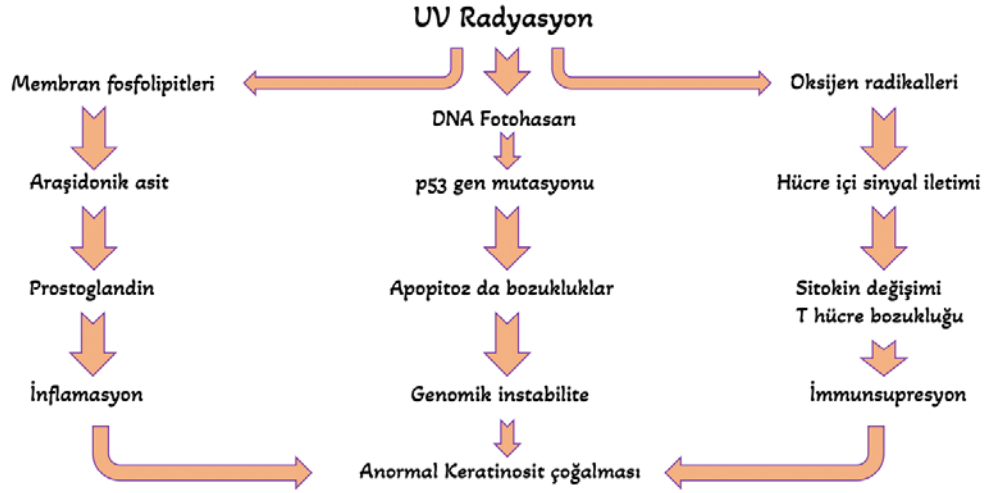
Aktinik keratoz lezyonlarında HPV virüsleri saptanmıştır fakat HPV normal ciltte de bulunabileceğinden rolü tam anlaşılmamıştır. Son yapılan çalışmalarda HPV ile diğer risk faktörlerinin birlikte bulunması durumunda riskin artacağı anlaşılmıştır (49).

- **İmmunsupresyon:**

Skuamöz hücreli karsinom içinde bir risk faktörü oluşturan immun sistemin baskılanması AK için de risk oluşturur. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immunoterapi sonucu AK ve SCC riskinde artış saptanmıştır (50).

1.1.5.1.Patogenez

Aktinik keratoz, SCC' nin öncül lezyonu olduğu için patogenezleri benzerdir. UV etkisiyle p53 mutasyonuna uğramış keratinositler apoptoza uğramaz ve kontrolsüz hücre bölünmesi gerçekleştirir. UV ışınları epidermiste bulunan dentritik hücrelerin antijen sunma özelliğinde de bozulmalara yol açar. Bu durum tümör reddini engeller (51).



Şekil 1: UV ışınlarının AK oluşturma mekanizması (51).

1.1.5.2. Klinik Bulgular

Aktinik keratoz lezyonları tipik olarak güneş ışınlarına maruz kalan vücut bölgelerinde görülür. En sık yüz, boyun, göğüs, el dorsumu, omuzlar ve alopesik hastalarda kafa derisi (52). Lezyonlar genelde 1cm den küçük boyutlu eritemli, kuru, skuamlı plaklardır (53). Aktinik keratoz' un dudakta bulunan formuna aktinik keilit denir ve alt dudakta bulunma eğilimindedir (54).

Tablo 2: AK lezyonlarının yerleşim bölgeleri (55).

	Erkek (%)	Kadın (%)
Üst ekstremiteler	67	63
Yüz, alın	19	32
Kulak	6	0,5
Boyun	3	1

Histolojik özelliklere göre AK'lerin beş alt tipi vardır (53).

- *Hipertrofik AK*
- *Atrofik AK*
- *Bowenoid AK*
- *Akantolitik AK*
- *Pigmente AK*

1.1.5.3. Tanı

Aktinik keratoz tanısı çoğunlukla klinik özellikler değerlendirilerek koyulur. Ayırıcı tanı ve lezyonun derecesini belirlemek için dermoskop analizi kullanılabilir (56). Ayırıcı tanıda Seboreik keratoz (SK), Bowen hastalığı (BD), Bazal Hücreli Karsinom (BCC), Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC) ve diskoid lupus eritematozus (DLE) akla gelmeli (57).

1.1.5.4. Tedavi

Aktinik keratoz lezyonları tedavi edilmez ise 10 yıllık süreç içinde, skuamöz hücreli karsinoma(SCC) dönüşme ihtimali %10 civarındadır (58). AK' ların hepsi invaziv SCC' ye ilerleme ihtimali göz önüne alınarak tedavi edilmeli ve takibe alınmalıdır (59).

Tedavi seçenekleri; Destruktif yöntemler (kriyoterapi, dermabrazyon, cerrahi), Topikal yöntemler (5-florourasil, imikimod, diklofenak jel), Kimyasal soyuma (trikloroasetik asit) veya fotodinamik tedavi kullanılabilir.

Tek lezyon bulunuyorsa lezyon hedefli tedaviler ilk seçenektir. Lezyon hedefli tedaviler arasında kriyoterapi veya eksizyon cerrahisi sayılabilir. Çok sayıda

lezyon bulunuyorsa topikal tedavi veya fotodinamik tedavi gibi alana yönelik tedavi seçenekleri kullanılır (60, 61).

Tedavide en sık tercih edilen yöntem kriyoterapidir ve ince lezyonlarda çok etkilidir. Daha kalın ve hiperkeratotik lezyonlarda etkinliği azalır (61).

Tek, kalın ve hiperkeratotik lezyon varsa cerrahi olarak çıkarılması önerilir. Lokal anestezi gerekir ve skar ile iyileşme yöntemin dezavantajlarından (62).

1.1.5.5. Korunma

Korunmanın en önemli adımı çocukluk ve erken erişkinlik döneminden başlayarak güneş maruziyetinin azaltılması. AK tedavisinden sonra retinoid kullanımı, AK sayısında azalma yeni lezyonların oluşumunun önlenmesi zarar görmüş cildin yenilenmesi açısından fayda gösterdiği bulunmuştur (63).

1.1.6. Bazal Hücreli Karsinom

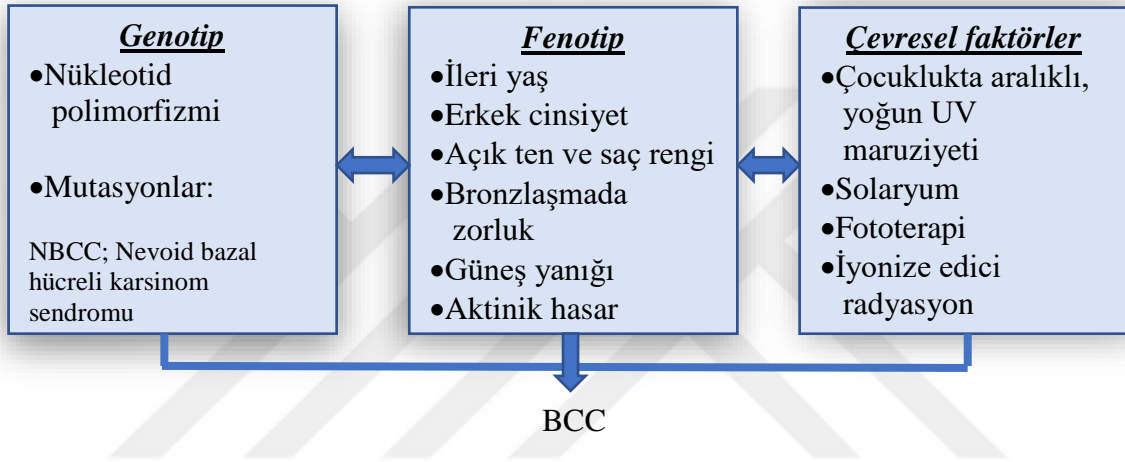
Bazal hücreli karsinom (BCC) cilt kanserleri arasında en sık görülenidir (64). Cilt kanserlerinin %80' ini oluşturur (65). Epidermisin bazal hücrelerinden veya kıl folikülünün dış kılıfından gelişebileceği düşünülmektedir (66). Yavaş büyür fakat tedavisi aksatılırsa lokal invazyon yaparak doku hasarına neden olur (67).

1.1.6.1. Epidemiyoloji

Erkeklerde görülme oranı, kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır (68). BCC' nin görülme sıklığı yaşın ilerlemesiyle belirgin bir artış göstermektedir (69). 40 yaş altındaki kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmüştür. Bu duruma genç kadınlarda artmış güneş maruziyetinin olması ve tekrarlayan güneş yanıklarının sebep olabileceği belirtilmiştir (70). Güneşe maruz kalma süresinin artması ve yaşlı nüfusun çoğalmasıyla, dünya genelinde bazal hücreli karsinom insidansının yükseldiği rapor edilmiştir. En yüksek insidans Avustralya'da görülürken, onu Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa takip etmektedir (71). Hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık baş ve boyun bölgesinde görülür (72). Organ nakli yapılan hastalarda, bazal hücreli karsinom görülme riski 10-16 kat artmaktadır (73).

1.1.6.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Ultraviyole radyasyon BCC oluşumu için önemli bir faktördür fakat her hastada aynı etkiyi oluşturmaz. Tümör sayısı, yerleşim bölgeleri ve lezyon tipleri hastalar arasında çeşitlilik gösterir. BCC gelişiminde UV ışınlarının yoğunluğu ve ışınlara maruz kalma süresi polimorfik genlerin karmaşık etkileşimleriyle şekillenir. Güneş ışınlarının yanı sıra hücre siklusunu kontrol eden genlerdeki mutasyonlar, bağışıklık sistemi değişiklikleri, iyonize edici radyasyon, genetik geçişli hastalıklar ve kimyasallar da etkili rol oynamaktadır (74).



Şekil 2: Bazal Hücreli Karsinom Risk Faktörleri (75)

1.1.6.3. Çevresel Risk Faktörleri

1.1.6.3.1. UV Radyasyon

Ultraviyole B ışınları Ultraviyole A ışınlarına göre daha karsinogeniktir ve BCC potogenezinde daha önemli yer tutar. Ultraviyole B; 290-329 nm dalga boyuna sahip, güneş yanığı, cilt kanseri gelişimi ve immun süpresyondan sorumludur. Ultraviyole A; 320-400nm dalga boyuna sahip deri yaşlanmasından sorumludur (76). Çocukluk ve genç erişkinlik döneminde yoğun güneş hasarı öyküsü, kronik olarak aralıklı güneş maruziyeti, kümülatif doz ve maruz kalınan UV paterni ve süresi BCC gelişiminde önemli rol oynar (77).

1.1.6.3.2. Fototerapi veya Fotoduyarlandırıcı ajan kullanımı:

Özellikle uzun süreli PUVA (Psoralen + Ultraviyole A) tedavisi görmüş hastalarda SCC riski daha belirgin olarak artmakla birlikte BCC riskinde de artış olmaktadır (78).

Işığa duyarlılığı arttıran ilaçların(Tiazid grubu diüretikler, sülfonamid ve tetrasiklin grubu antibiyotikler) kullanımı fototoksik veya fotoalerjik reaksiyonlar oluşturabilir. Bu ilaçların BHK ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (79).

1.1.6.3.3. İyonize edici radyasyon

İyonize edici radyasyona, özellikle genç yaşlarda maruz kalmak etkilenen vücut bölgesinde BCC riskini artırır (80). Daha önce iyonize edici radyasyon ile tedavi edilmiş hastalarla yapılan bir çalışmada daha genç yaşta maruz kalma ve geçen sürenin BCC gelişim riskini 2,3 kat arttığı saptanmıştır (81).

1.1.6.3.4. Mesleki ve Kimyasal maruziyet

Böcek ilaçları, asfalt, katran gibi petrol ürünleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasal maddelerin BCC ve diğer melanom dışı cilt kanserleri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (82).

Geçmiş yıllarda psöriazis tedavisinde kullanılan, kaynak suları ve madenlerde bulunan arsenik kimyasal bir karsinojendir. Uzun süreli arseniğe maruz kalmak çok sayıda ve özellikle gövdede yerleşimli BCC oluşumuna neden olur (83).

1.1.6.3.5. Sistemik immunsupresyon

İmmun yetmezlik (immün yetmezlik sendromları, HIV enfeksiyonu) ya da immün süpresyon (renal transplant sonrası tedavi, hematolojik malignensiler), durumlarında BCC gelişme riski artar. Hastalık bu olgularda daha agresif seyir gösterir ve metastaz yapma ihtimali daha yüksektir (84).

Bu hastalarda bazal hücreli karsinom daha erken yaşlarda gelişir ve daha hızlı yayılma eğilimi gösterir. Tümörler genellikle kol ve gövdede yerleşir ve sayıca fazladır (85). Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Transplant

hastalarının 12 yılın sonunda, aynı yaş grubuyla karşılaştırıldığında bazal hücreli karsinom riski 130 kat artmıştır (86).

1.1.6.4.Fenotipik özelliğe bağlı Risk Faktörleri:

1.1.6.4.1. Deri tipi

Açık tenli olmak, kızıl saç yapısı, bronzlaşmada zorluk, kolayca güneş yanığı oluşması, çocukluk ve erken erişkinlik dönemlerinde güneş yanığı öyküsü, Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 risk faktörleridir (87).

Koyu cilt tonuna sahip Afrika kökenli bireylerde bazal hücreli karsinom, beyaz bireylere göre 19 kat daha az görülürken, albinizme sahip Afrikalılarda tümör gelişimi erken yaşlarda ortaya çıkabilmektedir (88).

1.1.6.4.2. Yaş ve Cinsiyet

Bazal hücreli karsinom genellikleri orta ileri yaş hastalarda görülür. Erkeklerde iki kat daha sık görülür (89). Son yıllarda güneşlenme alışkanlıklarının değişmesi, solaryum gibi nedenlerle genç yaş gurubunda da sıklığı artmıştır. 40 yaş altı BCC vakalarının çoğu kadındır (90).

1.1.6.4.3. Cilt kanseri öyküsü

Bazal hücreli karsinom öyküsü olan hastalardan yeni BCC gelişme ihtimali daha yüksektir. Tanı almış hastaların 5 yıl içinde yeni bir BCC lezyonunun çıkma ihtimali %50' dir (91).

1.1.6.4.4. Aktinik hasar bulguları

Kronik UVB maruziyetini gösteren aktinik keratoz, solar lentigo ve aktinik keilit BCC riskinde artışa neden olmaktadır (92).

1.1.6.4.5. Güneş yanığı

Çocukluk döneminde güneş ışınlarına bağlı bül oluşturan yanık alanları oluşmuşsa BCC gelişimi için risk faktörüdür (93).

1.1.6.5. Genetik Özelliklere Bağlı Risk Faktörleri:

Bazal hücreli karsinom lezyonlarının çocukluk veya ergenlik döneminde çıkması, çok sayıda ve tekrarlayan özellikte olması akla genetik geçişli tümör sendromlarını getirmektedir (78).

1.1.6.5.1. Nevoid Bazal Hücreli Karsinom (NBCC, Gorlin Sendromu)

Otozomal dominant aktarılan, Kromozom 9q22.3'deki tümör baskılayıcı gen olan "*Patched 1*" geninde mutasyonu sonucu oluşur. Majör klinik bulgusu yüz veya gövdede, erken yaşta ortaya çıkan, çok sayıda BCC' dir.

Sendromda görülen diğer klinik belirteçler: Çene bölgesinde odontojenik kistler, palmoplantar bölgelerde görülen punktat hiperkeratotik çukurcuklar, falks serebride kalsifikasyon, serebellar medulloblastom, hipertelorizm, spina bifida, kifoskolyoz gibi iskelet anormallikleri ve belirgin frontal yapı olarak sayılabilir.

Çocuklarda akrokordon olarak bilinen multipl fibroepitelyal polip varlığı bu sendrom için bir belirteç sayılmaktadır (78) (94).

1.1.6.5.2. Bazex - Dupre Christol Sendromu

X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösterir. Multipl BCC'ler ile birlikte foliküler atrofoderma (el ve ayak dorsalinde dirsekten veya yüzde lokalize), fasiyal anhidroz, milyumlar ve yaygın hipotrikoz ile karakterizedir (78).

1.1.6.5.3. Rombo Sendromu

Bazal hücreli karsinom gelişme riski artmıştır ve ek olarak telenjektaziler, atrofoderma vermikulatum, milyumlar, trikoepitelyomalar ve hipotrikoz ile karakterizedir (78).

1.1.6.5.4. Kseroderma Pigmentosum (XP)

Otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir hastalıktır. Erken cilt yaşlanması, bazal hücreli karsinom (BCC) dahil olmak üzere deri neoplazmalarının gelişimi, fotofobi ve pigmentasyon değişiklikleri ile karakterizedir. Deri doğumda normal

görünümdedir. UV radyasyonuna tekrar tekrar maruz kalmanın bir sonucu olarak çok sayıda BCC, skuamöz hücreli karsinom ve melanom gelişir (78).

1.1.6.5.5. Diğer nadir genetik geçişli sendromlar

Oley sendromu, Lineer Unilateral Bazal Hücreli Nevüs Sendromu, Rasmussen sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu.

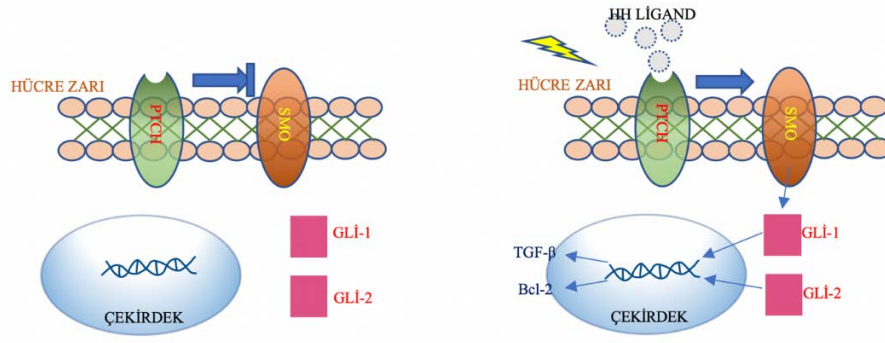
1.1.6.6. Patogenez

Ultraviyole kaynaklı somatik mutasyonların bazal hücreli karsinom oluşumuna nasıl yol açtığı, "sonic hedgehog" (SHH) yolağı üzerinden açıklanabilir. Embriyonik gelişim sırasında en temel sinyal iletim yollarından biri olan "hedgehog" yolağı, deri kök hücre popülasyonunun korunması, kıl follikülü ve sebace bezlerinin gelişiminin düzenlenmesi için gereklidir. Erişkin dokularda bu yolağın rolü oldukça sınırlı olmasına rağmen, birçok neoplazmda bu yolağın aktif hale geldiği bilinmektedir (95).

Bir tümör süpresör gen olan PTCH; SHH ileti yolağında düzenleyicidir. PTCH proteini PTCH geni tarafından kodlanır ve SHH proteini (HH Ligand) için transmembran resöptör işlevi görür.

SHH yokluğunda PTCH resöptörü "*Smoothened*" (SMO) isimli ikincil bir proteine bağlanarak yolağı inhibe eder. SHH sinyal proteini varlığında PTCH resöptörüne bağlanır ve SMO proteini üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar. Serbest kalan SMO Gli-1 ve Gli-2 sinyal proteinlerinin ekspresyonunu artırır.

Gli-1 proteini hücre çekirdeğinden transforme edici büyüme faktörü- β (TBF- β) ekspresyonunu artırarak fibroblastların çoğalmasına yol açar. Gli-2 ise, Bcl-2'nin ekspresyonunu artırır ve apoptozu engeller. Bu mekanizmalar sonucunda kontrolsüz hücre çoğalması başlar ve maligniteler oluşumu gerçekleştirir (96, 97).



Şekil 3: SHH sinyal yolağı (98).

TP53 geni, kanserlerde en yaygın mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı gendir. TP53 genindeki nokta mutasyonları, bazal hücreli karsinomlarda en yaygın ikinci genetik değişiklik olup, vakaların en az %50'sinde görülmektedir (99).

1.1.6.7.2. Klinik Bulgular

Bazal Hücreli Karsinom kıl folikülü içeren ciltte oluşur. Primer BCC %80 lere varan oranla baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkar. Baş ve boyunda sıklık sırasına göre en sık burun, sonrasında yanak, periorbital alan, skalp, periauriküler alandır (90).

Şeffaf, inci tanesi görünümlü kenar kabarıklıklarına sahip papülonodüler lezyon; ülserleşmiş bir lezyon, belirgin telanjiektazilerin eşlik ettiği eritemli plak ya da kistik bir nodül gibi çeşitli klinik görünümler sergileyebilir (68).

Lezyonlar genellikle asemptomatiktir fakat agresif büyüyen tiplerde perinöral yayılım olabileceğinden lezyonda hassasiyet ya da ağrı oluşabilir (100).

1.1.6.8. BCC' nin Klinik alt tipleri:

1.1.6.8.1. Nodüler Bazal Hücreli Karsinom

Nodüler bazal hücreli karsinom en sık görülen klinik alt tipidir. Lezyon pembe-beyaz inci benzeri kubbe içeren papül şeklinde başlar. Lezyonun büyümesi periferik bölgelerinden olur. Nodül genellikle yavaş büyür ve sıklıkla merkezi ülserasyona uğrar. Ardından lezyon tipik olarak soluk, yuvarlak sınırlı ve yavaş büyüyen bir ülser halini alır; bu tür lezyonlara rodent ülser denir. Rodent ülserler

sınırlı büyüme potansiyeline sahiptir ve bu tip lezyonların tanısı ile tedavisi daha kolaydır. Ancak, yavaş büyüyen bu tümör tedavi edilmezse doku kaybına ve hatta kemik invazyonuna yol açabileceğinden erken müdahale hayati önem taşır (90, 100).

1.1.6.8.2. Süperfisyel Bazal Hücreli Karsinom

Süperfisyel bazal hücreli karsinom ikinci en sık görülen klinik alt tiptir. Lezyonun sınırları genellikle düzenlidir, skuamlı, pembe-kırmızı bir makül veya ince plak şeklinde görülür ve yüzeyinde krut oluşumu gözlemlenebilir. İnce, şeffaf küçük papüllerden oluşan bir kenar bu lezyona eşlik edebilir. Spontan regresyon gösterebilir ve arkasında atrofik ve hipopigmentasyon alanları bırakabilir. İçerdiği melanin pigmenti miktarı değişkenlik gösterebilir. Diğer alt tiplerden farklı olarak süperfisyel tip, daha çok gövde ve ekstremitelerde yerleşme eğilimindedir ve daha genç yaşlarda ortaya çıkar (82, 101).

1.1.6.8.3. Morfeiform Bazal Hücreli Karsinom

Lezyon fibröz bir doku gibi görülür ve diğer klinik alt tiplere kıyasla daha kötü prognoz gösteren, bekletildiğinde veya nüks ettiğinde ciddi komplikasyonlara neden olabilen BCC alt tipidir. Skar dokusuna çok benzeyen sert plaklar şeklinde ortaya çıkar. Tümör sınırları belirgin değildir ve lezyonun gerçek boyutu klinik olarak görünümünden çok daha büyüktür. Derin dermal invazyon yapar. Bu durum tedavide zorluklara neden olur (82).

1.1.6.8.4. Pigmente Bazal Hücreli Karsinom

Nodüler alt tipten en önemli farkı kahverengi-siyah pigmentasyon içermesidir. Siyahi ırkta daha sık görülür. Malign melanom ile klinik olarak karışabilmesi nedeniyle önemlidir. Tümörün biyolojik davranışı ve seyri üzerinde pigmentasyonun herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (102, 103).

1.1.6.8.5. Pinkus'un Fibroepitelyoması

Nadiren rastlanan bu klinik alt tip alt gövde de lumbosakral, ingiunal ve genital bölgede ortaya çıkmaya eğilimlidir. Lezyon tipik olarak yumuşak, düz

yüzeyle, pembemsi nodül veya plaktan oluşur. Lezyon saplı olursa fibroepitelyal polip (akrokordon) benzeri klinik seyir gösterir (65, 82).

1.1.6.9. BCC' Nin Histopatolojik Alt Tipleri

Epidermal bazal hücre tabakasına benzeyen, az sitoplazmaya sahip, hiperkromatik ve bazofilik boyanan büyük çekirdekli hücrelerden oluşan, yavaş büyüme özelliği gösteren epidermal bir tümördür. Hücreler, tümör adasının periferinde palizat dizilim gösterirken, adanın merkezinde rastgele bir dağılım gösterir (72). Bazal hücreli karsinomların histomorfolojik özelliklerindeki belirgin farklılıklar nedeniyle birçok histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır.

Tümörün histopatolojik alt tipi ile agresif davranış göstermesiyle arasında ilişki vardır. İnfiltratif alt tip, Bazoskuamöz alt tip, Morfeiform alt tip ve Mikronodüler alt tip agresif bir büyüme paterni gösterir ve yüksek lokal invazyon ile rekürrens oranlarına sahiptir. Bunun yanı sıra, tümörün alt tipinin belirlenmesi, tedavi planlanması açısından da önemlidir (104, 105).

Nodüler BCC, Mikronodüler BCC, Yüzeyle BCC, İnfiltratif BCC, Pigmente BCC, Morfeiform/Sklerozan BCC, Bazoskuamöz BCC, Keratotik BCC, Fibroepitelyal BCC, Adneksiyal Diferansiyasyon Gösteren BCC, Kistik BCC, Adenoid BCC, İnfundibulokistik BCC histopatolojik alt tiplerdir (104).

1.1.6.10. Tanı

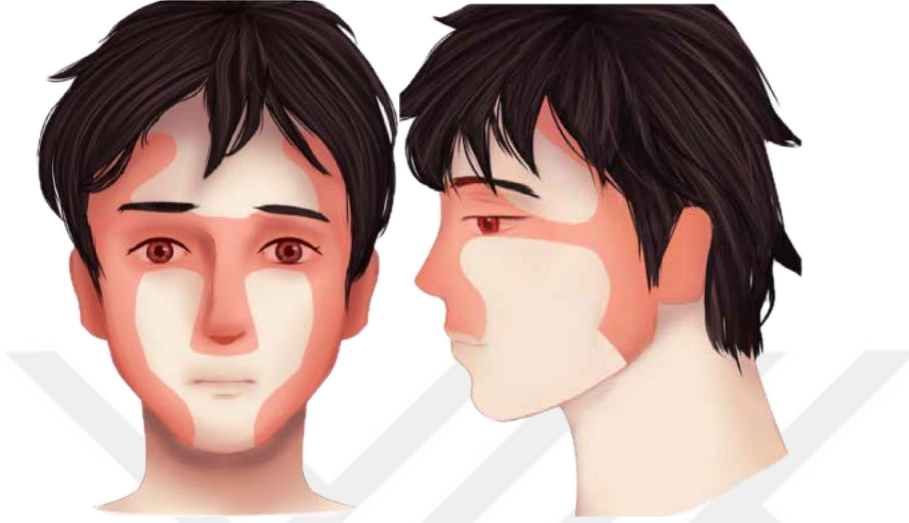
Tanı, klinik değerlendirme ve histopatolojik doğrulama ile konulurken, dermoskopi tanıya yardımcı bir araçtır. Shave veya punch biyopsiler ile %80 doğruluk oranıyla tanı koydurabilirken, eksizyonel biyopsi de bu oran %100'e kadar çıkabilmektedir (106).

1.1.6.11. Seyir ve Prognoz

En iyi prognoza sahip deri kanseri BCC' dir, ancak tedavi edilmediğinde lokal invazyonla subkutan dokuya, kaslara ve kemiğe yayılabilir. Genellikle baş ve boyun bölgesinde yerleştiği için ciddi bir morbidite nedeni olabilir (107).

Prognoz, tekrarlama riskine bağlıdır. Tekrarlama riskinin değerlendirilmesi, doğru tedavi yöntemlerinin seçilmesi açısından oldukça önemli bir rol oynar.

Tümörün lokalizasyonu ve çapı, histolojik alt tipi, uygulanan tedavi, ilk tedaviye verilen yanıt ve kişinin bağışıklık durumu en önemli prognostik faktörlerdir (108).



Şekil 4: Yüzün yüksek riskli anatomik bölgeleri (H bölgesi) (109).

Tablo 3: Tekrarlama riskine göre BCC sınıflandırması (110).

	YÜKSEK RİSKLİ	DÜŞÜK RİSKLİ
LEZYONUN ÇAPI VE YERİ	H bölgesi > 6mm M bölgesi > 10mm L bölgesi > 20mm	H bölgesi < 6mm M bölgesi < 10mm L bölgesi < 20mm
SINIRLARI	İyi sınırlı	Sınırları belirsiz
HİSTOLOJİK ALTTİPİ	Mikronodüler İnfiltratif Sklerozan Bazoskuamöz Sarkomatoid	Nodüler Yüzeysel Fibroepitelyal İnfundibulokistik Pigmentli
DAHA ÖNCE RADYOTERAPİ ALAN BÖLGE	Evet	Hayır
PERİNÖRAL YAYILIM	Evet	Hayır
PRİMER / REKÜRREN	Rekürren	Primer
İMMUNSUPRESYON	Evet	Hayır

H Bölgesi (*high risk*): Yüzün orta kısmı (Şekil 4)

M Bölgesi (*medium risk*): Yanaklar, çene, alın, alt dudak

L Bölgesi (*low risk*): Gövde, uzuvlar.

Uzak metastaz BCC' de nadirdir. Baş ve boyun yerleşimli tümörler metastaz yapma yatkınlığına sahiptir. Metastazlar en çok bölgesel lenf nodlarına olur ve bunu takiben akciğer, kemik ve deri sırayı izler. Lezyonun BCC metastazı olduğunu kabul edebilmek için; primer lezyon deride olmalı, yeni lezyon uzak bir bölgede çıkmalı ve primer lezyonla aynı histopatolojik özellikte olması gerekir (111).

1.1.6.12. Tedavi

Tedavinin amacı, tümörü tamamen ortadan kaldırırken, aynı zamanda en iyi fonksiyonel ve estetik sonucu sağlamaktır. Düşük riskli BCC' nin aşırı agresif tedavisi gereksiz morbiditeye yol açabilirken, agresif BCC alt tiplerinin yetersiz tedavisi tümörün tekrarlamasına neden olabilir. En uygun tedavi yöntemini belirlemek için risk faktörleri iyi değerlendirilmelidir (112).

Cerrahi Tedavi Yöntemleri	Cerrahi Olmayan(Medikal) Yöntemler
Standart Eksizyon	Topikal tedaviler(İmikimod, 5-FU)
Mohs mikrografik cerrahi	Radyoterapi
Koterizasyon ve Küretaj	Fotodinamik tedavi
Kriyoterapi	Hedeflenmiş tedavi
Lazer ablasyon	

1.1.6.12.1. Standart cerrahi eksizyon

Cerrahi eksizyon, Bazal hücreli karsinom (BCC) tedavisinde altın standart yöntem olarak kabul edilir. Bu yöntemle hem tümörün çıkarılmasını hem de cerrahi sınırların histopatolojik olarak incelenmesi mümkün kılınır. Cerrahi eksizyon, çoğu BCC vakasında etkili bir tedavi seçeneği olsa da yüksek riskli tümörlerde standart cerrahinin kür oranları Mohs mikrografik cerrahi tekniğine kıyasla daha düşüktür (113).

Cerrahi sınır genişliği, tümörün primer veya tekrarlayan bir özellikte olması, BCC alt tipi, tümörün yerleşim bölgesinin anatomisi ve subklinik yayılım durumu dikkate alınarak belirlenir (114).

Tablo 4: Primer BCC için cerrahi tedavi algoritması (113).

Histolojik Tip	Tümörün Yeri	Tümör Boyutu	Tedavi
Yavaş Büyüme Özelliği Gösteren	Düşük ve Orta riskli bölge	Küçük lezyon	3 veya 4 mm cerrahi sınırla eksizyon
		Büyük lezyon	4 mm cerrahi sınırla eksizyon
	Yüksek riskli bölge	Küçük lezyon	4 mm cerrahi sınırla eksizyon
		Büyük lezyon	Sınır kontrolü yapılarak 5mm eksizyon
Agresif Büyüme Özelliği Gösteren	Düşük ve Orta riskli bölge	Küçük lezyon	Sınır kontrolü yapılarak 5mm eksizyon
		Büyük lezyon	Sınır kontrollü cerrahi
	Yüksek riskli bölge	Küçük lezyon	Sınır kontrollü cerrahi
		Büyük lezyon	Mikrografik cerrahi

Yavaş Büyüme gösteren alt tipler:	Düşük riskli: <ul style="list-style-type: none">GövdeEkstremiteler	Düşük riskli alanda > 4cm	Sınır kontrollü cerrahi: Mikrografik yöntemler kullanılarak ya da intraop frozen incelemesi ile yapılır
Agresif Büyüme gösteren alt tipler:	Orta riskli: <ul style="list-style-type: none">BoyunAlın, Yanak	Orta riskli alanda >2cm	Mikrografik cerrahi: Mohs, Münih, Tübingen yöntemleri ile yapılır.
	Yüksek riskli: <ul style="list-style-type: none">Orta yüz (Şekil 4)	Yüksek riskli alanda >4cm	

1.1.6.12.2. Mohs Mikrografik Cerrahi Yöntemi

Mohs mikrografik cerrahi (MMS), cerrahi sırasında periferik sınırların histolojik olarak incelenmesini sağlayan, mikroskopik kontrolle gerçekleştirilen ve doku koruyuculuğu ön planda tutulan bir cerrahi tekniktir. Bu yöntemde tümör, cerrahi olarak katman katman çıkarılır ve her katman mikroskopik olarak yerinde analiz edilir; işlem, tüm anormal hücreler tamamen temizlenene kadar sürdürülür (115).

Bu yöntem ile yüksek kür oranı elde edilirken çıkarılan sağlam dokunun az olması kozmetik olarak daha iyi sonuç elde edilmesini sağlar. Özel laboratuvar işlemleri, özel ekipman ve teknik eğitim zorluğu yöntemin dezavantajlarından (66). Düşük rekürrens riski bulunan BCC' ler de diğer tedavi yöntemleri benzer etkinlik gösterdiği için MMS, yüksek rekürrens riski bulunan tümörlerin tedavisi için daha uygundur (68).

1.1.6.12.3. Koterizasyon ve Küretaj

Tümör yüzeyden küret veya kazıma aleti ile çıkarılır ardından kalan rezidü tümör hücreleri koterize edilerek yakılır ve aynı zamanda koagülasyon sağlanır. Bu yöntemin avantajları arasında hızlı ve kolay olması sayılabilirken çıkarılan spesmenin değerlendirilmesindeki zorluk, kalan rezidü tümör hücrelerinin anlaşılabilmesi işlemin hipopigmentasyon veya hipertrofik skar ile sonuçlanabilmesi yöntemin dezavantajlarından (116).

Primer düşük riskli BCC' lerin koterizasyon ve küretaj ile tedavisi etkilidir. Mohs mikroskopik cerrahisi ve cerrahi eksizyon ile kıyaslandığında rekürrens oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması nedeniyle histolojide agresif özellikler taşıyan BCC' lerin tedavisinde tercih edilmemelidir (116).

1.1.6.12.4. Kriyoterapi

Sıvı nitrojen kullanılarak doku sıcaklığı $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' a kadar indirilerek dokuda destrüksiyon oluşturulur. Bu tedavinin dezavantajları arasında, yüksek oranda nüks riskinin olması ve tümörün histopatolojik değerlendirilememesi yer alır (82).

1.1.6.12.5. Lazer Ablasyon

Eksizyonun anatomik veya fonksiyonel kayıp oluşturabileceği durumlarda, tek başına kullanılabileceği gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyon halinde de uygulanabilir. Lazer tedavisi için en uygun adaylar, bağışıklık sistemi baskılanmış olan, çoklu lezyonlara sahip hastalar, transplantasyon hastaları, konjenital sendromları olanlar, tekrarlayan tümörleri bulunanlar ve ciddi fotohasar görülen hastalardır (117, 118).

1.1.6.12.6. Topikal Tedaviler

İyi kozmetik sonuçlar sağlaması, çevre dokuyu koruması ve evde uygulanma kolaylığı gibi avantajlara sahip olan topikal tedaviler düşük riskli BCC'lerde önerilebilir.

5-Fluorourasil; aktinik keratoz, insitu SCC' de kullanılan topikal bir ajandır. Yüzeysel BCC'lerde kullanımı fotodinamik tedavi kadar etkili bulunduğu gösterilmiştir (105).

İmikimod; TLR-7 agonistidir. Makrofajlar, dentritik hücreler gibi antijen sunan hücreleri ve doğal bağışıklık sistemini uyarır antitümöral hücrel immun yanıtı başlatır.

1.1.6.12.7. Fotodinamik Tedavi

Tümör destrüksiyonu için ışık ve porfirinler kullanılır. Cerrahi tedaviye göre kozmetik açıdan avantajlı olsa da nüks oranları yüksektir. Fotodinamik tedavi primer yüzeysel BCC, ince nodüler BCC, çok sayıda BCC bulunan olgular ve yüksek kozmetik öneme sahip bölgelerde uygulanmalıdır (66).

1.1.6.12.8. Hedeflenmiş Tedavi

Hedgehog yolağını inhibe ederek etki gösterir. Cerrahi uygulanamayacak olan, büyük boyutlu, önemli yapılar üzerinde veya yakınında yerleşen lokal ileri evre BCC ve metastatik BCC tedavisinde kullanılır (119).

Vismodegib SMO' nun spesifik inhibitörüdür, lokal ileri BCC de %46 metastatik BCC de %31 oranında yanıt elde edilmiştir (120).

1.1.6.13. Korunma ve Takip

Ultraviyole ışınları Patogenez de en önemli suçlanan faktör olduğundan korunmada birincil hedefdir. Öğle vakitlerinde güneş ışınlarından korunma, güneş yanıklarının önleme ve koruyucu kıyafet önerilir. Güneşlenme ve solaryumdan uzak durulması önerilir (121).

Oral retinoid tedavisi, yeni BCC oluşumunu engelleme veya geciktirme potansiyeline sahiptir. Bu tedavi, özellikle Gorlin Sendromu taşıyan hastalarda,

melanom dışı cilt kanseri riski yüksek olan böbrek nakli yapılmış kişilerde ve ileri düzeyde aktinik hasarı bulunan hastalarda kullanılmaktadır (122).

İzole, düşük rekürrens riski olan opere edilen BCC 6 ay sonra takibe çağırılır nüks kontrolü yapılır. Sonrasında yılda bir kontrole çağırılır.

Çoklu BCC, yüksek rekürrens riski veya sendromik BCC vakalarında her 3 ayda bir takip edilir. İki yıl sonunda nüks belirtileri yok ise yılda bir takip edilir (123).

1.1.7. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC) deride keratinositlerin tam kat displazi göstermesiyle oluşan malign neoplazidir. Bu tümörler premalign lezyonlardan gelişebileceği gibi sporadik olarak da gelişebilir. BCC' den sonra en yaygın görülen cilt malignitesidir. SCC; uzak metastaz ve lokal nükslerin daha sık görülmesi nedeniyle BBC'ye kıyasla çok daha agresif bir potansiyele sahiptir (124).

1.1.7.1.Epidemiyoloji

Kutanöz SCC genellikle ileri yaşla ilişkilidir ve tanıda ortalama yaş 70'dir. Vakaların %80'inden fazlası 60 yaşından büyük veya ona eşit kişilerde görülür. Erkekler kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha sık etkilenir (73, 125).

İki bin on bir ve iki bin on dört yıllarında yapılan çalışmaya göre kutanöz SCC insidansı en yüksek Avustralya'da bulunmuştur ve 100.000 kişi-yıl başına 467 idi (126).

Genel olarak, SCC koyu tenli bireylerde nadirdir, ancak Afrikalı-Amerikalılarda en yaygın kutanöz kanserdir. Bu tür bireylerde, kanser genellikle güneşe maruz kalmayan bölgelerde görülür (127).

Nakil hastalarında SCC insidansı genel popülasyondakinden çok daha yüksektir: Avustralya'da, nakil alıcılarının %70'i nakilden sonraki 20 yıl içinde SCC geliştirir (128).

1.1.7.2.Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Hastalarda çoğu zaman birden fazla risk faktörü bir arada bulunur. Kazanılmış ve genetik faktörler SCC için yatkınlık oluşturur. UVB ışınına kronik şekilde maruz kalma SCC oluşumunda en önemli faktördür. Aralıklı şekilde UV maruziyeti BCC gelişimi için daha önemlidir (129).

1.1.7.2.1. Ultraviyole (UV)

Ultraviyole ışını DNA' da mutasyona yol açabilir. Oluşan bu mutasyon hücrenin onarım mekanizmaları tarafından onarılmazsa malignite oluşabilir. UVB ışınlarına kronik şekilde maruz kalmak hasar birikimine yol açarak SCC gelişimine neden olabilir (87, 129). UVB ışınları tümör baskılayıcı genlerden biri olan p53 geninde mutasyon oluşturabilir ve SCC hastalarında %50' e varan oranda bu mutasyon bulunmuştur (130).

Psöriazis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan PUVA(Psoralen + Ultraviyole A) tedavisi SCC riskinde artışa neden olmaktadır (131). UVA ışınları solaryumda da kullanılır ve solaryum SCC riskini yaklaşık %65 artırır (132).

1.1.7.2.2. Prekürsör Lezyonlar

Histopatolojik görüntüsü epidermise sınırlı atipi olarak gözükten invaziv karsinoma dönüşme riski olan lezyonlara denir. En çok bilinenleri Aktinik Keratoz (AK), ve diğer Keratozlar, Bowen hastalığı (BH), Queyrat Eritroplazisi, Eritroplaki, Lökoplaki (53; 54).

Aktinik Keratozlar: UV ışınlarının etkisiyle erken dönemde epidermal hücrelerde meydana gelen mutasyonlar, hücresel atipi ve anormal yapı oluşumu, klinik olarak fokal keratinizasyonlarla kendini gösterir ve bu durum aktinik keratoz (AK) olarak adlandırılır (34).

Bowen Hastalığı (BH): in situ SCC olarak bilinir. Genellikle yaşlı insanlarda ve güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Yavaş olarak büyür, sınırları düzenli, kızamık ve skuamlı lezyonlardır. Metastaz yapmadığı kabul edilir fakat tedavi edilmezse invaziv SCC ye ilerleyebilir (54, 133).

Queyrat Eritroplazisi: Bowen hastalığının erkek veya kadın genital organında olmasına verilen addır (133). Sıklıkla sünnet olmayan erkeklerin penis veya prepisyumunda kırmızı çıkıntı yapmayan plak şeklinde kendini gösterir. Histopatolojik görüntüsü Bowen Hastalığına benzemektedir fakat klinik görüntü olarak farklıdır. Genital enfeksiyonlar, mekanik travmalar ve irritasyonlarla oluşabilir (134). İnvaziv SCC ye dönüşme ihtimali Bowen Hastalığına göre daha yüksektir (54).

1.1.7.2.3. İyonize Radyasyon

İyonize radyasyon SCC gelişme riskini yaklaşık üç kat artırır. Kronik radyasyon maruziyeti sonucu oluşan SCC, UV maruziyeti sonrası gelişen SCC'ye kıyasla nüks ihtimali ve metastaz riski daha yüksektir (53, 54).

1.1.7.2.4. Kimyasallar

Arsenik önemli bir etiyolojik ajan olmakla birlikte çevresel ve mesleki kimyasal maddeler SCC gelişiminde rol oynamaktadır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, pestisitler, asfalt, psoralenler, kömür katranı ve 4 bipidril predispozan kimyasallar arasında yer almaktadır. Kimyasal karsinojenlere bağlı SCC genelde çok sayıda ve kollarda görülür. Genellikle 20-40 yıl sonucunda ortaya çıkması beklenir (135).

1.1.7.2.5. HPV Enfeksiyonu

Onkojenik tip HPV virüsleri immünesi baskılanmış hastalarda (HIV (+), Organ transplantlı) anal, genital, periungal SCC geliştirebilir (136).

1.1.7.2.6. Kronik Enflamasyon

Kronik yaralar ve skar zemininden SCC gelişebilir (134). Eski yanık bölgelerindeki skarlı alandan %2 oranında malign tümör oluşur (68). Yanık sonucu oluşmuş skar zemininden gelişen malignitelere *Marjolin Ülseri* denir. Marjolin ülserden gelişen malignitelerin yaklaşık %75-95' i SCC' dir (53).

Yanık zemininden gelişen SCC' ler genellikle alt ekstremitelerde olur. Yanık skarı kadınlarda daha sık gözlemlenmesine rağmen skardan malignite geliştirme ihtimali erkeklerde 3 kat daha yüksektir (53).

1.1.7.2.7. İmmünsüpresyon

Transplant sonrası immünsüpresif ajan kullanan hastalar, hematolojik malignansi hastaları, immun yetmezlik sendromlarından birine sahip hastalar, HIV (+) hastalar bu guruba girer.

Organ transplant alıcıları immünsüpresyona bağlı SCC geliştirme ihtimali 250 kat artmıştır (137). Organ nakli yapılan hastalarda tanı konulan skuamöz hücreli karsinom (SCC), daha agresif bir seyir izler ve yüksek lokal rekürrens, metastaz ve ölüm oranları ile ilişkilidir. Bu gruptaki hastalarda SCC tanı yaşı, toplum ortalamasından 15 yıl daha düşüktür, multiple lezyonlara daha sık rastlanır ve organ nakli sonrası gelişen SCC'lerin histopatolojisinde iğsi hücre varlığı belirgin şekilde görülür. Bu durum, daha agresif bir tedavi yaklaşımını gerekli kılmaktadır (138).

Hematolojik maligniteye sahip hastalar'da (Lösemi, Lenfoma) SCC insidansı artmıştır. Görülen SCC' ler daha agresif hareket etmeye meyillidir (139).

1.1.7.2.8. Genetik Faktörler

Bazı kalıtsal hastalıklar SCC gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Bazı kalıtsal SCC sendromları aşağıda verilmiştir (139).

- a. Kseroderma pigmentozum (XP)
- b. Epidermolizis bülloza (EB)
- c. Okulokutanöz Albinizm
- d. Epidermodisplazi verrusiformis (EV)
- e. Fanconi anemisi

o Aile öyküsü

Ailesinde SCC öyküsü bulunan bireylerde, benzer fenotipik karakterler benzer kalıtsal özellikler ve çevresel risk faktörleri nedeniyle SCC görülme riski 3 kat yüksek olarak bulunmuştur (140).

1.1.7.3. Patogenez

Skumöz hücreli karsinom gelişimi keratinosit hücre DNA' sında mutasyon gelişmesiyle başlar. UVB ışınları DNA mutasyonlarına yol açar. Normal keratinosit bu mutasyonlar karşısında DNA tamir mekanizmalarını devreye sokarak mutasyon tamiri yapar. Tamir mekanizması bozulan keratinositi düzgün şekilde bölünemez apoptoza dirençli hale gelir (31).

Ultraviyole ışınları p53 tümör süpresör gende timin dimerleri oluşturan mutasyonlara yol açar. Apoptoza girmeyen keratinositi klonal olarak genişler. Bu kontrolsüz hücre bölünmesi in situ olarak başlar ve ardından invaziv SCC olarak devam eder. SCC gelişimi için Ras, WNT, NF-KB, c-Myc, p16INK4 gen mutasyonları da tanımlanmıştır (141).

1.1.7.4. Klinik Bulgular

Baş ve boyun bölgesi en sık görüldüğü yerdir ardından azalan sırayla önkol, el sırtı, alt ekstremitte, omuz ve sırt, göğüs-karın, nadir olarakta genital bölgede görülür. Siyahi ırklarda güneş alan ve almayan bölgelerde aynı oranda görülür.

Prekürsör lezyonlardan oluşabileceği gibi sağlam deriden de oluşabilir (133). Semptom göstermeyen lezyonun bir anda büyümeye başlaması, ağrı oluşturması, vaskülaritenin artması ve erozyon ile birlikte kanama özelliği göstermesi SCC gelişimi için haberci olabilir (139).

En sık olarak sert plak ya da papül olarak karşımıza çıkmakta, nodüler, ülserle ya da keratin yapılar içerecek şekilde de olabilir. Lezyon büyüdükçe sertleşir ve yükselir. İnvazyon alttaki dokuya sabitlenmesi ile sonlanır (134, 139).

1.1.7.4.1. Skumöz Hücreli Karsinom Alt Tipleri

Brodere tarafından 1932'de SCC'nin histolojik derecelendirmesi önerildi: derece I, hücrelerin %75'inden fazlasının farklılaştığı tümörler; derece II, %50-75 farklılaşmalı tümörler; derece III, %25-50 farklılaşmalı tümörler; ve derece IV, %25'ten az farklılaşmaya sahip tümörler (142).

Yıllar geçtikçe SCC alt tipleri histopatolojik ve klinik olarak isimlendirilmiş fakat kavram karışıklıkları ve klinik davranışları tam olarak sınıflandırılmamıştır.

Her bir SCC varyantı metastaz yapma ihtimali ve klinik agresifliğine göre 4 kategoriye ayrılmış. Bunları düşük ($\leq\%2$ metastaz riski), orta ($\%3-10$ risk), yüksek ($>\%10$ risk) ve belirsiz davranış gösteren (belirlemek için yetersiz veri) kategorilerine ayrılmıştır (53).

Tablo 5: Kutanöz SCC'nin riske dayalı kategorilere sınıflandırılması (53).

Düşük malignite potansiyeli ($\leq\%2$ metastaz riski)	Orta malignite potansiyeli ($\%3-10$ metastaz riski)	Yüksek malignite potansiyeli ($>\%10$ metastaz riski)	Belirsiz malign potansiyel
AK zemininden gelişen SCC	Akantolitik SCC	İnvaziv Bowen hastalığı	Berrak hücreli SCC
Verrüköz SCC	Lenfoepitelyom benzeri karsinom	Adenoskuamöz Karsinom	Signet ring hücreli SCC
İğsi (sarkomatoid) SCC		Malign çoğalabilen pıllar tümör	Papiller SCC
Trikolemmal SCC		Desmoplastik SCC	Pigmentli SCC
		de nova SCC	Foliküler SCC
		Kronik zeminde ortaya çıkan SCC	Adneks kistleri kaynaklı SCC
		Radyasyon kaynaklı SCC	Skuamoid ekrin duktal karsinom

1.1.7.4.2. Aktinik Keratoz zemininden gelişen SCC

Aktinik keratoz zemininden ortaya çıkan SCC vakalarının çoğunda, invaziv bileşen AK'a benzer ve düşük malign potansiyele sahip iyi farklılaşmış bir SCC olarak sınıflandırılabilir (37).

1. Verrüköz SCC

Kutanöz verrüköz karsinom, yavaş büyüyen, sıklıkla karnabahar benzeri nadir görülen, iyi diferansiye bir SCC'dir. HPV, bazı kutanöz verrüköz karsinom vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. Belirgin akantozis, papillomatozis, hiperkeratoz ve parakeratoz içeren endo-ekzofitik bir büyüme paterni gibi çok benzer histolojik özellikler paylaşır (143).

2. İğsi (sarkomatoid) SCC

Neredeyse her zaman güneşten etkilenmiş ciltte ortaya çıkan sık görülmeyen bir tümördür. Bu SCC varyantı, yaşlı Kafkas erkeklerde daha yaygındır ve klinik olarak, kendiliğinden kanama ve merkezi ülserasyon gösteren kabarık veya ekzofitik bir nodül oluşturur. Histolojik görüntüsünde, tümör neredeyse tamamen atipik iğ şeklindeki hücrelerden oluşur (144).

3. Trikolemmal SCC

Yaşlı hastaların güneş gören bölgelerinde ortaya çıkar. Klinik olarak, bu tümörler genellikle hızla büyüyen nodüler, keratotik lezyonlar şeklindedir ve ülserleşmiş olabilirler. Agresif görünüşleri ve lokal invazyonlarına rağmen, genellikle kötü bir seyir izlemez ve geniş eksizyon sonrası tekrarlamaz (145).

4. Akantolitik (Adenoid) SCC

Dermise doğru uzanan solid ve bez benzeri proliferasyonlardan oluştuğu için ter bezlerinin adenoakantoması olarak adlandırılmış fakat daha sonra bez benzeri oluşumların gerçek glandüler farklılaşma değil, tamamen skuamöz bir süreçte akantolitik bir fenomen olduğu görülmüş. Mukosekretuar tubuler yapılar içerir bu tubuler yapılar Karsino Embriyojenik Antijen(CEA) eksprese eder (146).

5. Lenfoepitelyom benzeri Karsinom

Nazofaringeal lenfoepitelioma'ya çarpıcı bir benzerlik gösteren nadir görülen bir malignitedir. Bu tümör ilk olarak ileri yaştaki hastaların baş-boyun bölgesinde oluşan lezyonlarını beş vaka olarak bildiren Swanson ve ark. tarafından ciltte tanımlanmıştır. Klinik olarak, lezyon tipik olarak nadiren yüzey ülserasyonu sergileyen yavaş büyüyen bir dermal nodüldür (147).

6. İnvaziv Bowen hastalığı

Bowen hastalığı (SCC *in situ*) tipik olarak yaşlıların güneşte zarar görmüş cildinde ortaya çıkan yavaş büyüyen bir tümörü temsil eder. Bowen hastalığının %5'ine kadarı invaziv hale gelebilir ve bu hastaların %13-20'sine kadarı metastaz geliştirebilir.

En yaygın görünüm, aylardır mevcut olan pullu veya eritematöz bir yamada meydana gelen hızla büyüyen, ülserli bir tümördür (148).

7. Adenoskuamöz Karsinom

Cildin primer adenoskuamöz karsinomu, gerçek glandüler farklılaşmaya sahip nadir, genellikle agresif, skuamöz bir karsinomdur. Genellikle 1 ila 6 cm boyutlarında elevasyon gösteren, sertleştirilmiş, keratotik plaklar olarak görünürler. CEA pozitif boyanır (149).

8. Malign çoğalabilen pilar tümör

Klinik olarak, yaşlı hastaların kafa derisinde multinodüler kistik kitleler olarak ortaya çıkar ve ara sıra ülserasyon görülür. Ortalama yaş 60 olan kadınlarda daha sık görülürler. Yüksek metastatik orana sahip agresif bir SCC varyantıdır (150).

9. Desmoplastik SCC

Yoğun bir desmoplastik stromal reaksiyon (yani tümör çevresinde yoğun bir bağ dokusu oluşumu) ve işsi hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Yaşlı erkek hastaların baş-boyun bölgesinde oluşma eğilimindedir (151).

10. de novo SCC

Öncül lezyon veya herhangi bir belirgin kanıt olmaksızın gelişen skuamöz hücreli karsinom, de novo SCC olarak adlandırılmaktadır. Lezyonlar nodül olarak başlar, sonrasında kabuklanma ve muhtemelen ülserasyon ile sertleşmiş ve eritematöz bir alan olarak görünebilirler. Bu varyantı diğer SCC türlerinden ayırmanın önemi *de novo* SCC'ler yaklaşık %8-14'lük bir bölgesel veya uzak metastaz insidansı olmasıdır (152).

1.1.7.5.Tanı

Skvamöz hücreli karsinom tanısı biyopsi örneğinin histopatolojik analizi ile yapılır. Güneş ışığına korunmasız bölgelerde iyileşme göstermeyen lezyonlar değerlendirilmeli. Lezyon küçükse eksizyonel büyükse insizyonel biyopsi alınabilir fakat lezyon örneklenmesi için tek bir optimal biyopsi tekniği tanımlanamamaktadır (153).

1.1.7.6. Seyir ve Prognoz

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom hastaların çoğunluğu için prognoz oldukça iyidir ve beş yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir, bu da baş ve boyun bölgesindeki diğer SCC'lere kıyasla çok daha iyidir. İlk cerrahi çıkarım eksik olduğunda, SCC'nin nüks etme ihtimali daha fazladır ve bu tekrarlama genellikle lokal veya daha nadir olarak bölgesel lenf düğümlerinde görülür. Nükslerin yaklaşık %75'i tanı sonrası iki yıl içinde ve %95'i beş yıl içinde ortaya çıkar (154).

Çoğu hasta için SCC'lerin metastaz riski düşüktür ve 5 yıl veya daha uzun süren takiplerde bu oran %3-5'i geçmez. Metastazlar en sık bölgesel lenf düğümlerine, ardından akciğerler, karaciğer, beyin, deri ve kemiklere olmaktadır (155).

Nüks ve uzak metastaz riski, tümörün patolojik özelliklerinden etkilenmektedir. Artmış metastaz potansiyeline sahip “yüksek riskli prognostik faktörler” olarak iyi bilinen birkaç klinik ve histolojik parametre tanımlanmıştır. Bunlar arasında tümör lokalizasyonu, klinik boyut, histolojik derinlik uzantısı, histolojik alt tip, diferansiyasyon derecesi, nüks ve immünosupresyon yer almaktadır (156).

Tablo 6: Primer kutanöz skuamöz hücreli karsinomda prognostik risk faktörleri (157).

Risk grubu	Tümör çapı	Lokalizasyon	İnvazyon derinliği	Histolojik alt tip	Cerrahi sınır	İmmunité
Düşük risk	< 2cm	<ul style="list-style-type: none">Güneş gören bölge (Kulak ve dudak hariç)	<6mm	<i>İyi diferansiye</i> <ul style="list-style-type: none">VerrüközKlasik alt tip	Negatif Cerrahi Sınır	Doğal
Yüksek risk	> 2cm	<ul style="list-style-type: none">Kulak ve dudakGüneş görmeyen bölgeRadyasyon bölgesiSkar, yanık alanındanKronik inflamasyonTekrarlayan SCC	>6 mm	<i>Orta/az diferansiye</i> <ul style="list-style-type: none">Akantototikİğsidesmoplastik	Pozitif Cerrahi Sınır	Baskılı

1.1.7.7. Tedavi

1.1.7.7.1. Cerrahi eksizyon

Cerrahi eksizyon, SCC tedavisinde altın standart olarak kabul edilir. Ancak bu işlem sırasında göz önünde bulundurulması gereken bazı önemli noktalar vardır. İlki, tümörlü dokunun tamamen çıkarılması gereklidir. İkinci olarak, normal dokunun anatomik yapısı ve fonksiyonu korunmalıdır. Son olarak, estetik açıdan tatmin edici bir sonuç elde edilmelidir.

Düşük riskli SCC'ler için 4 mm'lik sağlam bir cerrahi sınır yeterlidir. Ancak, tümör çapı 2 cm'den büyükse, orta veya kötü diferansiye ise, subkutan dokuya invazyon göstermişse ya da kulak, dudak, göz kapakları, burun ve skalp gibi anatomik olarak riskli bölgelerde bulunuyorsa, cerrahi sınırın en az 6 mm olması gerekir (158).

1.1.7.7.2. Mohs Mikrografik cerrahi

Topografik olarak işaretlenmiş çıkarılan doku, horizontal kesitler ile histolojik olarak incelenir. Cerrahi sınırlar tümör hücreleri içeriyorsa, sınırlar tümörsüz hale gelene kadar lokalize yeniden eksizyon yapılır. Rekürrens açısından standart eksizyona anlamlı bir üstünlüğü olmadığından cilt kaybının estetik kaygılara yol açacağı bölgelerde kullanılır (159).

1.1.7.7.3. Radyoterapi

Genellikle operasyona uygun olmayan hasta tedavisinde primer tedavi olarak ya da adjuvan terapi olarak kullanılır. Büyük tümörün eksizyonunun kozmetik ve fonksiyonel olarak iyi sonuçlanmayacağı yüz, el sırtı gibi alanlarda kullanılabilir (160).

İmmünsüprese ve genatodermatozu bulunan hastalarda kullanımı konterendikedir (161).

1.1.7.7.4. Lokal İlerlemiş ve Metastatik SCC'nin Tedavisi

Cerrahinin uygulanamadığı durumlarda, radyoterapi tek başına ya da kemoterapi ile birlikte bir alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir. Elektrokemoterapi, lokal olarak ilerlemiş lezyonlarda kullanılabilen bir tedavi yöntemidir ve bu yöntemde en sık kullanılan ilaçlar bleomisin ile sisplatindir.

Kemoterapötik ajanlar olarak platin türevleri, adriamisin, taksanlar, gemitabin, 5-fluorourasil, metotreksat, bleomisin ve ifosfomid kullanılabilir. Bu ilaçlar, monoterapi olarak tek başlarına ya da bir arada kullanılabilir. Kombinasyon tedavileriyle remisyon oranı %80'e kadar çıkabilirken, monoterapiyle bu oran yaklaşık %60 olarak bildirilmektedir (162).

1.1.7.8. Korunma ve Takip

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastaların yaklaşık %30–50'sinin, 5 yıl içinde bir tane daha gelişme riski taşımaktadır. Ayrıca, tüm SCC nükslerinin çoğunluğu, ilk müdahaleden sonra 2 yıl içinde gelişmektedir. Bu nedenlerle, SCC'li hastaların, özellikle tanıdan sonraki ilk yıllarda yakından izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, hastalara yerel nüksler, lenf nodu metastazı veya yeni SCC'leri erken tespit edebilmesi için düzenli olarak cilt ve lenf nodu muayenesi yapılmalıdır.

- Eksize edilen tümör düşük risk sınıfındaysa; 5 yıl süresince yılda bir klinik takip iki yılda bir lenf nodu görüntülemesi yapılarak takip edilir.

- Eksize edilen tümör yüksek risk sınıfındaysa; ilk 2 yıl üç aylık periyotlarla 3-5. yıl 6 aylık periyotlarla sonraki yıllar yıllık periyotlarla klinik takip iki yılda bir lenf nodu görüntülemesi yapılarak takip edilir.

- Lokal olarak ilerlemiş veya bölgesel metastazları olan hastalar; 5 yıl süresince üç ayda bir klinik takip üç ayda bir lenf nodu görüntülemesi yapılarak takip edilmeli (157).

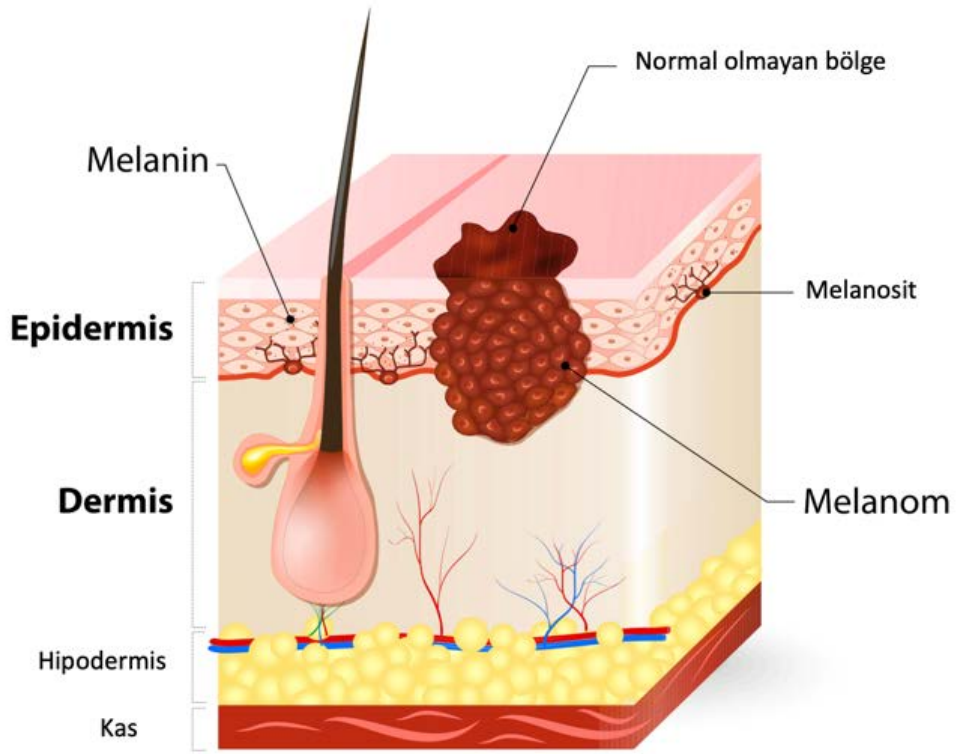
Güneşe maruz kalmaktan kaçınma ve güneş koruma önlemleri (koruyucu giysiler, güneş kremleri) yeni SCC'lerin önlenmesindeki koruyucu etkisi, prospektif çalışmalarla iyi bir şekilde kanıtlanmıştır (163).

Prekanseroz ve malign lezyonların oluşma ihtimali yüksek olan hastalarda, örneğin organ nakli almış hastalar veya PUVA tedavisi görmüş hastalar, oral retinoidlerin (acitretin veya isotretinoin) kullanımı, tümör yükünü azaltmada ve yeni lezyonların oluşumunu yavaşlatmada faydalı etkiler gösterilmiştir. Fakat bu tedavi, özellikle yaşam kalitesini etkileyen önemli yan etkilere ve aynı zamanda doğurganlık çağındaki kadın hastalarda teratojeniteye yol açabilmektedir (164, 165).

1.1.8. Malign Melanom

Melanosit denilen melanin üreten hücrelerin neoplastik transformasyonu ile oluşan malign deri kanseridir. Melanosit hücreleri; deri, üveal sistem, gastrointestinal sistem ve leptomeninkslerde bulunduğundan malign melanom deri çoğunlukta olmak üzere bu bölgelerden gelişebilir. Malign melanom (MM) mortalitesi en yüksek cilt kanseridir. Mortalitesinin yüksek olma nedenleri arasında metastaz eğiliminin yüksek olması ve çoğu tedavi yöntemine dirençli olması sayılabilir (166). Genç ve orta yaş hastalarda daha sık görülür. Erkeklerde daha sık görülür ve mortalitesi kadınlara göre daha yüksektir. Tümör yerleşimi erkek hastalarda gövde de olurken kadınlarda yüz ve alt ekstremitede olur (167).

Malign melanom, diğer kanser türlerine kıyasla daha az sıklıkla görülse de yüksek ölüm oranı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, MM' a karşı önleyici tedbirlerin alınması ve erken teşhis ile tedaviye hızlı erişim sağlamak amacıyla yürütülen çalışmalar büyük bir öneme sahiptir (168).



Şekil 5: Melanositten Melanom oluşumu

1.1.8.1. Epidemiyoloji

Bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdan sonra en sık görülen üçüncü cilt kanseridir. Cilt kanserlerinin %4' ünün oluşturmakla beraber cilt kanserine bağlı ölümlerin %75' ini oluşturmaktadır (169).

Malign melanom' un (MM) ortaya çıkma oranı, farklı ırklar arasında değişiklikler göstermektedir. 2012-2016 yılları arasında yapılan çalışmalar, malign melanom (MM) insidansının siyahi nüfusta 1/100.000, beyaz nüfusta ise 33.9/100.000 olduğunu ortaya koymuştur (170).

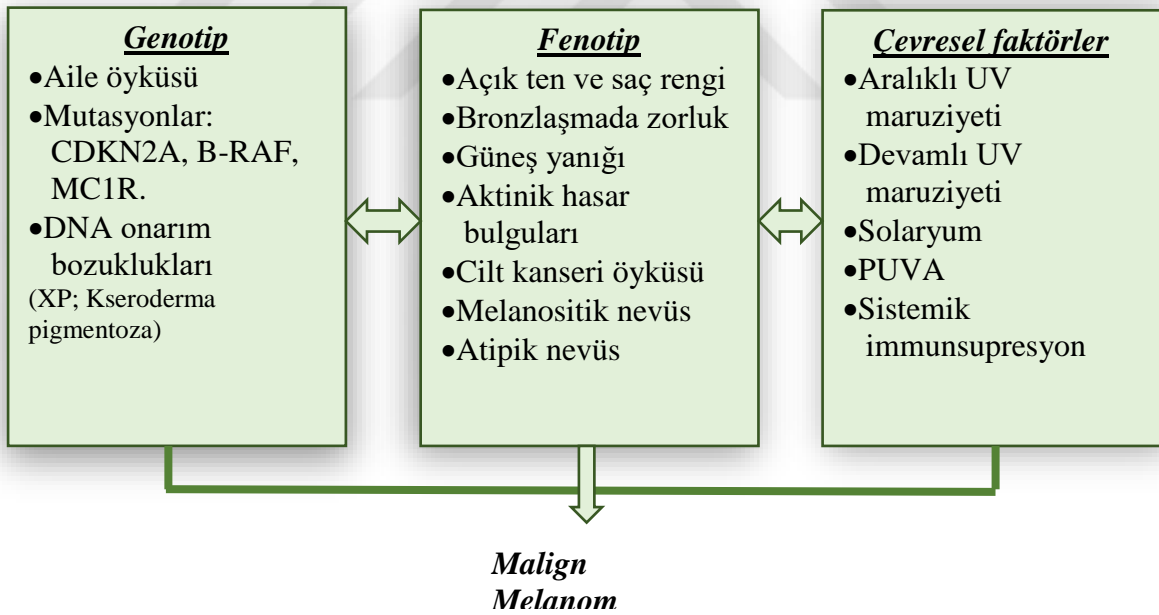
Afrika kökenli Amerikalılarda malign melanom (MM) insidansı, beyazlara kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür. Beyaz ırkta MM lezyonları çoğunlukla gövde bölgesinde ortaya çıkmakta ve bu grupta hastalık daha erken evrelerde teşhis edilebilmektedir. Siyah ırkta ise MM lezyonları, beyazlardan farklı olarak, pigmentli bölgelerden ziyade akril bölgelerde (el, ayak, tırnak altı gibi) görülmektedir. Afrikalı Amerikalılarda tanı genellikle daha geç evrelerde konulmakta ve bu durum, bu popülasyonda metastatik MM riskinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır (171; 172). Kafkas ırklarında malign melanom (MM)

görülme oranı daha düşükken, Yeni Zelanda ve Avustralya, en yüksek insidans oranlarına sahip ülkeler arasında yer almaktadır (173).

Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın ulusal kanser veri tabanına göre, malign melanom (MM) prevalansı erkeklerde 1.9/100.000, kadınlarda ise 1.3/100.000 olarak kaydedilmiştir (174). Yıllara göre dağılımlar incelendiğinde, bölgeler arasında belirgin bir farklılık gözlemlenmemektedir. Türkiye'de yürütülen epidemiyolojik araştırmalar, MM tanısı alan hastaların ortalama yaşının 52 olduğunu ortaya koymuştur (175).

1.1.8.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Malign melanom erken dönemde tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan bu hastalığın gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini tanımlamak ve yüksek riskli bireyleri tespit etmek hastalık yönetiminde önemli rol oynar. Risk faktörlerini genetik özellikler, çevresel faktörler, ve fenotipik özellikler olmak üzere 3 gruba ayrılabilir (176).



Şekil 6: Malign Melanom Gelişiminde Risk Faktörleri

1.1.8.2.1. Aile Öyküsü

Pozitif aile öyküsüne sahip MM hastalarında lezyonlar daha erken yaşta ortaya çıkar. Malign melanom hastalarının ailelerinde %5-10 oranında melanom

tanısı bulunmaktadır. Birinci derece akrabalarından bir kişi MM hastasıysa risk 2 kat, üç ve daha fazla kişi MM hastasıysa risk 35-70 kat artar (177).

1.1.8.2.2. Gen Mutasyonları

CDKN2A (Cyclin-Dependent Kinase İnhibitor 2A) gen mutasyonu ailesel MM olgularında görülen en sık mutasyonlardan biridir. Bu gen tümör baskılayıcı genlerden biridir ve hücrelerin G1 fazına ilerlemesini engeller. Mutasyona uğramış hücrelerde G1 fazına giriş engellenemez ve kontrolsüz çoğalma olur (178). CDKN2A mutasyonu ciltteki malign melanom hastalarının yaklaşık %2' sinde görülür (179).

MC1R (MelanoKortin-1 Reseptör) geni pigmentasyondan sorumlu genlerden biridir. Mutasyonu sonucu açık renkli deri fenotipine sahip hastalar meydana gelir ve MM gelişim riski artar (180). MC1R gen mutasyonu olan hastalarda MM gelişme riski yaklaşık 3 kat artar.

BRAF mutasyonları olan MM olguları incelendiğinde MC1R gen polimorfiziminin eşlik edebileceği görülmüş ve bu hastalarda MM riskinde 17 kat artış saptanmıştır (181).

1.1.8.2.3. DNA Onarım Bozuklukları

Kseroderma Pigmentozum (XP) : Otozomal resesif olarak kalıtılan, nükleotid eksizyon onarımında defekt sonucu gelişen hastalıktır. Güneş ışınlarına ve çeşitli kimyasallara maruziyet sonucu nükleotid onarımı yapılamaz ve çeşitli maligniteler gelişebilir. XP hastalarının %20' sinde MM gelişimi gözlenir (182).

1.1.8.2.4. Deri Tipi Ve Bronzlaşmaya Yatkınlık

Yapılan çalışmalar, Fitzpatrick I veya II cilt tipine sahip bireylerde, Tip III-VI cilt tipine sahip olanlara kıyasla malign melanom (MM) gelişme riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (183).

1.1.8.2.5. Fenotipik Özellikler

Açık ten rengine, yeşil veya mavi gözlere, kızıl ya da sarı saçlara, çillere sahip olan ve Fitzpatrick skalasına göre Tip I veya Tip II cilt tipine sahip kişiler, malign melanom (MM) gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadır (184).

Melanositler 2 çeşit melanin pigmenti üretir. Eumelanin: siyah/kahverengi renkler oluşturur. UV' ye karşı daha koruyucudur. Feomelanin: sarı/kırmızı renkler oluşturur. UV ışınları sonucu DNA hasarı oluşturan reaktif oksijen radikalleri oluşturur (185). Kızıl saçlı kişilerde yüksek miktarda bulunan feomelanin artmış MM riskine neden olabileceği düşünülmüştür (186).

1.1.8.2.6. Ultraviyole Maruziyeti

En önemli çevresel faktördür. Çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde aralıklı olarak güneş ışınına maruz kalmak, sürekli maruz kalmaktan daha önemli bir risk faktörüdür (184).

Özellikle erken yetişkinlik döneminde solaryum amaçlı yüksek miktarda UVA ışınına maruziyet MM gelişiminde etkilidir (132).

PUVA tedavisi gören hastalarda, tedaviyi takip eden ilk 15 yıl içinde malign melanom (MM) gelişme riskinde bir artış gözlemlenmezken, 16-20 yıl sonra risk 5 kat, 20 yıldan sonra ise 12 kat artış göstermiştir (187).

1.1.8.2.7. İmmüsupresyon

Solid organ transplantasyonu sonrası uygulanan immüsupresif tedavi sonucu MM gelişme riskinde de artış gözlenmektedir. Bu hastalarda melanom riski 3 kat artarken melanom dışı cilt kanseri gelişme riski 65 kat artmıştır. Bu hastalarda displastik nevüslerin teşhis edilmesi MM gelişim riskini gösterdiğinden önemlidir (188).

1.1.8.2.8. Geçirilmiş Melanom Öyküsü

Malign melanom tanısı almış hastalarda yeni bir lezyonun oluşma riski yüksektir. Birden fazla primer melanom teşhisi konan hastaların yaklaşık

%50'sinde, ikinci melanom, ilk tümörün ortaya çıktığı bölgede ve ilk malign melanom (MM) tanısından sonraki bir yıl içinde gelişmektedir (184).

1.1.8.2.9. Deri Üzerinde Gelişen Lezyonlar

Atipik nevüs; 5mm' den büyük çap, asimetri, düzensiz sınır ve pigmentasyon değişikliği gibi özelliklerden en az 2 tanesinin gösteren nevüslerdir. Eğer ailede birden fazla kişide atipik nevüs öyküsüyle beraber malign melanom öyküsü varsa kişinin MM riski 148 kat artmaktadır (189).

Melanositik nevüs; mavi, siyah, kahverengi, kırmızı gibi renklere sahip olabilen, makül ya da papül şeklinde benign lezyonlardır. Birden fazla edinsel melanositik nevüs varlığı MM oluşumu için bağımsız bir risk faktörüdür (190).

1.1.8.3. Patogenez

RAS-RAF-ERK yolağı: NRAS, RAS ailesinin Melanomda sıklıkla mutasyonu görülen üyesidir. MM' ların 1/3' ünde NRAS mutasyonu izlenir. Nodüler MM' da NRAS mutasyonu diğer alt tiplere göre daha sık izlenir. NRAS mutasyonu olması kötü prognoz göstergesidir. NRAS mutasyonu sonucu otonom GTP hidrolizi oluşur ve yolak aktivasyonu artar (191).

RAS sinyalleri RAF proteinleri ile taşınır ve mitojen aktive edici protein kinaza (MAPK) iletilir. BRAF melanomlarda mutasyona uğrayan RAD ailesinin üyesidir. BRAF mutasyonu sonucu MAPK uyarımı artar (192).

ERK (Ekstracellular regulated kinase) aktivasyonu melanom hücre proliferasyonu arttırır ve Sitokin salınımını azaltarak hücrenin immun yanıtta kaçmasının sağlar. MAPK yolunun anormal aktivasyonu, malign melanomun büyümesine ve programlanmış hücre ölümünden (apoptoz) kaçmasına yol açar. Bu sinyal yolağı, malign melanom vakalarının yaklaşık %90'ında gözlemlenmektedir (193).

PI3K/AKT ve PTEN yolağı: Tümör baskılayıcı gen olan PTEN gen inaktivasyonu AKT aktivasyonuna neden olur. Genetik mutasyonlar nedeniyle AKT yolunun aktif hale gelmesi ve PTEN'deki işlev kaybı, melanositik kanser hücrelerinin çoğalma (proliferasyon), hareketlilik (motilite) ve yeni damar oluşumu (anjyogenez) gibi özellikler kazanmasına neden olmaktadır (194). Primer

melanomla kıyaslandığında, PTEN metilasyonu metastatik melanomda daha yaygın görülmektedir. Bu durum, PTEN'in melanom progresyonuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (195).

1.1.8.4. Klinik Bulgular

Tümörün histopatolojik özellikleri ve büyüme şekline göre alt tiplere ayrılmıştır.

Tablo 7: Malign Melanom Alt Tipler

Major Alt Tipler	Nadir Görülen Alt Tipler
Yüzeysel Yayılan Melanom	Amelanotik melanom
Nodüler Melanom (NM)	Desmoplastik melanom
Lentigo Malign Melanom (LMM)	Spitzoid melanom
Akral Lentiginöz Melanom (ALM)	Nevoid melanom
	Verrüköz melanom
	Sınıflandırılmayan ve diğer tipler

1.1.8.4.1. Yüzeysel Yayılan Melanom (YYM)

Tüm kutanöz melanomların yaklaşık %70'ini oluşturan bu alt tip, en yaygın MM türüdür ve genellikle 40-50 yaş aralığında görülür. Kadınlarda alt ekstremitelerde, erkeklerde ise gövdede daha sık rastlanır, ancak vücudun herhangi bir bölgesinde de ortaya çıkabilir. Düzensiz şekilli, kahverengi, pembe veya mor renklerde bir makül veya plak olarak ortaya çıkar. De novo olarak ya da daha sıklıkla atipik bir nevüs üzerinden gelişir. YYM, epidermiste radyal büyüme evresinden sonra vertikal büyüme evresine geçer. Ayırıcı tanıda displastik nevüs, seboreik keratoz ve bazal hücreli karsinom dikkate alınmalıdır (196).

1.1.8.4.2. Nodüler Melanom (NM)

Bu MM alt tipi, kutanöz melanomların %15-30'unu oluşturan ve ikinci en sık görülen türdür. Genellikle 50-60 yaş aralığında ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Gövde, baş ve boyun bölgesinde yerleşme eğilimi

gösterir. NM, sıklıkla ülseratif özellikte olup klinik olarak radyal büyüme evresi görülmez. Daha çok de novo olarak gelişir ve önceden var olan bir nevüs zemininden kaynaklanmaz. Tipik olarak tek renkli, koyu mavi-siyah tonlarında ve zeminden kabarık bir lezyon şeklinde görülür. Ayrıca pigment içermeyen amelanotik bir lezyon olarak da ortaya çıkabilir. NM, YYM'a kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Tanı konulduğunda daha hızlı büyüdüğü ve metastaz yapma oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ayırıcı tanıda bazal hücreli karsinom, spitz nevüs, anjiokeratom, piyojenik granülom, nodüler kaposi sarkomu ve merkel hücreli karsinom düşünülmelidir (196).

1.1.8.4.3. Lentigo Malign Melanom (LMM)

Lentigo maligna'nın (LM) radyal büyüme evresinin uzaması sonucu gelişen bir melanom alt tipidir. Tüm kutanöz melanomların %5-10'unu oluşturur ve genellikle 70-80 yaşları arasında görülür. Özellikle yüz bölgesinde, burun sırtı ve yanak gibi kronik güneş ışınlarına maruz kalan alanlarda sıkça rastlanır. LM, mat, kahverengi tonlarında, deri kıvrımlarının kaybolduğu ve sınırları düzensiz bir makül olarak görülür. Lezyon büyüdüğünde, önceki pigmente alanda kısmi atrofik bir skar kalırken, ilerleyen kısımlarda düzensiz, koyu kahverengi, siyah-mavi renk tonları oluşur. LM'den LMM'ye geçiş, bu maküler alan içinde pigmente veya nonpigmente bir nodülün gelişmesiyle meydana gelir. LM ve LMM, yoğun subklinik lateral yayılım gösterdiğinden, standart kenar payı ile yapılan eksizyonlarda diğer alt tiplere göre daha yüksek rekürrens oranlarına sahiptir. Ancak, yüzeysel yayılım göstermesi nedeniyle prognozu daha iyidir. Ayırıcı tanıda solar lentigo, seboreik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinom düşünülmelidir (196).

1.1.8.4.4. Akral Lentiginöz Melanom (ALM)

Beyaz ırkta %2-8 oranında görülmesine karşın, koyu tenli bireylerde en yaygın MM türüdür. Genellikle 60-70 yaş aralığında ortaya çıkar. En sık ayak tabanında, ardından avuç içi ve tırnak yatağında görülür. Tipik olarak kahverengiden siyaha değişen renk tonlarına sahip, düzensiz kenarlı ve asimetric

bir makül şeklinde belirir. Bu lezyonlar genellikle geç evrede teşhis edilir ve prognozları kötü seyredir (197).

Akral lentiginöz melanom'un nadir görülen bir varyantı olan subungual MM, tırnak matriksinden kaynaklanır ve en sık baş parmakta ortaya çıkar. Proksimal tırnak yatağında kahverengi bir renk değişikliği şeklinde belirir. Subungual hematoma ve hemoraji ile ayırıcı tanısı büyük önem taşır. Pigmentasyonun periungual bölgeye yayılması Hutchinson işaretini olarak adlandırılır ve tanı koymada kritik bir kriterdir (198).

1.1.8.5. Tanı

Malign melanom (MM) tanısı için histopatolojik inceleme altın standarttır. Malign melanositlerin dermisi infiltre etmesi, MM'nin önemli bir histopatolojik özelliğidir. Dermoepidermal alandaki hücre artışı ve dermisen derin katmanlarında

A	Asymmetry	Asimetri
B	Border irregularity	Kenar düzensizliği
C	Color variegation	Renk farklılıkları
D	Diameter	Çap > 6 mm
E	Evolving	Lezyon renginde veya boyutunda değişiklik

atipik hücrelerin bulunması, MM tanısını koydurur. Hücre çekirdeğinin sitoplazmaya göre daha büyük olması, maligniteyi işaret eder. Malign hücrelerde anormal mitotik aktivite, çekirdek boyutunda farklılıklar ve yoğun çekirdek yapısı gözlenir (199).

Malign Melanom şüphesi bulunan lezyon özellikleri (200):

1. Kaşıntı (en erken bulgu olabilir)
2. ABCDE kriterleri
3. Kanama ve Ülserasyon: geç bulgulardır.

Dermoskopinin tanıdaki duyarlılık oranı da fazladır.

Malign melanomun kesin teşhisini koymanın altın standart yöntemi patolojik değerlendirmedir. Tanı konulduktan sonra, evreleme yapmak ve tedavi

yöntemini belirlemek amacıyla radyolojik görüntüleme yapılmalı ve gerekli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır.

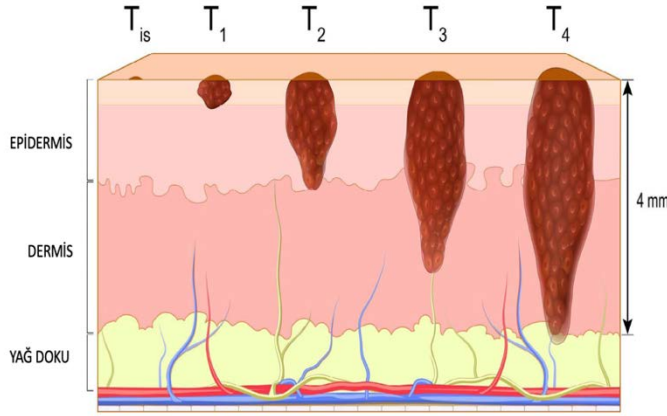
Lezyonun konumu ve boyutuna bağlı olarak insizyonel veya eksizyonel biyopsi uygulanabilir. Eğer lezyon küçükse ve tamamen çıkarılabilecek durumdaysa, eksizyonel biyopsi tercih edilir. Bu durumda, lezyonun derinliğini doğru değerlendirebilmek için biyopsi örneği tam kalınlıkta olmalı ve subkutan yağ dokusunu içermelidir. Eksizyonel biyopsi sırasında lokal anestezi lezyonun çevresine uygulanmalı, lezyon ise 1-3 mm sağlam doku sınırlarıyla ve lenfatik akıma paralel bir kesiyle çıkarılmalıdır. Eğer tümör çok büyükse veya primer kapatma mümkün değilse, insizyonel biyopsi daha uygun bir seçenek haline gelir. Ancak, tümör kalınlığı ile tedavi arasında bir ilişki olduğu için insizyonel biyopsi genellikle önerilmez. İnsizyonel biyopsi yapılacaksa, lezyonun en kabarık ve en koyu bölgesinden örnek alınmalıdır. İnsizyonel biyopsi tanı koymak için yeterli olsa da, prognozu belirlemek için tümörün tamamen çıkarılması gerekecektir (201).

Patolojik inceleme sırasında aşağıdaki faktörler değerlendirilmelidir: ülserasyon olup olmadığı, mitotik indeks değeri, Breslow kalınlığı, Clark seviyesi, regresyon bulguları, satellitozis varlığı, perinöral ve lenfovasküler invazyon durumu ile cerrahi sınırların temiz olup olmadığı. Bu parametreler, lezyonun davranışı ve tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir.

1.1.8.6. Seyir ve Prognoz

Tümörün invazyon derinliği prognozu belirlemede önemli bir kriterdir. Breslow kalınlığı tümörün invazyon miktarını mm cinsinden gösterir.

Breslow Sınıflandırması	
T _{is}	İn situ melanom
T ₁	≤1mm
T ₂	1.01-2 mm
T ₃	2.01-4 mm
T ₄	>4 mm



Şekil 7: Breslow Sınıflandırması

Kutanöz melanomun evrelendirilmesi, Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflandırma sistemi kılavuzlarına göre yapılır. Tümörün evresi, tümörün kalınlığı ve ülserasyon olup olmadığı gibi faktörlere bağlıdır. Bu kriterler, hastalığın seyrini ve tedavi yaklaşımını belirlemede temel oluşturur.

Prognostik faktörler:

- İleri yaş hastalarda prognoz daha kötüdür. Kadınlarda görülen melanom alt tipi genelde ülser olmayan ve ekstremiteler gibi görülen bölgelerde olduğundan erken tanı almaktadır, bu sebeple prognoz erkek hastalara göre daha iyidir (202).
- Ekstremiteler ve gövde yerleşimli olan melanomlar baş-boyun ve akral yerleşimli melanomlara göre daha kötü prognozludur (203).
- Ülserasyon bulunan melanom tipleri kötü prognozludur (204).
- Satellit veya in-transit metastaz varlığı kötü prognostik faktördür (205).
- Tümörü infiltrasyon etmiş lenfosit miktarının fazla olması, immün yanıt olduğunu gösterir ve iyi prognostik faktördür (206).
- Perinöral ve lenfatik invazyon bulunması kötü prognostik faktördür (207).

1.1.8.7. Tedavi

1.1.8.7.1. Geniş Cerrahi Eksizyon:

Erken evre melanom tedavisinde ilk seçenek cerrahi eksizyondur. Tümörün Breslow evresine göre 2024 NCCN kılavuzunun önerdiği cerrahi eksizyon margin' i şekil 7' de verilmiştir.

TNM evre	Breslow evresi	Önerilen cerrahi margin
T _{is}	İn situ melanom	0,5-1 cm
T ₁	≤1mm	1cm
T ₂	1.01-2 mm	1-2 cm
T ₃	2.01-4 mm	2cm
T ₄	>4 mm	2cm

Şekil 8: 2024 NCCN kılavuzuna göre cerrahi eksizyon sınırları

Cerrahi işlem, lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Fuziform bir kesi oluşturularak cilt ve cilt altı doku eksizyonu yapılır. Ardından, primer kapanma imkânı varsa kapatma işlemi uygulanır; eğer yoksa greft veya flep seçenekleri ile rekonstrüksiyon yapılır. Fasya invazyonu bulunmuyorsa, eksizyon gerekli değildir. Rekürrens geliştiği durumlarda, kanlanması artmış kas yapısına tümör hücreleri daha kolay adeze olur ve uzak organ metastazı gerçekleşebilir (208).

1.1.8.7.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: SLNB

Cildin lenfatik drenajı lenfatik kanallarla belli bölgelerdeki lenf nodlarına doğru olur. Malign melanom metastazı ilk olarak lenf nodlarına gerçekleşir. Lenfatik drenajı alan ilk lenf noduna sentinel lenf nodu denir. Tümör evresi T1b ve daha ilerisinde ise SLNB yapılması önerilir (209).

1.1.8.7.3. Metastatik Melanom Tedavisi

Metastatik melanomun genellikle kötü seyirlidir. Ancak, ileri derecede metastatik hastalığı olan bazı kişilerin bile yaşamını sürdürdüğü görülmektedir.

Geleneksel kemoterapi yöntemlerinden olan dakarbazin, interlökin-2 ve paklitaksel, tek başına ya da birlikte kullanıldığında sınırlı bir etki göstermektedir (210).

İpilimumab, CTLA-4 immünomodülatör molekülü, hem aktif hale gelmiş T hücreleri hem de düzenleyici T hücreleri üzerinde eksprese edilmektedir. T-hücre fonksiyonları inhibe olarak immünite üzerinde baskılayıcı etki gösterir. İpilimumab, bu molekülü engelleyerek yalnızca melanomda değil, pek çok kanser türünde T hücresi aktivitesini ve tümörün T hücreleri tarafından tanınmasını artıran, tamamen insan kökenli bir IgG1 monoklonal antikordur (211).

Vemurafenib, BRAF inhibitörüdür. BRAF mutasyonu tespit edilen melanom hastalarında, BRAF kinaz inhibitörü Vemurafenib ile yapılan tedavinin yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra, bu hastaların tedaviye daha hızlı ve daha sık yanıt verdiği de gözlemlenmiştir (211).

Biyokemoterapi, metastatik melanomda daha yüksek hastalısız sağkalım potansiyeli sunar. Gen terapisi ve adaptif hücre tedavisi gibi hedef odaklı tedavi yöntemleri, gelecekte büyük umut vaat eden yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır.

1.1.8.7.4. Radyoterapi

Melanomun sistemik tedavisinde radyoterapi, tek başına kullanılabilir bir yöntem değildir. Ancak, Evre IV hastalığı bulunan bazı hastalarda palyatif amaçla tercih edilebilir. Özellikle beyin ve kemik metastazlarında uygulanabilir (212).

1.1.8.8. Korunma ve Takip

Hastalar, malign melanomdan (MM) korunmak için koruyucu kıyafetler ve yüksek koruma faktörlü güneş kremleri kullanarak güneşten korunmalı, özellikle günün en yoğun güneş saatlerinde dışarıda kalmaktan ve solaryum kullanımından kaçınmalıdır. Ayrıca, ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeli ve herhangi bir ben veya leke değişikliği fark ettiklerinde vakit kaybetmeden doktora başvurmalıdır.

MM tanısı alan hastaların uzun vadeli klinik takibi büyük önem taşır. Hastalığın evresine göre takip protokolleri şu şekilde özetlenebilir:

Evre 0 (insitu melanom): Yalnızca dermatolojik muayene yeterlidir.

Evre 1A-2A: Dermatolojik ve fizik muayeneye ek olarak lenf bezi ultrasonografisi yapılmalıdır.

Evre 2B ve sonrası: Yukarıdakilere ek olarak akciğer grafisi, BT-PET/BT ve beyin MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Bu şekilde hastalığın seyri yakından izlenebilir ve gerekli müdahaleler zamanında yapılabilir (213).

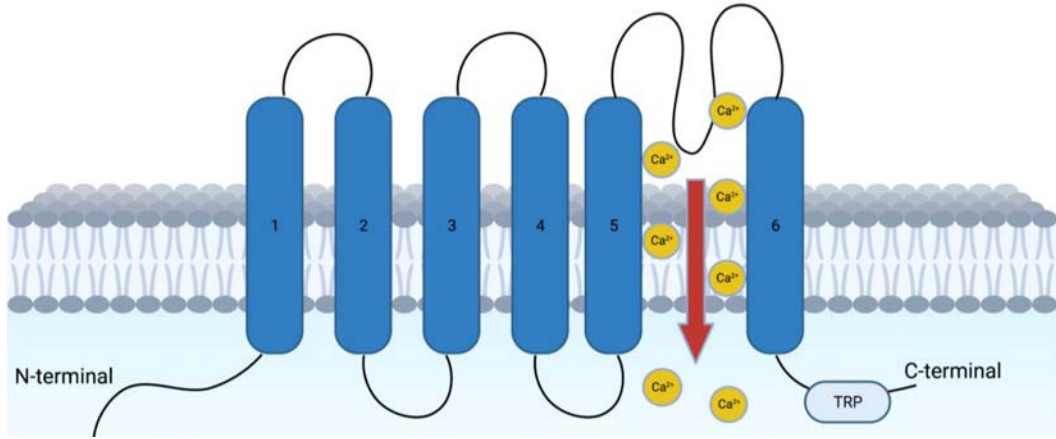
1.1.9. Transient Reseptör Potansiyel Kanalları

Hücre zarı; kalınlığı yaklaşık 7,5-10 nm olan, esneyebilen, elastik yapıda lipit ve proteinlerden meydana gelen yapıdır. Fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol hücre zarının lipit komponentini oluşturur. Proteinler iki şekilde bulunabilir. Transmembran proteinler; hücre membranını tam kat olarak geçer ve genellikle su ve suda eriyen iyonlarının geçişini sağlayan kanal yapısı oluşturur. Bu kanallara iyon kanalı denir ve hücrenin geçirgenliğini sağlar. Periferik proteinler; hücre zarının dış yüzeyinde bulunur ve genellikle reseptör görevi görür (214).

Transient Reseptör Potansiyel (TRP) proteini, 1969 yılında, uzun süre ışığa maruz bırakılmaya bağlı görme bozukluğu gelişen *Drosophila melanogaster*'in (*Sirke Sineği*) mutant suşunda keşfedilmiştir (215). Normal TRP proteinine sahip olan sirke sineklerinin elektroretinogramlarında, hücrelerden sürekli aydınlatmaya karşı alınan yanıtların da sürekli olduğu görülmüştür. TRP proteinini kodlayan gende meydana gelen spontan bir mutasyon sonucunda, sürekli aydınlatmaya karşı sürekli bir voltaj cevabı yerine 'transient', yani geçici bir voltaj cevabı alındığı ve bunun sonucunda görsel bir defekt olduğu tespit edilmiştir (216).

Transient Reseptör Potansiyel (TRP) kanalları üst ailesi, memelilerde kalsiyum (Ca^{+2}), sodyum (Na^{+}) ve potasyum (K^{+}) iyonlarına geçirgen olduğu bilinen katyon kanallarıdır (217).

TRP kanalları genel olarak N-terminal bölge, transmembran bölgesi ve C-terminal bölge olmak üzere üç farklı bölgeden oluşur (218, 219). Membranı altı kez geçen transmembran bölgeye sahip olan bu kanalların, beşinci ve altıncı transmembran bölgeleri arasında por oluşur ve Ca^{+2} geçişini sağlar. Amino (N) ve karboksil (C) uçları hücre içinde yer almakta ve homo ya da heterotetramerler oluşturarak fonksiyonel hale gelmektedirler (9, 220).



Şekil 9: TRP Kanalının Genel Yapısının Görselleştirilmesi (221).

TRPM ve TRPC kanallarının C-terminal bölgelerinde prolinden zengin TRP alanı bulunur ve Protein Kinaz A ve Protein Kinaz C fosforilasyon alan fonksiyonları gösterebilir (222).

TRP kanalları, doğrudan hücre membranlarındaki Ca^{+2} kanalları gibi işlev görür veya membran potansiyelinde değişiklik yaratarak hücre içi serbest Ca^{+2} kanallarında değişime neden olur. TRPM4 ve TRPM5 dışındaki tüm TRP kanalları Ca^{+2} için geçirgenlik gösterir (9).

TRP kanalları kimyasal, termal yada mekanik uyarılar ile aktive olur. Oksidatif stres, inflamasyon, ağrı, sıcaklık düzenlenmesi gibi fonksiyonlarda rol alır (9).

TRP kanal proteinlerinin patolojik ekspresyonunun kanser oluşumu, kanserin ilerlemesi, apoptozis bozuklukları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (10).

Memelilerde sekans homolojisine göre 30 farklı kanal tipi tanımlanmıştır (223).

• TRPC	<i>(conancial)</i>	7 alt tip (1-7)
• TRPV	<i>(vanilloid)</i>	6 alt tip (1-6)
• TRPM	<i>(melastatin)</i>	8 alt tip (1-8)
• TRPP	<i>(polycystein)</i>	3 alt tip (1-3)
• TRPML	<i>(mucolipin)</i>	3 alt tip (1-3)
• TRPA	<i>(ankyrin)</i>	1 alt tip (1)
• TRPN	<i>(no-mechano-potential)</i>	1 alt tip (1)

1.1.9.1. Transient Reseptör Potansiyel Kanonik (TRPC) Kanalları

TRPC ailesi bir katyonik kanal grubudur ve hücre içine kalsiyum (Ca^{2+}) girişini sağlayarak membran depolarizasyonuna neden olur (224). G protein bağlı reseptör uyarıldığında, fosfolipaz C- β ve reseptör tirozin kinaz aktive olur. Bu enzimler, haberci moleküller olan diaçilgliserol (DAG) ve inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3)'ın oluşumuna neden olur. Bu moleküller, zar seçici olmayan kalsiyum geçirgen katyonik kanalları aktive ederek reseptör aracılı kalsiyum girişini sağlar. Alternatif bir mekanizma olarak, yüksek seçici kalsiyum kanallarının aktifleşmesiyle kalsiyum hücre içine girer ve iyon kanallarını aktive eder (225).

Normal mitokondriyal Ca^{2+} homeostazı, inozitol 1,4,5-trifosfat reseptörlerinin (IP3R) sürekli aktivitesi nedeniyle işlevsel endoplazmik retikulum (ER)–mitokondriyal Ca^{2+} transferine dayanır. ER'den IP3R aracılı Ca^{2+} salınımının ve ardından mitokondride Ca^{2+} birikiminin, normal insan hücrelerinde hücre yaşlanmaya yol açtığı gösterilmiştir (226).

1.1.9.1.1. Transient Reseptör Potansiyel Kanonik 1 (TRPC1) Kanalları

TRPC1; 790 aminoasitten oluşan transmembran bir proteindir (227). Depo Kontrollü Kalsiyum Girişi (SOCE; Store-Operated Calcium Entry) hücredeki endoplazmik retikulum (ER) veya sarkoplazmik retikulum (SR) gibi kalsiyum depolarındaki kalsiyum seviyelerinin azalması üzerine aktive olan bir kalsiyum giriş yoludur. TRPC1; SOCE'nin bileşeni olarak kabul edilmektedir (228).

TRPC1, böbrek glomerüllerinde kalsiyumun hücre içine girişini sağlayarak mezangial hücrelerin vazokonstriksiyon işlevini kontrol etmede rol oynar (11). TRPC1 immun sistem üzerinde de etkilidir. TRP1 ekspresyonunun azalması durumunda T lenfositlerinden NF-AT salınımı azalır (229). TRP1 aşırı aktivasyonu SOCE aracılı Ca^{+2} salınımını artırır, artan Ca^{+2} NF-AT ekspresyonunu artırır ve kardiyak hipertrofi oluşur (230). İskelet sistemine etkisi kalpain üzerinden olur. SOCE aracılı Ca^{+2} seviyesinin artması kalpaini aktive eder ve aktin bağlayıcı proteini proteoliz e uğratar bunun sonucunda myoblast migrasyonu ve füzyonu gerçekleşir (231). Nörogenezin erken evresinde TRPC1 e ihtiyaç duyulur,

süpresyona uğraması durumunda nöronal proliferasyonu engellenir ve nörodejeneratif süreç başlar (232).

Ekstraselüler Ca^{+2} , keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasının önemli bir düzenleyicisidir ve artmış ekstraselüler Ca^{+2} 'a maruz kalmanın yol açtığı hücre içi Ca^{+2} artışı, keratinosit farklılaşması için gereklidir. Ca^{+2} tarafından indüklenen bu hücrelerin farklılaşmasının, TRPC1 ve TRPC4 protein ekspresyonunda bir artış ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. İnsan bazal hücreli karsinom hücrelerinin TRPC1 veya TRPC4 eksprese etmediğini ve ekstraselüler Ca^{+2} 'a yanıt olarak kültürde farklılaşmadığını gösterilmiştir. Dolayısıyla, TRPC1 ve TRPC4'ün keratinosit farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli roller oynadığı ve bazal hücreli karsinomun farklılaşmamış durumunu açıklamaya yardımcı olabileceği görülmektedir (224, 233).

1.1.9.2. Transient Reseptör Potansiyel Melastatin (TRPM) Kanalları

TRPM alt ailesi TRP ailesinin en büyük ve en çeşitli alt ailesidir. Tümör süpresör protein olan "Melastatin" den adını almıştır (234). TRPM4 ve TRPM5 dışındaki üyeleri Ca^{+2} 'a geçirgendir. TRPM6 ve TRPM7 Ca^{+2} ile birlikte Mg^{+2} 'a da yüksek geçirgenlik içerir (235).

Reaktif oksijen radikalleri hücre metabolizmasının bir sonucudur. Ancak, bu radikallerdeki anormal artış, çeşitli patolojik durumların gelişmesine zemin hazırlar. Reaktif oksijen radikalleri, bazı TRPM iyon kanallarında fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Bu durum, hücrel homeostazın bozulmasına ve patolojik süreçlerin başlamasına neden olabilir. Dolayısıyla, oksidatif stresin tetiklediği iyon kanalları, patolojik durumların ortaya çıkışının bir göstergesi olabilir (234).

TRPM alt ailesi, sıcaklık algılama, nörolojik hastalıklar, vasküler gelişim, hücrel proliferasyon, endotel disfonksiyonu ve kanser ilerlemesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynadığı için son yıllarda yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir (236).

1.1.9.2.1. Transient Reseptör Potensiyel Melastatin-2 (TRPM2) Kanalları

TRPM2 kanallarının akciğer, pankreas, karaciğer, böbrek, testis, beyin, kemik iliği, prostat, iskelet kası ve lökosit gibi birçok organ, doku ve hücrede bulunduğu tespit edilmiştir. TRPM2 iyon kanalları Ca^{+2} , K^{+} , Na^{+} iyonlarına geçirgendir (12).

TRPM2 kanallarının C ucunda ADPR pirofosfataz (adenozin di-fosfat riboz pirofosfataz) enzimi bulunur. Bu enzim ADPR 'den AMP (adenozin monofosfat) ve Riboz-5-fosfat oluşumunu sağlar (237).

TRPM2 kanalının ADPR pirofosfataz reaksiyon sonucu ortaya çıkan adenozin monofosfat (AMP) birikiminin, kanalın negatif geri bildirim mekanizmasıyla devre dışı bırakılmasında kritik bir rol oynadığı görülmüştür (238).

TRPM2 kanallarının en güçlü aktivatörü ADPR'dir ve bunların yanında nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^{+}) ve siklik ADPR'de (cADPR) kanal aktivasyonunu arttırmaktadır (239).

TRPM2 kanalının aktivasyonu sonucu Ca^{+2} iyonunun hücre içi konsantrasyonu artar. Ca^{+2} iyon artışı hücreyi apoptozistenn ölümüne kadar süreçlere götürebilir.

TRPM2, birçok kanser türünde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir ve bu durum, TRPM2'nin tümör sağkalımını desteklediğini düşündürmektedir. TRPM2'nin inhibe edilmesinin, çeşitli malignitelerde hücre ölümünü artırdığı ve doksorubisin ile diğer kemoterapötik ajanlara duyarlılığı yükselttiği gösterilmiştir. Kanser modellerindeki verilerin büyük bir kısmı, TRPM2 ekspresyonu ve fonksiyonunun kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlamada önemli bir rol oynadığı ve TRPM2 inhibisyonunun yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği konseptini desteklemektedir (13).

2. MATERYAL ve METOD

Deri doku örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde Eylül 2019 -Eylül 2023 yılları arasında alınan ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından arşivlenen eksizyonel biyopsi örneklerinden yapıldı. Gerekli materyaller Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi.

2.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.10.2024 tarih ve 2024/13-42 sayılı karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp kabul edilmiştir.

Çalışmada dördü hasta biri kontrol grubu olmak üzere 5 gruptan oluşturuldu. Her bir hasta grubundan 15 er hasta toplanılması planlandı.

- 1.Grup → Aktinik Keratoz tanısı almış doku (n15)
- 2.Grup→Skvamöz Hücreli Karsinom (SCC) tanısı almış doku (n:15)
- 3.Grup→Bazal Hücreli Karsinom (BCC) tanısı almış doku (n:15)
- 4.Grup→Malign Melanom (MM) tanısı almış doku (n:15)
- 5.Grup→Normal deri dokusu (n:15)

Hastaların ek olarak yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi.

2.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 15 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solusyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block , TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA–125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen TRPM2 ve TRPC1 primer antikolar (TRPM2 Ab, DF7533, Affinity

Biosciences, USA ve TRPC1 Polyclonal antibody, bs-10404R, Biossusa, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immun reaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor= yaygınlık x şiddet

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğine başvuran ve Tıbbi Patoloji tarafından eksizyonel biyopsi ile tanısı konan 15 aktinik keratoz, 15 bazal hücreli karsinom, 15 skuamöz hücreli karsinom, 15 malign melanom hastası ve 15 patoloji sonucu normal cilt olarak raporlanan birey dahil edildi.

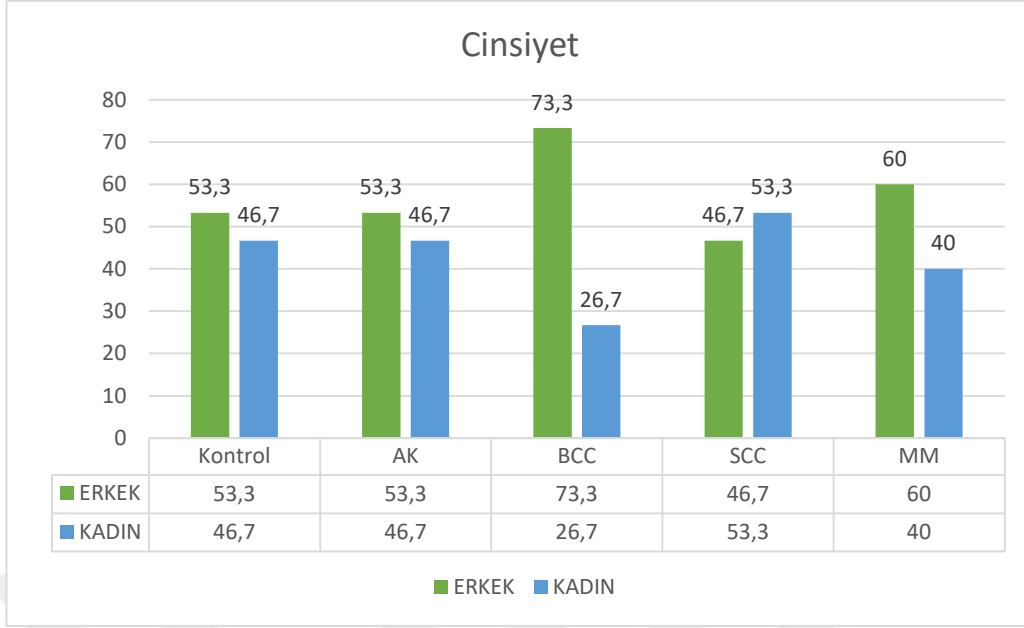
Cinsiyet ($p=0.643$) ve yaş ($p=0.057$) dağılımı bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol	AK	BCC	SCC	MM	P değeri*
Örnek sayısı (n)	15	15	15	15	15	-
Cinsiyet (K/E)	7/8	7/8	4/11	8/7	6/9	0.643
Yaş (Ort.±SD; yıl)	70.0 ± 12.2	69.5 ± 16.9	64.7 ± 6.9	77.1 ± 13.7	64.9 ± 11.0	0.057

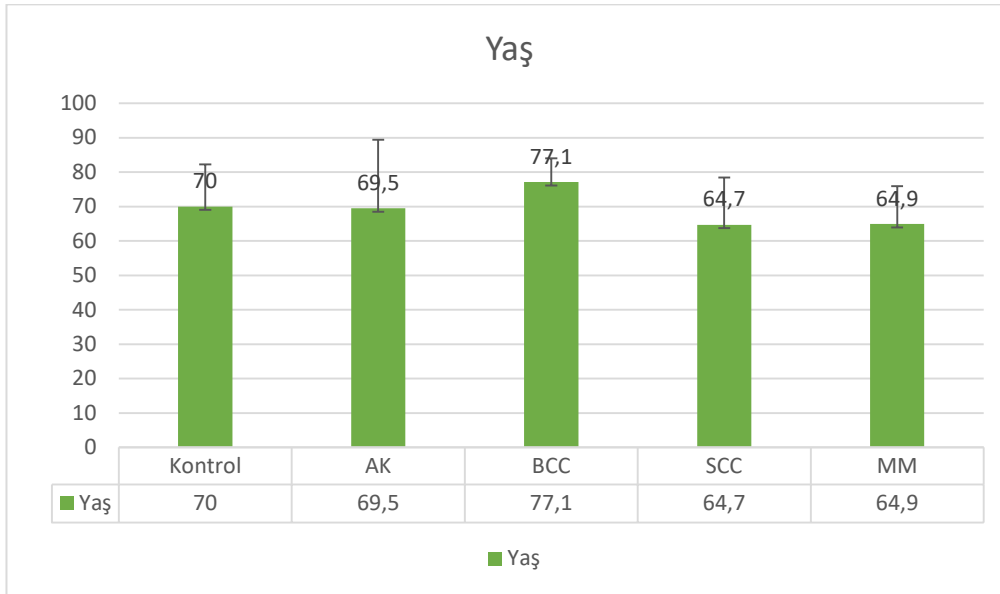
*p değerinin hesaplanmasında ki-kare testi, One-Way ANOVA analizi kullanıldı.

Kontrol grubunda olanların %46.7'si kadın, %53.3'ü erkek; AK grubunda olan hastaların %46.7'si kadın, %53.3'ü erkek; BCC grubunda olan hastaların %26.7'si kadın, %73.3'ü erkek; SCC grubunda olan hastaların %53.3'ü kadın, %46.7'si erkek; MM grubunda olan hastaların ise %40'ı kadın, %60'ı erkekti (Şekil 10).



Şekil 10: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Kontrol grubunun yaş ortalaması 70.0 ± 12.2 yıl; AK grubunda olan hastaların yaş ortalaması 69.5 ± 16.9 yıl; BCC grubunda olan hastaların yaş ortalaması 64.7 ± 6.9 yıl; SCC grubunda olan hastaların yaş ortalaması 77.1 ± 13.7 yıl; MM grubunda olan hastaların yaş ortalaması ise 64.9 ± 11.0 yıl olarak bulundu (Şekil 11).



Şekil 11: Gruplara göre yaş dağılımı

3.2. İmmünohistokimyasal bulgular

TRPC1 immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; kontrol grubu (Şekil 13) ile karşılaştırıldığında AK (Şekil 14), BCC (Şekil 15), SCC (Şekil 16) ve MM (Şekil 17) gruplarında TRPC1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.001$).

Tablo 9: TRPC1 immünreaktivitesi

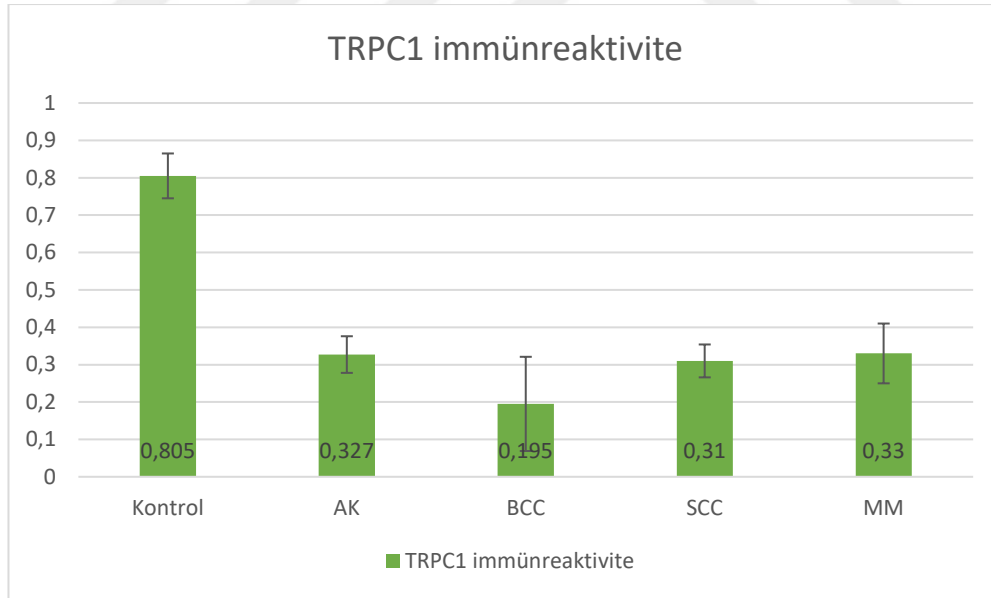
	Kontrol	AK	BCC	SCC	MM	P değeri*
TRPC1	0.805	0.327	0.195	0.310	0.330	<0.001
HİSTOSKOR	± 0.060	$\pm 0.049^a$	$\pm 0.126^{ab}$	$\pm 0.044^a$	$\pm 0.080^a$	

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^b AK grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$).

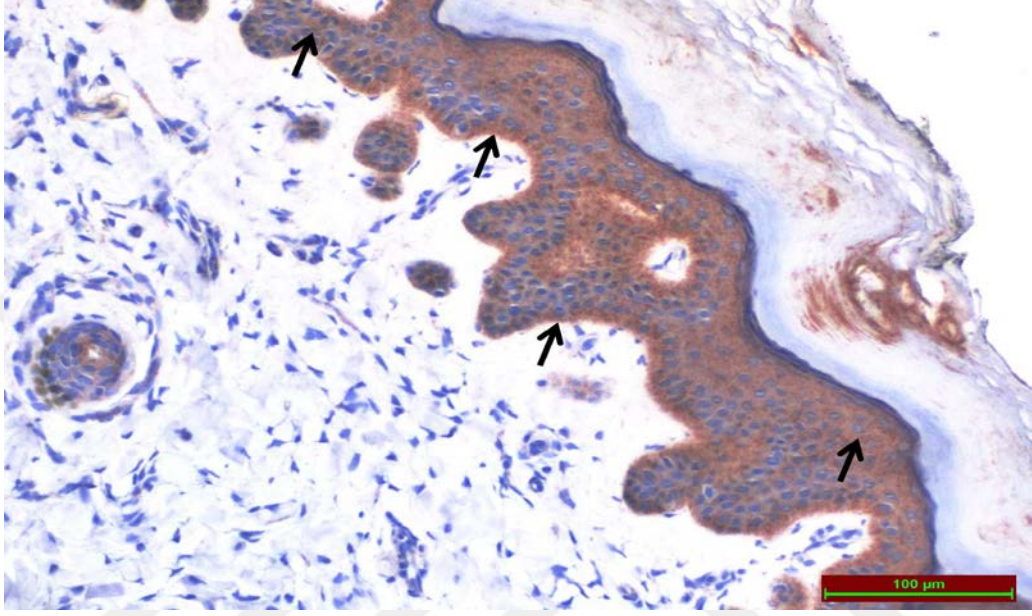


Şekil 12: TRPC1 immünreaktivitesi

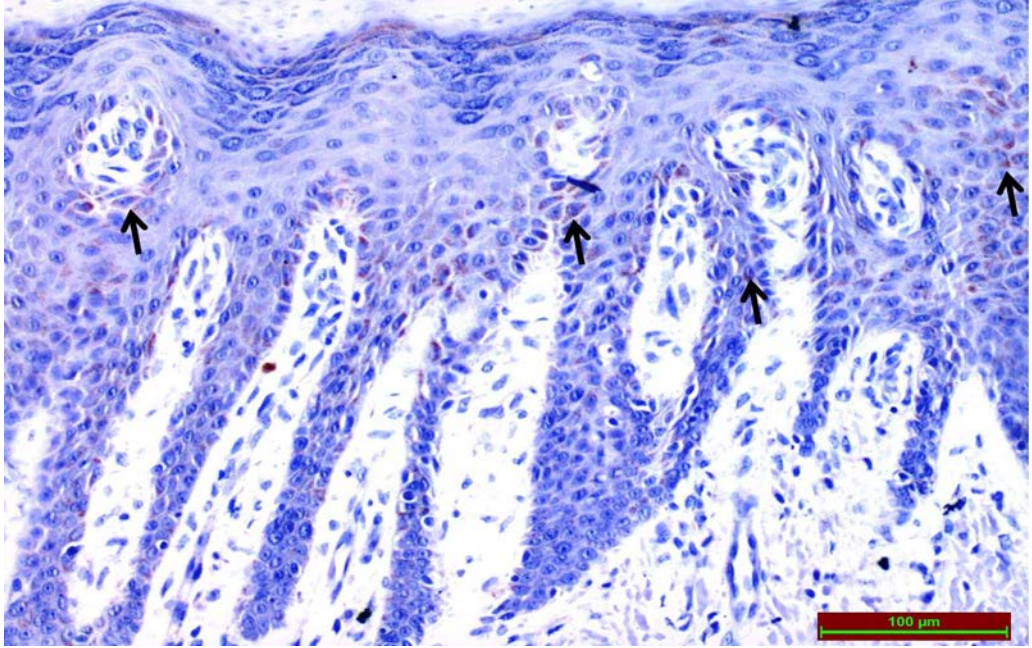
AK grubu ile karşılaştırıldığında BCC grubunda TRPC1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,001$),

SCC ($p=0,954$) ve MM ($p=0,997$) gruplarında TRPC1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

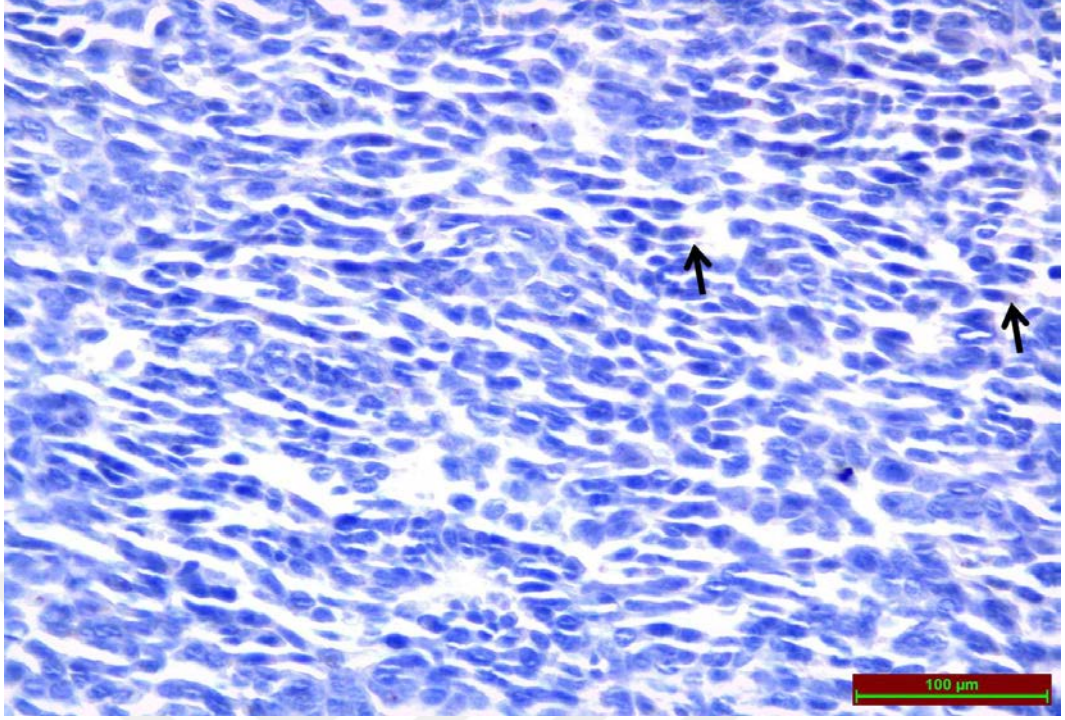
Ayrıca SCC ve MM grupları arasında TRPC1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,927$).



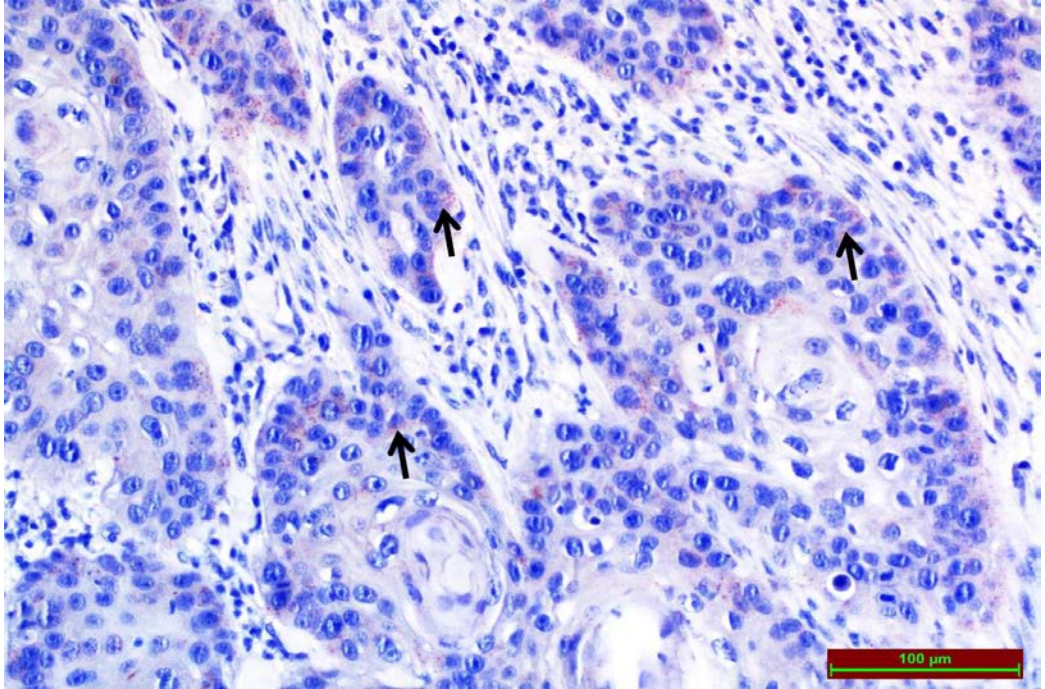
Şekil 13: Kontrol grubunda TRPC1 tutulumu.



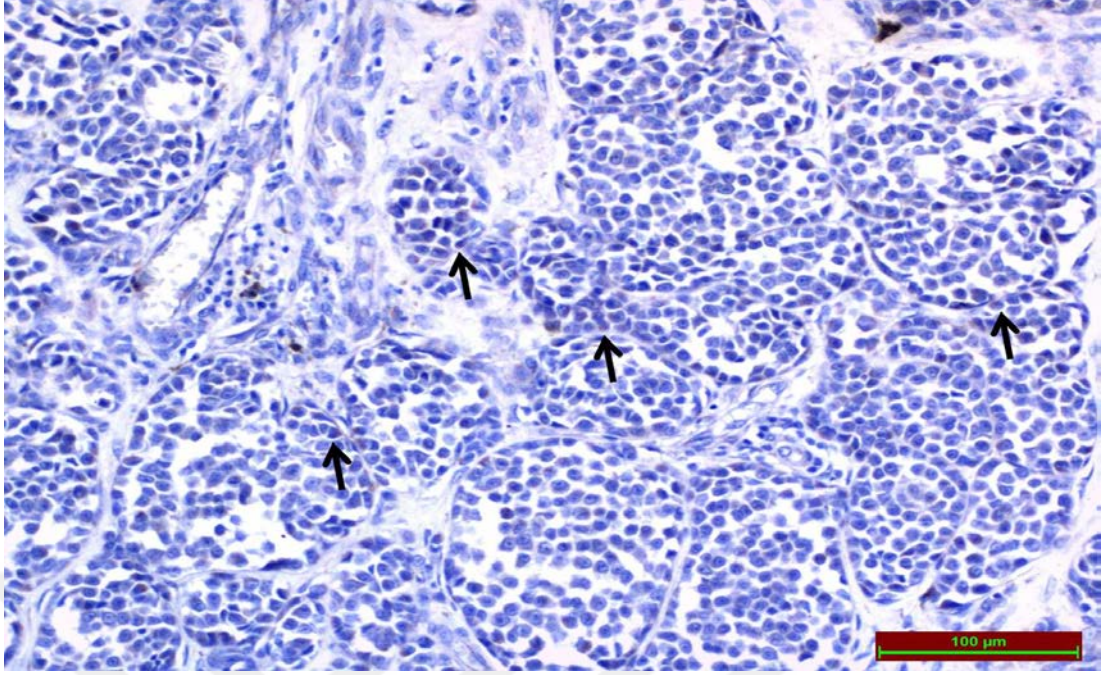
Şekil 14: AK grubunda TRPC1 tutulumu.



Şekil 15: BCC grubunda TRPC1 tutulumu.



Şekil 16: SCC grubunda TRPC1 tutulumu.



Şekil 17: MM grubunda TRPC1 tutulumu.

TRPM2 immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobisi ile incelenmesi sonucu; kontrol grubu (Şekil 19) ile karşılaştırıldığında AK (Şekil 20), BCC (Şekil 21), SCC (Şekil 22) ve MM (Şekil 23) gruplarında TRPM2 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 10: TRPM2 immünreaktivitesi

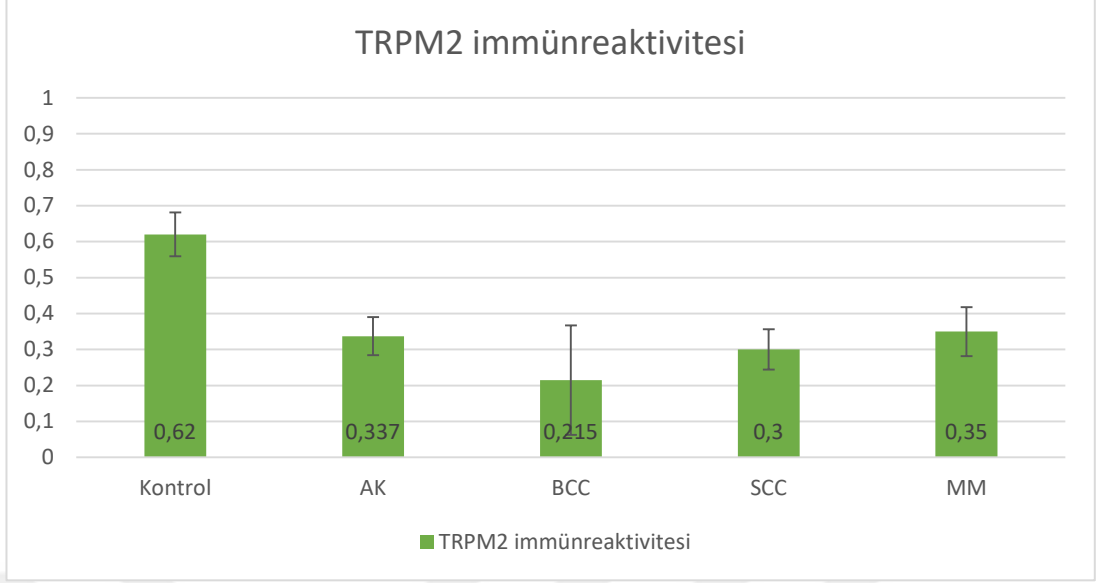
	Kontrol	AK	BCC	SCC	MM	P değeri*
TRPM2	0,620	0,337	0,215	0,300	0,350	<0.001
HİSTOSKOR	$\pm 0,061$	$\pm 0,053^a$	$\pm 0,152^{ab}$	$\pm 0,056^a$	$\pm 0,068^a$	

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

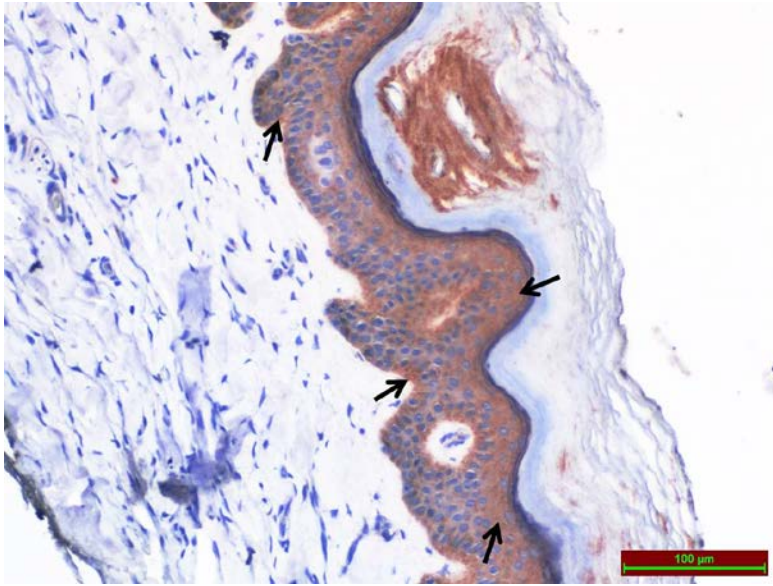
^b AK grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$).



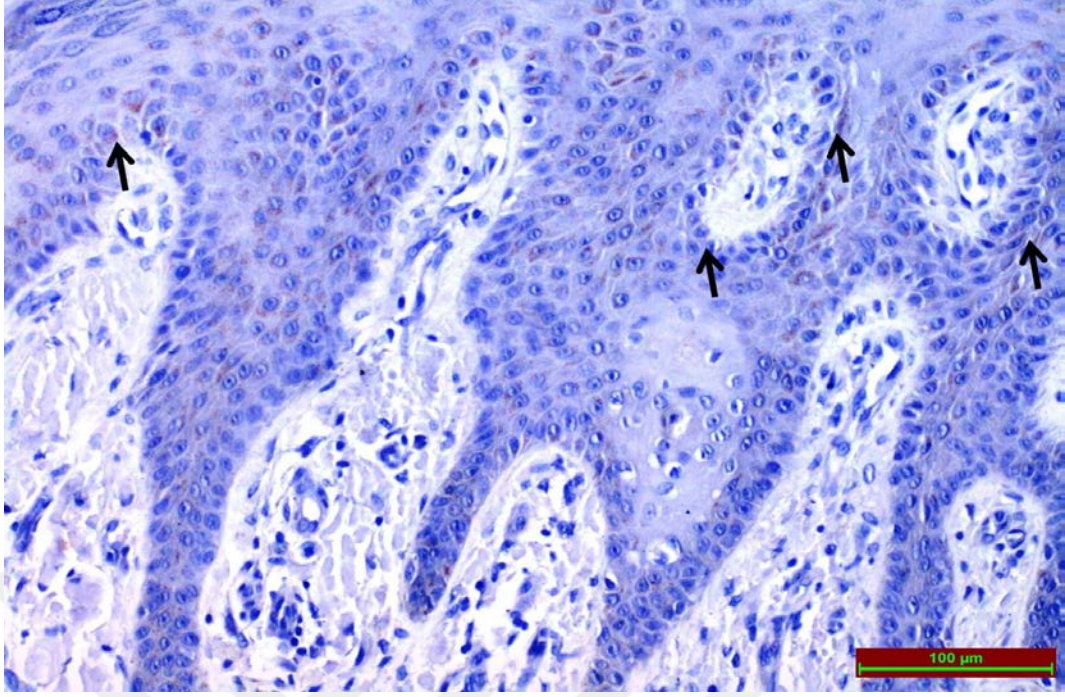
Şekil 18: TRPM2 immünreaktivitesi

AK grubu ile karşılaştırıldığında BCC grubunda TRPM2 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p < 0.001$), SCC ($p = 0.651$) ve MM ($p = 0.991$) gruplarında TRPM2 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

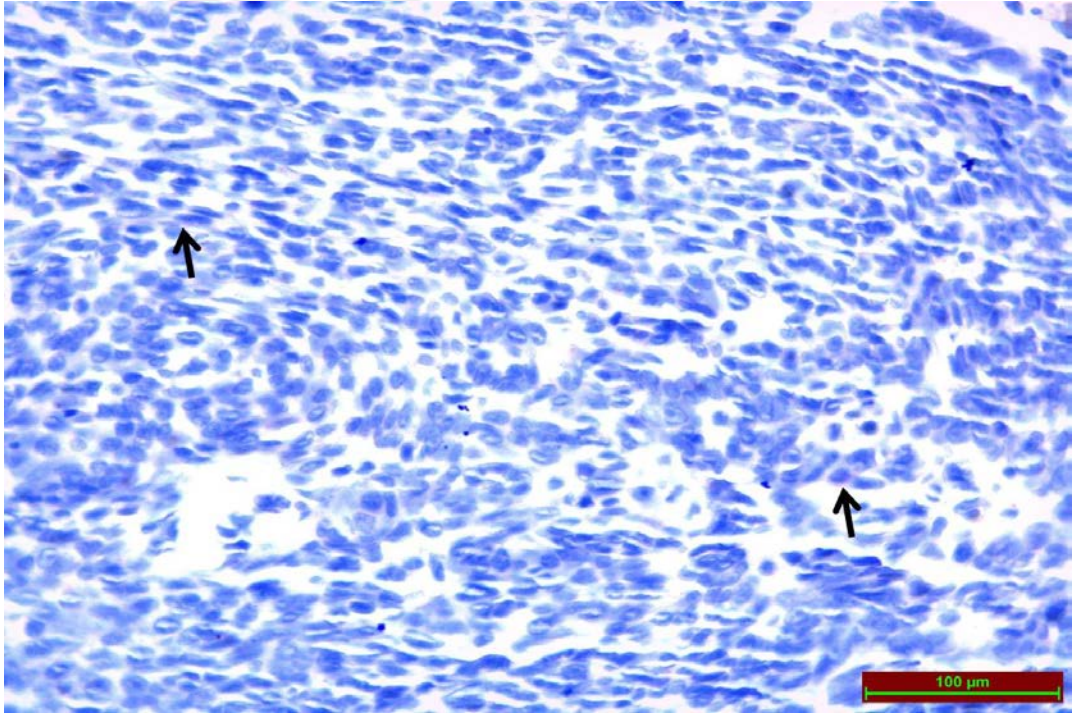
Ayrıca SCC ve MM grupları arasında TRPM2 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.368$).



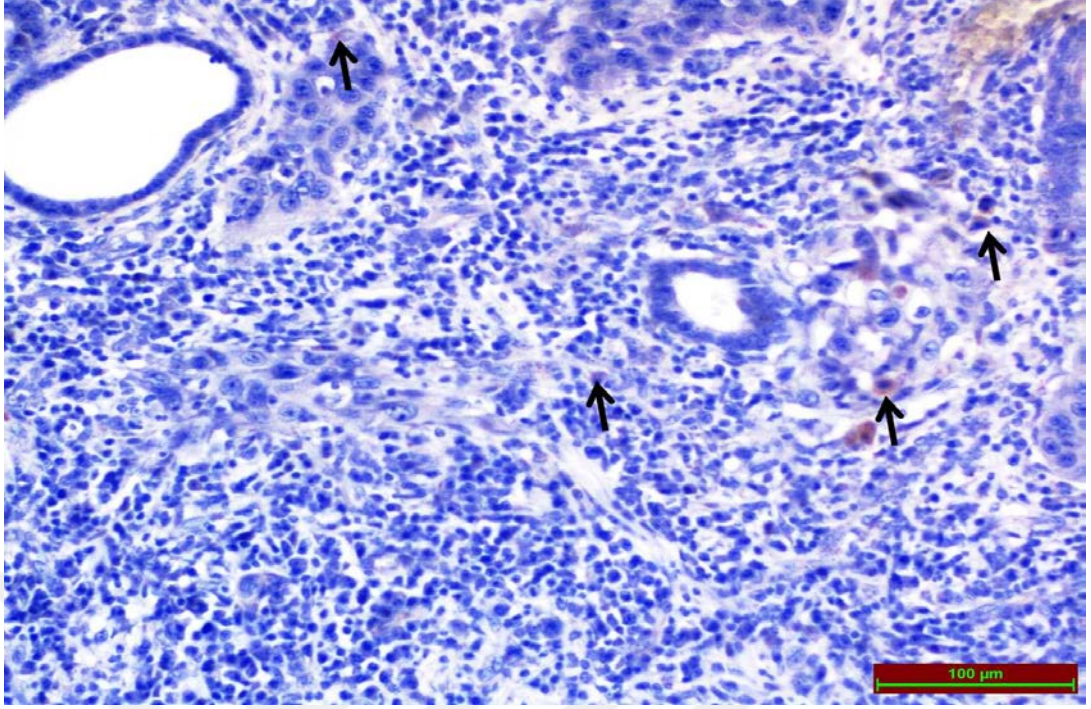
Şekil 19: Kontrol grubunda TRPM2 tutulumu.



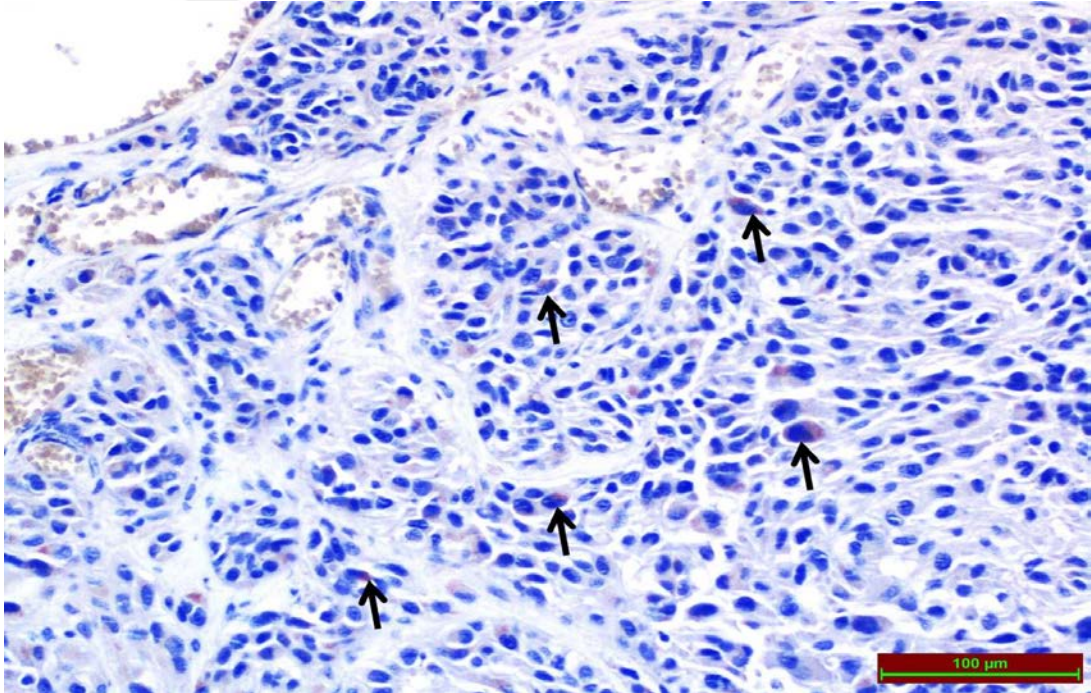
Şekil 20: AK grubunda TRPM2 tutulumu.



Şekil 21: BCC grubunda TRPM2 tutulumu.



Şekil 22: SCC grubunda TRPM2 tutulumu.



Şekil 23: MM grubunda TRPM2 tutulumu.

4. TARTIŞMA

Bazal hücreli karsinom cilt kanserlerinin %80' ini oluşturur (65). Yapılan çalışmalar, dünya çapında BCC insidansının arttığını göstermektedir (71). Skuamöz hücreli karsinom BCC' den sonra en yaygın görülen cilt malignitesidir. SCC; uzak metastaz ve lokal nükslerin daha sık görülmesi nedeniyle BBC'ye kıyasla çok daha agresif bir potansiyele sahiptir (124). Malign melanom ise bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdan sonra en sık görülen üçüncü cilt kanseridir. Cilt kanserlerinin yalnızca %4'ünü oluşturmasına rağmen, cilt kanserine bağlı ölümlerin %75'inden sorumludur (169).

Yaşlı nüfusun artışı ve güneş maruziyetinin etkisi ile görülme sıklığı giderek yükselen cilt kanserlerinde, erken tanı ve tedaviye yönelik araştırılan biyomarkerların önemi her geçen gün artmaktadır.

Kanser hücrelerinde birçok proteinin ekspresyon seviyesi, normal hücrelere kıyasla artma veya azalma eğilimi gösterebilir. Bu proteinlerden bazıları (özellikle onkogenler ve tümör baskılayıcı genler tarafından kodlananlar) tümör oluşumu ve metastaz gelişiminde kritik bir rol oynarken; bazıları (büyük olasılıkla hücre içi Ca^{2+} dengesinde görev alanlar) kanser progresyonu ile ilişkilidir. (240, 241).

Geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, çeşitli hayvan ve insan hücrelerinin plazma zarında bulunan kalsiyuma ve bir kısmı magnezyuma geçirgen birçok iyon kanalı alt ailesini içerir. TRP kanal genlerindeki mutasyonların, Ca^{2+} homeostazisini bozarak kanser hücrelerinde proliferasyon, apoptoz, invazyon gibi süreçleri etkilediği, böylece karsinogenezi başlatıp ilerlettiği düşünülmektedir (242).

TRPC ailesi bir katyonik kanal grubudur ve hücre içine kalsiyum (Ca^{2+}) girişini sağlayarak membran depolarizasyonuna neden olur (224). Epidermal hücrelerde, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artış, farklılaşmayı tetikleyen önemli bir olaydır (243).

Benjamin Beck ve ark. (233) TRPC kanallarının insan epidermal keratinositlerinde kapasitif kalsiyum girişindeki rolünü araştırmak ve özellikle melanom dışı cilt kanserine odaklanarak Ca^{2+} kaynaklı hücrel farklılaşmayı incelemiştir. Çalışmada, TRPC1'in azalan ekspresyonunun kalsiyum kaynaklı farklılaşmayı neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, BCC

hücrelerinin TRPC kanal ekspresyonunun kaybı ile karakterize olduğu ve bu farklılaşmanın, kullanılan büyüme koşullarından bağımsız olarak TRPC1 veya TRPC4 ekspresyonunun yokluğu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Normal epidermiste, cadherinler hem melanositlerin hem de keratinositlerin hücre yüzeylerinde eksprese edilir ve kalsiyum aracılı hücre yapışma molekülüleri olarak işlev görür (244). Melanositlerde N-cadherin artışının, melanom hücresine dönüşümde ilk adım olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, melanom hücrelerinin fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi N-cadherin eksprese eden hücrelerle etkileşime girerek dermise girmesini sağlar (245).

Heesung Chung ve ark (246) keratinosit ve melanom hücrelerinin ortak kültür sonuçlarının, keratinosit-melanosit etkileşiminin TRPC1, TRPC3 ve TRPC6 ekspresyon seviyelerini azalttığını ve kalsiyum girişindeki bu azalmanın ardından melanom hücrelerinde N-cadherin ekspresyonunun düştüğünü göstermiştir.

TRPC1, normal meme dokusuna kıyasla meme kanseri dokusunda yüksek oranda eksprese edilir ve ekspresyonu meme kanseri hastalarında TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (247).

Oral skuamöz hücreli karsinomlar da dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde malign fenotiplerin ve tümörojenik yolların gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır (248).

Literatür taraması yapıldığında, cildin premalign ve malign lezyonlarında TRPC1'in immünreaktiviteyle ilgili çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür. Aktinik Keratoz ile ilgili ise bildiğimiz kadarıyla herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer organlarda skuamöz hücreli karsinom verileri mevcutken, kutanöz skuamöz hücreli karsinomla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Cildin premalign ve malign lezyonlarının TRPC1 ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir ve bu, önemli bir araştırma konusudur.

Tüm bu çalışmalar ışığında, yaptığımız çalışmada, normal cilt ile Aktinik Keratoz, Bazal Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Malign Melanomda farklı histoskorlar olsa da TRPC1'in eksprese edildiği görülmüştür. Normal cilt dokusuna kıyasla, cilt premalign ve malign lezyonlarında TRPC1 histoskorunda anlamlı derecede azalma gözlemlenmiştir. AK ile karşılaştırıldığında ise BCC'de TRPC1 histoskorunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. BCC'deki

TRPC1 histoskor azalması, bazal hücrelerde farklılaşmanın olmadığı ve buna bağlı olarak TRPC1 ekspresyonunun azaldığı şeklinde yorumlanmıştır.

TRPM alt ailesi TRP ailesinin en büyük ve en çeşitli alt ailesidir. Tümör süpresör protein olan “Melastatin” den adını almıştır (217). TRPM4 ve TRPM5 dışındaki üyeleri Ca^{+2} ’a geçirgendir. TRPM6 ve TRPM7 Ca^{+2} ile birlikte Mg^{+2} ’a da yüksek geçirgenlik içerir (218). TRPM2 kanallarının akciğer, pankreas, karaciğer, böbrek, testis, beyin, kemik iliği, prostat, iskelet kası ve lökosit gibi birçok organ, doku ve hücrede bulunduğu tespit edilmiştir. TRPM2 iyon kanalları Ca^{+2} , K^{+} , Na^{+} iyonlarına geçirgendir (12).

Oksidatif stres, hücre ve dokuların normal işlevlerinde bozulmalara yol açarak hücre ölümüne sebep olabilir. TRPM2 iyon kanalının, oksidatif stres nedeniyle hücre içi iyon dengesinde meydana gelen değişikliklere katkıda bulunduğu bilinmektedir. TRPM2'nin oksidatif stresle aktive olması sonucu ortaya çıkan değişimlerin hücre ölümünü tetiklediğini destekleyen pek çok araştırma bulunmaktadır (249).

Elde edilen bulgular doğrultusunda, TRPM2'nin oksidatif stres tarafından aktive edilen bir kalsiyum kanalı olarak kabul edilmeye başlandığı gözlemlenmiştir. TRPM2 inhibisyonu uygulanan farelerde, hayatı tehdit eden herhangi bir patolojik durumun ortaya çıkmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, TRPM2 ekspresyonunun ileride tanı ve izlem süreçlerinde kullanılmasının yanı sıra, TRPM2 inhibisyonunun tedavi edici bir hedef olarak değerlendirilebileceği fikrini desteklemektedir (250).

Sun ve ark. (251) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, TRPM2 mRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Akut myeloid lösemi, meme kansinomu, servikal kanser, endoservikal kanser, kolanjiyokarsinom, kolon kanseri, özofagus kanseri, pankreas kanseri, rektum kanseri, mide adenokarsinomu, mesane kansinomu, renal hücreli kansinomu ve baş-boyun skuamöz hücreli kansinomu gibi pek çok kanser türünde, TRPM2 ekspresyon seviyelerinin normal dokulara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, diffüz büyük hücreli B lenfoma, akciğer adenokarsinomu, feokromasitoma paraganglioma, glioblastom multiforme, tiroid kanseri, sarkom ve testiküler kansinomu gibi kanserlerde ise TRPM2 seviyelerinin normal dokulara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Lin ve ark. (252), 64 pankreas kanseri hastasında TRPM2 mRNA gen ifadesini incelemiştir. Yaptıkları çalışmada, pankreas kanseri dokularında TRPM2 mRNA seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, TRPM2 mRNA düzeylerinin hastaların TNM evresi ile paralel bir şekilde arttığını ortaya koymuşlardır.

Zhao ve ark. (253), skuamöz hücreli karsinom (SCC) teşhisi konulmuş dil hücre kültüründe TRPM2 ekspresyonunu incelemiştir. Çalışma sonucunda, TRPM2'nin normal dil dokularında çok düşük seviyelerde ifade edildiği, buna karşılık SCC tanılı hücrelerde ise yüksek oranda eksprese edildiği gözlemlenmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, (254) primer melanom hücre hattı ve metastatik melanom hücre hattında TRPM2 transkriptlerinin artmış ekspresyonunu göstermiştir. İlginç bir şekilde, bu hücre hatlarında TRPM2 transkript seviyeleri önemli ölçüde farklılık göstermiş, ancak ekspresyon seviyeleri normal bazal seviyelerin üzerinde kalmıştır. TRPM2'nin aşırı ekspresyonu, melanom apoptoz ve nekroza duyarlılığını artırır (255). Bu nedenle melanom hücrelerinde normal TRPM2 aktivitesinin restorasyonu gelecekte uygulanabilir bir terapötik hedefdir.

Literatür taraması yapıldığında TRPM2' in cildin premalign ve malign lezyonlarında immünreaktiviteleriyle ilgili çalışmaların kısıtlı olduğu görüldü. Aktinik Keratoz ve Bazal Hücreli Karsinom ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Başka organ skuamöz hücreli karsinom verileri bulunurken kutanöz skuamöz hücreli karsinom çalışması bulunmamaktaydı. Cildin premalign ve malign lezyonlarının TRPM2 ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir ve önemli araştırma konusudur.

Tüm bu çalışmalarının ışığında yapmış olduğumuz çalışmada hem normal cilt hem Aktinik Keratoz, Bazal Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Malign Melanomda farklı histoskorları olsa da TRPM2 eksprese edildiği görülmüştür. Normal cilt dokusuna kıyasla cilt premalign ve malign lezyonlarında TRPM2 histoskorunda anlamlı derecede azalma görülmüştür. AK ile karşılaştırıldığında BCC de TRPM2 histoskorunda anlamlı bir azalama görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçları, TRPC1 ve TRPM2 iyon kanallarının cilt tümörlerindeki immünreaktivasyon düzeylerinin, klinikopatolojik parametrelerle

ilişkili olabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, bu kanalların tümör progresyonu ve agresifliği üzerinde potansiyel bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ancak, mevcut çalışmamızın sınırlı hasta popülasyonu ve retrospektif doğası göz önünde bulundurulduğunda, TRPC1 ve TRPM2 ekspresyonunun prognostik değerini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için ilerleyen dönemde daha geniş hasta grupları üzerinde prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, TRPC1/TRPM2 immünreaktivasyon düzeyleri ile tümör boyutu, evreleme, histolojik derecelendirme, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik belirteçler arasındaki ilişkinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Ayrıca, TRPC1 ve TRPM2 ekspresyonunun cilt tümörlerinde prognostik biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli, bu çalışmanın en dikkat çekici bulgularından biridir. Özellikle, tümör boyutları ve evreleme ile TRPC1/TRPM2 ekspresyonu arasındaki ilişkinin detaylı bir şekilde incelenmesi, bu kanalların tümör büyümesi ve yayılımındaki rolünü anlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bulgular, gelecekte yapılacak çalışmalar için önemli bir temel oluşturabilir ve TRPC1/TRPM2 ekspresyonunun tümör biyolojisindeki rolünü aydınlatmaya yönelik yeni araştırma alanlarının önünü açabilir.

Bununla birlikte, TRPC1 ve TRPM2'nin tümör mikroçevresindeki etkileşimleri, immün yanıt mekanizmaları ve tedavi direnci üzerindeki olası etkileri de gelecek çalışmalarda incelenmelidir. Özellikle, bu kanalların tümör hücrelerinde kalsiyum ve potasyum homeostazını nasıl etkilediği ve bu süreçlerin tümör progresyonuna nasıl katkıda bulunduğu gibi moleküler mekanizmaların aydınlatılması, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir. Sonuç olarak, bu çalışma, TRPC1 ve TRPM2'nin cilt tümörlerindeki prognostik ve terapötik potansiyelini vurgulamakta ve bu alanda yapılacak yeni araştırmalar için önemli bir referans noktası oluşturmaktadır.

5. KAYNAKÇA

1. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol.* 2020 ve 1268:123-139.
2. Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. *Am J Epidemiol.* 1996;144(11):1034-1040.
3. Mukhtar H, Elmetts CA. Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications. *Photochem Photobiol.* 1996 ve 63(4):356-357.
4. Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2022 ve 87(2):255-268.
5. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018 ve 68(1):31-54.
6. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer.* 2018 ve 118(8):1130-1141.
7. Waldman RA, Grant-Kels JM. Common skin cancers. In: Waldman RA, Grant-Kels JM, editors. *Dermatology for the Primary Care Provider.* Elsevier. 2022:235-249.
8. Ly QP, Sondak VK. Melanoma and nonmelanoma skin cancer. In: Sabel MS, Sondak VK, Sussman JJ, editors. *Surgical Foundations: Essentials of Surgical Oncology.* Mosby. 2007:137-155.
9. Nilius, Bernd, and Arpad Szallasi. "Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine." *Pharmacological reviews* vol. 66,3 (2014): 676-814.

10. Guinamard R, Sallé L, Simard C. The non-selective monovalent cationic channels TRPM4 and TRPM5. *Adv Exp Med Biol.* 2011 ve 704:147-71.
11. Du J, Sours-Brothers S, Coleman R, Ding M, Graham S, Kong DH, Ma R. Canonical transient receptor potential 1 channel is involved in contractile function of glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1437-1445.
12. Gao G, Wang W, Tadagavadi RK, Briley NE, Love MI, Miller BA, et al. TRPM2 mediates ischemic kidney injury and oxidant stress through RAC1. *J Clin Invest* 2014;124(11):4989-5001.
13. Calcium, Miller BA. TRPM2 in Cancer. *Cell* ve (2009) 8-17.
14. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V. In: Tüzün Y, ed. *Derinin yapısı ve gelişmesi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008 ve 17-32.
15. Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2019 May ve 76(10):1919-1934.
16. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, Serban IL. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett.* 2019 May ve 17(5):4183-4187.
17. Someya T, Amagai M. Toward a new generation of smart skins. *Nat Biotechnol.* 2019 Apr ve 37(4):382-388.
18. Urmacher CD. Normal Skin. In: Sternberg SS, editor. *Histology for Pathologists.* China: Lippincott-Raven Publishers ve 25-45., 1997. p.
19. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. *Pediyatrik Dermatoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ve 2005.
20. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF. Histology of the skin. In: *Lever's Histopathology of the Skin.* 9th ed. Philadelphia: W.W. Lippincott ve 10-58., 2005. p.

21. Yousef H, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ve 2018.
22. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, et al. Dermatoloji. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi ve 652–684., 1994. p.
23. Murphrey MB, Miao JH, Zito PM. Histology, Stratum Corneum. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30020671.
24. Smith TJ, Yang GY, Seril DN, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis*. 1998 ve 19(4):703–706.
25. 2003, Schwartz T. Skin immunity. *Br J Dermatol*. ve 149:2–4.
26. Baldi A, Pasquali P, Spugnini E. Embryology and anatomy of the skin. In: *Skin Cancer, A Practical Approach*. 2014. p. 1–15.
27. Paletta CE, Pokorny JJ, Rumbolo P. Skin grafts. In: Mathes SJ, editor. *Plastic Surgery: General Principles*. 2006. p. 293–299.
28. S. J. O. The and R. 0 Perelman, “Melanosomes Are Specialized Members of the Lysosomal Lineage of Organelles,” 1995.
29. Bologna, Jean L., and John M. Pawelek. "Biology of Hypopigmentation." *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 19, no. 2, 1988, pp. 217–255,.
30. Bandarchi B, Ma L, Navab R, Seth A, Rasty G. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. *Dermatol Res Pract*. 2010
31. McGrath JA, Eady RAJ, Pope FM. Anatomy and organization of human skin. In: *Rook’s Textbook of Dermatology*. Blackwell Publishing Inc. ve 45–128., 2008. p.
32. T. M. Brown and K. Krishnamurthy, *Histology, Dermis*. StatPearls Publishing, 2019.

33. C. Prost-Squarcioni, S. Fraitag, M. Heller, and N. Boehm, "Functional histology of dermis," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 135, no. 1 PART 3, pp. 5–20, 2008.
34. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012 ve 425-34., 87:.
35. Goldberg LH, Mamelak AJ. Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol.* 2010 ve 9:1125-32.
36. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2016 Jan 10].
37. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* [Internet]. 1998 Sep [cited 2016 Jan 10] ve 37(9):677–81.
38. Stockfleth E, Kerl H, Forum GSotED. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006 16 (6): ve 599–606.
39. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, Balfour CA, Wymer JA, Welch KL, et al. Analysis of the P53 Gene in Human Precancerous Actinic Keratosis Lesions and Squamous-Cell Cancers. *Cancer Lett.* 1994;85(1):23-29.
40. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, Schiller M. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):345-354.
41. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. *New Engl J Med.* 1993 ve 1147-51., 329:.
42. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Brit J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:78-84.

43. Lebowitz M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Brit J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:31-33.
44. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013 ve 14(6):12222-48.
45. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Brit J Dermatol.* 1998 ve 1033-39., 139:.
46. Rosen T, Lebowitz MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013 ve S9., 68: S2.
47. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013;133(8):1971-1978.
48. Quist SR, Gollnick HP. Imiquimod 3.75% cream (Zyclara) for the treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Pharmacother* 2011 ve 451–461., 12 (3):.
49. Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, Del Marmol V, Boone M. Validation of a diagnostic algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma by means of high-definition optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2016;25(9):684-687.
50. Keller B, Braathen LR, Marti HP, Hunger RE. Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med Wkly.* 2010 ve 140.
51. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013 ve S10-S19., 68:.
52. Rigel DS, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Aktinik keratoz, bazal hücreli karsinoma ve skuamöz hücreli karsinoma. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology çev. Nobel Tıp Kitapevleri.* 2012 ve 1641-1659.

53. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol*. 2006 ve 33(3): 191-206.
54. Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ. Epithelial precancerous lesions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. McGraw-Hill. 2008 ve 1007-1027.
55. Salasche, S. J. (2000). Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42(1), S4–S7.
56. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007 ve 895–904., 46 (9):.
57. Tan JK, Thomas DR, Poulin Y, Maddin F, Tang J. Efficacy of imiquimod as an adjunct to cryotherapy for actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2007;11(6):195-201.
58. Ferrandiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol* 2007, ve 32–33., 157 (Suppl 2):.
59. Conforti C, Beninanti E, Dianzani C. Are actinic keratoses really squamous cell cancer? How do we know if they would become malignant? *Clin Dermatol* 2018 ve 430–432., 36 (3):.
60. 2013, Uhlenhake EE. Optimal treatment of actinic keratoses. *Clin Interv Aging*. ve 29-35., 8:.
61. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 ve S28-S38., 68:.
62. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015 ve 19–35., 5 (1):.

63. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, Leonardi GR. Actinic keratosis - review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019 Apr ve 58(4):400-407.
64. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012 ve 166:1069-80.
65. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011 ve 86(2):292-305.
66. Gunes A, Akarsu S. Bazoselüler karsinom. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2013;6:1-10
67. Terzioğlu FY. Melanom, bazal hücreli karsinom, displastik nevüs ve seboreik keratozlu olguların demografik ve dermoskopik özellikleri., *Dermatoloji Anabilim Dalı.* Ankara: Gazi Üniversitesi, 2010.
68. Carucci JA, L.D., Basal cell carcinoma , *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 2008: p. 1036-1042.
69. LeBoit PE, B.G., Weedon D, Sarasin A., *Keratinocytic tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* 2006. 1: p. 9-47.
70. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *International journal of cancer Journal international du cancer.* 1998 ve 7.
71. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017 ve 177(2):359-72.
72. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BLJ, Murphy GF. Tumors and cysts of the epidermis, *Lever's Histopathology of the Skin.* Philadelphia: W.W. Lippincott, 2005: 805-866.

73. Madan, V., J.T. Lear, and R.M. Szeimies, Non-melanoma skin cancer. *Lancet*, 2010. 375(9715): p. 673-85.
74. O'Toole EA PF, Lundeberg J, Asplund A. Principles of Tumor Biology and Pathogenesis of BCCs and SCCs. In: Bologna JL JJ, Schaffer Jv, ed. *Dermatology*. 3rd ed.: Saunders, 2012:1759-72.
75. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017 ve 177:359-72.
76. Gallagher, R.P. and T.K. Lee, Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006. 92(1): p. 119-31.
77. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2006;154 Suppl 1:5-7.
78. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2011 ve 165:30-4.
79. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population- based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2013 ve 133:1950-5.
80. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000 ve 136:1007-11.
81. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996 ve 88:1848-53.
82. Soyer HP, Rigel DS, McMeniman E. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Bologna JL SJ, Cerroni L, editor. *Dermatology*. 2. 4th ed. ed. Philadelphia: Elsevier ve 1872-93., 2018. p.

83. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect.* 2012 ve 120:721-6.
84. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, Willemze R, Bavinck JN. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation*, 2010. 89(10): p. 1231-8.
85. Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006 ve 45:489-98.
86. Moloney FJ, Comber H, Conlon PJ, Murphy GM. The role of immunosuppression in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006 ve 154:790-1.
87. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre European Helios study I. Skin characteristics and sunburns in basal and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73(11):1440-1446.
88. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007 ve 2:47-51., 157 Suppl.
89. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015 ve 151(9):976-81.
90. Netscher DT, Spira M. Basal cell carcinoma: An overview of tumor biology and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2004 ve 74-94., 113:.
91. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA.* 1992 ve 10., 267(24):3305-.

92. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 1990 ve 65:2811-7.
93. McDaniel B, Badri T, Steele RB. "Basal Cell Carcinoma." StatPearls, StatPearls Publishing, 13 March 2024.
94. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015, ve 120:396-407.
95. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol* 2006 ve 667-77., 15(9):.
96. Tilli CM, Van Steensel MA, Krekels GA, Neumann HA, Ramaekers FC. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Brit J Dermatol*. 2005;152(6):1108-1124.
97. de Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2010 ve 81-92., 51:.
98. Farberg AS, Portela D, Sharma D, Kheterpal M. Evaluation of the Tolerability of Hedgehog Pathway Inhibitors in the Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review of Treatment Strategies. *Am J Clin Dermatol* 2024 Sep;25(5):779-794.
99. Pontén F, Berg C, Ahmadian A, Ren ZP, Nistér M, Lundeberg J, et al. Molecular pathology in basal cell cancer with p53 as a genetic marker. *Oncogene* 1997;15(9):1059-1067.
100. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol*. 2006 ve 127-147., 19:.
101. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol* 1997 ve 133:593-6.

102. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *Bmj* 2003 ve 327:794-8.
103. Maloney ME, Jones DB, Sexton FM. Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992 ve 27:74-8.
104. Weedon D. Chapter 31, Tumors of epidermis. *Weedon's Skin Pathology*. 2010 ve 682-691.
105. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Marmol VD, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014 ve 24:312-29.
106. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1999 ve 69-71., 41(1):.
107. Scotto J. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States in collaboration with Fred Hutchinson Cancer Research Center. In: Dept. of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institut.
108. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 ve 64., 8:836-.
109. Pogorzelska-Dyrbuś J, Salwowska N, Bergler-Czop B. Vascular pattern in dermoscopy of basal cell carcinoma in the H- and non-H-zone. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023 Apr ve 40(2):273-276.
110. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, Schmuth M, Nguyen VA. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021 Jul 21 ve 19(7):1021–41.
111. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin, report of two cases, *Cancer* 1951 ve 4:866–78.

112. National Comprehensive Cancer Network Basal C, Squamous Cell Skin C. Basal cell and squamous cell skin cancers. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004 ve 2:6-27.
113. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol* 2015 ve 90:377-83.
114. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2010 ve 126:1222-31.
115. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg*. 2009 ve 35:1349–54.
116. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg*. 2013 ve 39:719–725.
117. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004 ve 30:264-71.
118. Choudhary S, Tang J, Elsaie ML, Nouri K. Lasers in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2011 ve 37:409-25.
119. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small Molecule Inhibitors of the Hedgehog Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2017.
120. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015 ve 16:729-36.
121. Correia de Sa TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol*. 2015 ve 11:3023-38.

122. John A. Carucci DJL, Julia S. Pettersen. Basal Cell Carcinoma. In: Goldsmith L KS, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8 ed.: McGraw-Hill, 2012:1294-1303.
123. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma – Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2019 Feb 14 ve 17(2):214–30.
124. Dubas, L. E., & Ingraffea, A. Nonmelanoma Skin Cancer. Facial Plastic Surgery Clinics Of North America. (2013). 21(1), 43-53.
125. Garcovich, S.; Colloca, G.; Sollena, P.; Andrea, B.; Balducci, L.; Cho, W.C.; Bernabei, R.; Peris, K. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. Aging Dis. 2017, 8, 643–661.
126. Pandeya, N., Olsen, C.M. ve Whiteman, D.C. The incidence and multiplicity rates of keratinocyte cancers in Australia. Med. J. Aust. 2017, 207, 339–343.
127. McCall CO, Chen SC. Squamous cell carcinoma of the legs in African Americans. J Am Acad Dermatol 2002 ve 524–529., 47:.
128. Sheil AG, Disney AP, Mathew TG, Amiss N, Excell L. Malignancy following renal transplantation. Transplant Proc 1992 ve 1946–1947., 24:.
129. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses .1. Methods and descriptive results of the South Wales skin cancer study. Brit J Cancer. 1996;74(8):1302-1307.
130. Tsai KY, Tsao H. The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C. 2004;131C(1):82-92.
131. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012 ve 553-62., 66:.

132. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J*. 2012 ve 345.
133. Bagheri MM, Safai B: Cutaneous malignancies of keratinocytic origin. *Clin Dermatol*. 2001 ve 244-252., 19:.
134. Akay BN, Erdem C. Yassı hücreli karsinom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007 ve 20-37., 3:.
135. Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell- type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer causes & control : CCC*. 2001;12(10):909-916.
136. Paradisi A, Waterboer T, Sampogna F, Tabolli S, Simoni S, Pawlita M, Abeni D. Seropositivity for human papillomavirus and incidence of subsequent squamous cell and basal cell carcinomas of the skin in patients with a previous nonmelanoma skin cancer. *Brit J Dermatol*. 2011;165(4):782-791.
137. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47:1-17 ve 18-20., quiz.
138. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol*. 2006 ve 54(2):290-300.
139. Grossman D, Leffell DJ: Squamous cell carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. McGraw- Hill. 2008 ve 1028-1036.
140. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. The Effect of Having an Affected Parent or Sibling on Invasive and In Situ Skin Cancer Risk in Sweden. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009 ve 2142-47., 129:.

141. Loning T, Ikenberg H, Becker J, Gissmann L, Hoepfer I, zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol.* 1985 ve 84(5):417-20.
142. Broders AC. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. *N Y State J Med* 1932 ve 667., 32:.
143. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995 ve 1., 22:.
144. Silvis NG, Swanson PE, Manivel JC, Kaye VN, Wick MR. Spindle-cell and pleomorphic neoplasms of the skin. *Am J Dermatopathol* 1988 ve 9., 10:.
145. Swanson PE, Marrogi AJ, Williams DJ, Cherwitz DL, Wick MR. Tricholemmal carcinoma: clinicopathologic study of 10 cases. *J Cutan Pathol.* 1992 ve 19(2):100-109.
146. Nappi O, Wick MR, Pettinato G, Ghiselli RW, Swanson PE. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992 ve 16:429-38.
147. Swanson SA, Cooper PH, Mills SE, Wick MR. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin. *Mod Pathol.* 1988 ve 1(5):359-365.
148. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 1986 ve 122(10):1124-1126.
149. Weidner N, Foucar E. Adenosquamous carcinoma of the skin. An aggressive mucin-and gland-forming squamous carcinoma. *Arch Dermatol* 1985 ve 775., 121:.
150. López-Ríos F, Rodríguez-Peralto JL, Aguilar A, Hernández L, Gallego M. Proliferating trichilemmal cyst with focal invasion: report of a case and a review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2000 ve 22(2):183-187.
151. Breuninger H, Holzschuh J, Schaumburg Lever G, Schippert W, Horny HP. Desmoplastic squamous epithelial carcinoma of the skin and lower lip.

A morphologic entity with great risk of metastasis and recurrence. *Hautarzt* 1998 ve (2):104–108, 49.

152. Graham JH, Helwig EB. Premalignant cutaneous and mucocutaneous diseases. In: JH Graham, WC Johnson, EB Helwig, eds. *Dermal pathology*. Hagerstown (MD): Harper & Row, 1972 ve 561.
153. Westers-Attema A, Joosten VM, Roozeboom MH, Nelemans PJ, Lohman BG, Botterweck AA, et al. Correlation between histological findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):181-185.
154. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-720.
155. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012 ve 106(7):811-815.
156. Bovill ES, Banwell PE. Re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: histological findings influence prognosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 ve 65(10):1390-1395.
157. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015 ve 51(14):1989-2007.
158. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992 ve 241–248., 27:.
159. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013 ve 133:1188-96.

160. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non- metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *Bmj* 2013 ve 347:f6153.
161. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 ve 4:462-9.
162. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005 ve 2.
163. Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol.* 2009 ve 129(12):2766-2771.
164. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss Med Wkly.* 2009 ve 139(29-30):407-415.
165. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2003 ve 49(4):644-650.
166. Jarrett SG, D’Orazio JA. Hormonal regulation of the repair of UV photoproducts in melanocytes by the melanocortin signaling axis. *Photochem Photobiol [Internet].* 2017 ve 93(1):245–58.
167. Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A. Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Markovic SN.
168. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. (2012). "Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline." *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2912-2918.

169. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2019 ve 20(11):1366–79.
170. SEER. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. 2019.
171. American Cancer Society, American Cancer Society facts and figures. American Cancer Society, Atlanta, 1998.
172. Mahendraraj K, Sidhu K, Lau CS, McRoy GJ, Chamberlain RS, Smith FO. Malignant Melanoma in African-Americans: A Population-Based Clinical Outcomes Study Involving 1106 African-American Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER).
173. Sneyd, M.J. and B. Cox, A comparison of trends in melanoma mortality in New Zealand and Australia: the two countries with the highest melanoma incidence and mortality in the world. *BMC cancer*, 2013. 13(1): p. 372.
174. R. o. T. M. o. Health, "Türkiye Melanom Yol Haritası," 2012.
175. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36 (12): p. 794-9.
176. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo*. 2014 ve 28(6):1005-11.
177. Niendorf KB, Tsao H. Cutaneous melanoma: Family screening and genetic testing. *Dermatol Ther* 2006 ve 1-8., 19(1):.
178. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clin Proc*, 2007 ve 364-380., 82(3):.
179. Burns DA, Breathnach SM, Cox NH. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7nd Ed, New York: Blackwell publisher, 2006.

180. Swope VB, Abdel-Malek ZA. Significance of the Melanocortin 1 and Endothelin B Receptors in Melanocyte Homeostasis and Prevention of Sun Induced Genotoxicity. *Frontiers in Genetics*. 2016 ve 7(146).
181. Hacker E, Hayward NK. Germline MC1R variants and BRAF mutant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2008 ve 128(10):2354-6.
182. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol* [Internet]. 1994 ve 130(8):1018–21.
183. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2005 ve 41(14).
184. Paek SC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC Jr, Johnson TM. Cutaneous Melanoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2008: 1134-57.
185. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science* [Internet]. 2015 ve 347(6224):842–7.
186. Mitra D, Luo X, Morgan A, Wang J, Hoang MP, Lo J, et al. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature* [Internet]. 2012 ve 491(7424):449–53.
187. Solak M, Çelik İ. *Epidemiyoloji ve Etiyoloji*. Türkiye Klin Tıbbi Onkol Özel Derg. *Turkiye Klinikleri*, 2014 ve 7(2):1–4.
188. Tseng JF, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Malt RA, Haluska FG, et al. Surgical management of cutaneous melanomas of hands and feet. *Ann Surg* 1997 ve 225:544.

189. Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, Barnhill RL, Holubkov R, Kirkwood JM. A relation between childhood sunexposure and dysplastic nevus syndrome among patients with nonfamilial melanoma. *Epidemiology* 1991;2(3):210-214.
190. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *British journal of cancer*. 1996 ve 73(12):1605-11.
191. Kong Y, Kumar SM, Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 ve 134(12):1740-9.
192. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 ve 417(6892):949-54.
193. Kong Y, Kumar SM, Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 ve 134(12):1740-9.
194. Rausch MP, Hastings KT. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma: from basic science to clinical application. Exon Publications. 2017:121-42.
195. Mirmohammadsadegh A, Marini A, Nambiar S, Hassan M, Tannapfel A, Ruzicka T, et al. Epigenetic Silencing of the PTEN Gene in Melanoma. *Cancer Res [Internet]*. 2006 ve 66(13):6546-52.
196. Ozdemir F. Malign Melanom. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Özel Derg*. Türkiye, 2013 ve 6(3):24-43.
197. De Vita VT Hellman S, Rosenberg SA. Cutaneous Melanoma. *Cancer*. LippincottWilliams and Wilkins. 2001.
198. Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Bologna JL, Lorzio JL, Schaffer JV eds. *Dermatology*. 3 ed. China: Elsevier Saunders ve 914., 2012. p.1885-.

199. Penaule AM, olmo JD,Boan JF, Idoate MA. Incidental findings in negative sentinel lymph nodes of patients with malignant melanoma:Report of three cases.Am J Dermatopathol 2007 ve 29:104-105.
200. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, et al. The "ugly duck- ling" sign: agreement between observers. Arch Dermatol 2008 ve 58-64., 144(1):.
201. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. Mayo Clin Proc, 2007 ve 364-380., 82(3):.
202. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation.
203. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. Am J Surg. 2011 Dec ve 202(6):659–65.
204. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019 Jan 1 ve 80(1):208–50.
205. León P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH. The Prognostic Implications of Microscopic Satellites in Patients With Clinical Stage I Melanoma. Arch Surg. 1991 Dec 1 ve 126(12):1461–8.
206. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, et al. Tumor- infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2012 Jul 20 ve 30(21):2.
207. Xu X, Chen L, Guerry DP, Dawson PR, Hwang WT, VanBelle P, et al. Lymphatic Invasion is Independently Prognostic of Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. Clin Cancer Res. 2012 Jan 1 ve 18(1):229.

208. O'Connor EA, Dzwierzynski W. Longitudinal melonychia: clinical evaluation and biopsy technique. *The Journal of hand surgery*. 2011 ve 4., 36(11):1852-.
209. www.nccn.org/patients, Cutaneous M: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients 2024® available at.
210. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: Thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000 ve 19:21–34.
211. Sevinç A. Metastatik Malign Melanomda İmmünoterapi Seçenekleri. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top*. 2014, ve 7(2):66–70.
212. Ballo MT, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003 Apr 1 ve 83(2):323–42.
213. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-6206.
214. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji Kitabı*. (Çev: Yeğen B, Alican İ H, Solakoğlu Z), s.305-432. 13. Basım. Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2017.
215. Cosens DJ, Manning A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant. *Nature* 1969 ve 285–287., 224:.
216. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* ve(2003) 517-524., 426:.
217. Mobasher A, Barrett-Jolley R. Transient receptor potential channels: Emerging roles in health and disease. *Vet J* 2011 ve 145-146., 187:.
218. Voets T, Nilius B. Modulation of TRPs by PIPs. *J Physiol* 2007 ve 939-944., 582:.
219. Nazıroğlu M. TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: where are we now? *Neurochem Res* 2011 ve 355-366., 36:.

220. Samanta A, Hughes TET, Moiseenkova-Bell VY. “Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Subcell Biochem.* 2018;87:141-165.
221. Yang F, Sivils A, Cegielski V, Singh S, Chu X-P. Transient Receptor Potential (TRP) Channels in Pain, Neuropsychiatric Disorders, and Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023 ve 24(5):4714.
222. Watanabe H, Murakami M, Ohba T, Takahashi Y, Ito H. TRP Channel and cardiovascular disease. *Pharmacol Therap* 2008 ve 118:337-351.
223. Saygın M, Nazıroğlu M. Kalpteki moleküler Ca²⁺ sinyali üzerinde TRPM katyon kanallarının rolleri. *J Exp Clin Med.* 2012 ve 29(2):83-90.
224. Chen X, Souch G, Demaree IS, White FA, Obukhov AG. Transient Receptor Potential Canonical (TRPC) Channels: Then and Now. *Cells.* 2020 ve 9(9):.
225. Abramowitz J, Birnbaumer L. Physiology and pathophysiology of canonical transient receptor potential channels. *FASEB J.* 2009 ve 297–328., 23(2):.
226. Farfariello V, Gordienko DV, Mesilmany L, Touil Y, Germain E, Fliniaux I, et al. TRPC3 shapes the ER-mitochondria Ca²⁺ transfer characterizing tumour-promoting senescence. *Nat Commun.* 2022 ve 13(1):956.
227. Rychkov G, Barritt GJ. TRPC1 Ca²⁺-Permeable Channels in Animal Cells. In: *Handbook of experimental pharmacology.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2007: 23–52.
228. Ong HL, de Souza LB, Ambudkar IS. Role of TRPC Channels in Store-Operated Calcium Entry. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2016: 87–109.
229. Mori Y, Wakamori M, Miyakawa T, Hermosura M, Hara Y, Nishida M, et al. Transient receptor potential 1 regulates capacitative Ca²⁺ entry and Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum in B lymphocytes. *J Exp Med.* 2002 ve 673–681., 195(6):.

230. Ohba T, Watanabe H, Murakami M, Takahashi Y, Iino K, Kuromitsu S, et al. Upregulation of TRPC1 in the development of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2007 ve 498–507., 42(3):.
231. Louis M, Zanou N, Van Schoor M, Gailly P. TRPC1 regulates skeletal myoblast migration and differentiation. *J Cell Sci.* 2008 ve 3951–3959., 121(23):.
232. Selvaraj S, Sun Y, Singh B. TRPC Channels and their Implications for Neurological Diseases. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 2010 ve 94–104., 9(1):.
233. Beck B, Lehen'kyi V, Roudbaraki M, Flourakis M, Charveron M, Bordat P, et al. TRPC channels determine human keratinocyte differentiation: new insight into basal cell carcinoma. *Cell Calcium.* 2008 ve 43(5):492-505.
234. Simon F, Varela D, Cabello-Verrugio C. Oxidative stress-modulated TRPM ion channels in cell dysfunction and pathological conditions in humans. *Cell Signal* 2013 ve 1614-1624., 25:.
235. Huang Y, Fliegert R, Guse AH, Lü W, Du J. A structural overview of the ion channels of the TRPM family. *Cell Calcium* 2020 ve 102111., 85:.
236. Jimenez I, Prado Y, Marchant F, Otero C, Eltit F, Cabello-Verrugio C, et al. TRPM Channels in Human Diseases. *Cells* 2020 ve 9:2604.
237. Fliegert R, Gasser A, Guse A. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. *Biochem Soc Trans.* 2007 ve 35(1):109-114.
238. Kolisek M, Beck A, Fleig A, Penner R. Cyclic ADP-ribose and hydrogen peroxide synergize with ADP-ribose in the activation of TRPM2 channels. *Molecular cell.* 2005 ve 18(1):61-69.
239. Perraud AL, Fleig A, Dunn CA, Bagley LA, Launay P, Schmitz C, et al. ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature.* 2001 ve 411(6837):595-599.
240. Chaffer, Christine L, and Robert A Weinberg. “How does multistep tumorigenesis really proceed?.” *Cancer discovery* vol. 5,1 (2015): 22-4.

241. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ca²⁺ homeostasis in apoptotic resistance of prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 ve 322(4):1326-1335.
242. Yang, Dongki, and Jaehong Kim. "Emerging role of transient receptor potential (TRP) channels in cancer progression." *BMB reports* vol. 53,3 (2020): 125-132.
243. Hennings, H., Kruszewski, F. H., Yuspa, S. H., & Tucker, R. W. "Intracellular calcium alterations in response to increased external calcium in normal and neoplastic keratinocytes." *Carcinogenesis* 10.4 (1989): 777-780.
244. Wagner R.Y, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L, et al. "Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo." *The Journal of investigative dermatology* vol. 135,7 (2015): 1810-1819.
245. J. Lade-Keller, R. Riber-Hansen, P. Guldberg, H. Schmidt, S.J. Hamilton-Dutoit, T. Steiniche "E- to N-cadherin switch in melanoma is associated with decreased expression of phosphatase and tensin homolog and cancer progression." *The British journal of dermatology* vol. 169,3 (2013): 618-28.
246. Chung H, Jung H, Jho EH, Mulhaupt HAB, Couchman JR, Oh ES. Keratinocytes negatively regulate the N-cadherin levels of melanoma cells via contact-mediated calcium regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 ve 503(2):615-620.
247. Zhang Y, Lun X, Guo W. Expression of TRPC1 and SBEM protein in breast cancer tissue and its relationship with clinicopathological features and prognosis of patients. *Oncol Lett*. 2020 ve 20(6):392.
248. Cui C, Merritt R, Fu L, Pan Z. Targeting calcium signaling in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2017 ve 7(1):3-17.
249. Malko P, Jiang LH. TRPM2 channel-mediated cell death: An important mechanism linking oxidative stress-inducing pathological factors to associated pathological conditions. *Redox Biol* 2020 ve 101755., 37:.

250. Ru X, Yao X. TRPM2: a multifunctional ion channel for oxidative stress sensing. *Sheng Li Xue Bao* 2014 ve 7-15., 66:.
251. Sun L, Zhang Z, Zhao H, Qiu M, Wen Y, Yao X, Tang WH. Identification of TRPM2 as a Marker Associated With Prognosis and Immune Infiltration in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Front Mol Biosci* 2022 ve 774905., 8:.
252. Lin R, Bao X, Wang H, Zhu S, Liu Z, Chen Q, et al. TRPM2 promotes pancreatic cancer by PKC/MAPK pathway. *Cell Death Dis* 2021 ve 585., 12:.
253. Zhao LY, Xu WL, Xu ZQ, Qi C, Li Y, Cheng J, et al. The overexpressed functional transient receptor potential channel TRPM2 in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2016 ve 38471., 6:.
254. Ferrera L, Barbieri R, Picco C, Zuccolini P, Remigante A, Bertelli S, et al. TRPM2 Oxidation Activates Two Distinct Potassium Channels in Melanoma Cells through Intracellular Calcium Increase. *Int J Mol Sci.* 2021 ve 22(16):8359.
255. Orfanelli U, Wenke AK, Doglioni C, Russo V, Bosserhoff AK, Lavorgna G. Identification of novel sense and antisense transcription at the TRPM2 locus in cancer. *Cell Res.* 2008 ve 18(11):1128-1140.