

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MELANOSİTİK LEZYONLARIN DERMATOSKOPIK
DEĞERLENDİRMESİNDE
ABCD KURALI, YEDİ NOKTA KONTROL
LİSTESİ, ÜÇ NOKTA KONTROL LİSTESİ VE
CASH ALGORİTMASININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ezgi ÜNLÜ

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Cengizhan ERDEM**

**ANKARA
2010**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MELANOSİTİK LEZYONLARIN DERMATOSKOPIK
DEĞERLENDİRMESİNDE
ABCD KURALI, YEDİ NOKTA KONTROL
LİSTESİ, ÜÇ NOKTA KONTROL LİSTESİ VE
CASH ALGORİTMASININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ezgi ÜNLÜ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cengizhan ERDEM

ANKARA

2010

KABUL ve ONAY

ÖNSÖZ

Dermatoskopi özellikle pigmente deri lezyonlarının incelenmesinde kullanılan, kolay uygulanabilen ve hızlı sonuç veren, invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Melanositik lezyonların tanısında en kesin yöntem dermatopatolojik değerlendirme olmakla birlikte, invaziv bir inceleme olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Dermatoskopi ile nonmelanositik lezyonların, melanositik nevusların ve melanomanın ayrımı yapılabilmekte ve gereksiz cerrahi uygulamalar engellenebilmektedir.

Bu tez çalışmasında melanositik lezyonların değerlendirilmesinde 4 ayrı dermatoskopik skorlama sisteminin sonuçlarının, dermatopatolojik bulgularla uygunluğu değerlendirilmiştir.

Gerek uzmanlık eğitimim gerekse tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Cengizhan Erdem'e; asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aynur Akyol olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerinden yararlandığım Uz. Dr. Bengü Nisa Akay'a; beraber çalıştığım, güzel dostluklarını her zaman anımsayacağım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline; yaşamın her alanında desteklerini esirgemeyen annem, babam ve eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi ÜNLÜ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Kabul ve Onay	i
Önsöz.....	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vi
Tablolar Dizini	vii
Grafikler Dizini.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Dermatoloji.....	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Teknik.....	3
2.1.3. Kullanım Alanları.....	5
2.1.4. Melanositik Lezyonlarda İzlenen Dermatolojik Bulgular	5
2.1.5. Akral ve Yüz Yerleşimli Melanositik Lezyonlarda Dermatolojik Bulgular	12
2.1.6. Dermatolojik Tanı Algoritmaları	13
2.2. Melanositik Nevuslar	17
2.2.1. Patogenez	18
2.2.2. Epidemiyoloji ve Etiyolojik Faktörler	20
2.2.3. Küçük, Büyük ve Dev Doğumsal Melanositik Nevuslar	21
2.2.4. Mavi Nevus.....	22
2.2.5. Jonksiyonel Melanositik Nevus	23
2.2.6. Bileşik Melanositik Nevus.....	23
2.2.7. Dermal Melanositik Nevus	24
2.2.8. Clark Nevus	24
2.2.9. Spitz / Reed Nevus	26
2.3. Melanoma	27
2.3.1. Moleküler Patogenez.....	27
2.3.2. Epidemiyoloji.....	28

2.3.3. Risk Faktörleri.....	28
2.3.4. Klinik Tipleri	29
2.3.5. Dermatoskopik Bulgular.....	30
2.3.6. Dermatopatoloji	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Demografik Özellikler.....	32
3.2. Dermatoskopik Değerlendirme.....	32
3.3. Dermatopatolojik Değerlendirme	33
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR.....	69
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR.....	73

KISALTMALAR DİZİNİ

BHK	Bazal hücreli karsinoma
CDKN2A	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
SHK	Skuamöz hücreli karsinoma
TCS	Total CASH skoru
TDS	Total dermatoskopi skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Benin melanositik lezyonda izlenen tipik pigment ağ yapısı.....	6
Şekil 2.2. Clark nevusta izlenen atipik pigment ağ yapısı.....	6
Şekil 2.3. Benin melanositik lezyonda izlenen düzenli globüller.....	7
Şekil 2.4. Clark nevusta izlenen düzensiz noktalar.....	8
Şekil 2.5. Melanomada izlenen düzensiz ışımsal uzantılar.....	9
Şekil 2.6. Melanomada izlenen difüz düzensiz pigmentasyon.....	9
Şekil 2.7. Beyaz skar benzeri depigmentasyon.....	10
Şekil 2.8. Melanomada izlenen mavi-beyaz peçe.....	11
Şekil 3.1. Mole Max II.....	32
Şekil 3.2. DermLite Hybrid M.....	32

TABLÖLER DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. ABCD kuralı.....	14
Tablo 2.2. Yedi nokta kontrol listesi.....	15
Tablo 2.3. Üç nokta kontrol listesi.....	16
Tablo 2.4. CASH algoritması.....	17
Tablo 4.1. Hastalarda yaş dağılımı.....	35
Tablo 4.2. Hastalarda cinsiyet dağılımı.....	35
Tablo 4.3. Skoring sistemlerinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları...	62

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik No</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 4.1. Benin melanositik nevuslar ve melanomada yaş dağılımı.....	36
Grafik 4.2. Benin melanositik nevuslar ve melanomada cinsiyetler arası dağılım.....	36
Grafik 4.3. Lezyonların lokalizasyonlara göre dağılımı.....	37
Grafik 4.4. Melanositik lezyonlarda asimetri varlığı.....	38
Grafik 4.5. Benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında asimetri varlığının karşılaştırılması.....	38
Grafik 4.6. Melanositik lezyonlarda renk sayısının ortanca değerleri.....	39
Grafik 4.7. Melanositik lezyonlarda nokta varlığı.....	40
Grafik 4.8. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların nokta varlığı açısından karşılaştırılması.....	40
Grafik 4.9. Açık kahverengi noktaların varlığı.....	41
Grafik 4.10. Koyu kahverengi noktaların varlığı.....	42
Grafik 4.11. Siyah noktaların varlığı.....	43
Grafik 4.12. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların siyah nokta varlığı açısından karşılaştırılması.....	43
Grafik 4.13. Gri noktaların varlığı.....	44
Grafik 4.14. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların gri nokta varlığı açısından karşılaştırılması.....	44
Grafik 4.15. Globüllerin varlığı.....	45
Grafik 4.16. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların globül varlığı açısından karşılaştırılması.....	45
Grafik 4.17. Açık kahverengi globüllerin varlığı.....	46
Grafik 4.18. Koyu kahverengi globüllerin varlığı.....	47
Grafik 4.19. Siyah globülleri varlığı.....	48
Grafik 4.20. Pigment ağının varlığı.....	49
Grafik 4.21. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların pigment ağ yapısı açısından karşılaştırılması.....	49
Grafik 4.22. Işımsal uzantıların varlığı.....	50

Grafik 4.23. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların ışınsal uzantıların varlığı açısından karşılaştırılması.....	50
Grafik 4.24. Psödopod varlığı.....	51
Grafik 4.25. Mavi beyaz peçe varlığı.....	52
Grafik 4.26. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların mavi beyaz peçe varlığı açısından karşılaştırılması.....	52
Grafik 4.27. Vasküler yapıların varlığı.....	53
Grafik 4.28. Lineer irregüler damarların varlığı.....	54
Grafik 4.29. Noktasal damarların varlığı.....	54
Grafik 4.30. Virgül benzeri damarların varlığı.....	55
Grafik 4.31. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların virgül benzeri damarların varlığı açısından karşılaştırılması.....	55
Grafik 4.32. Polimorfik damarların varlığı.....	56
Grafik 4.33. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların polimorfik damarların varlığı açısından karşılaştırılması.....	56
Grafik 4.34. Lekelerin varlığı.....	57
Grafik 4.35. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların leke varlığı açısından karşılaştırılması.....	58
Grafik 4.36. Regresyon yapılarının varlığı.....	58
Grafik 4.37. ABCD kuralı ile lezyonların değerlendirilmesi.....	59
Grafik 4.38. Yedi nokta kontrol listesi ile lezyonların değerlendirilmesi.....	60
Grafik 4.39. Üç nokta kontrol listesi ile lezyonların değerlendirilmesi.....	61
Grafik 4.40. CASH algoritması ile lezyonların değerlendirilmesi.....	62

1. GİRİŞ

Dermatoskopi (epiluminesans mikroskopi, dermoskopi, deri yüzey mikroskopisi), melanositik ve nonmelanositik deri lezyonlarının tanısında çıplak gözle görülemeyen morfolojik özelliklerin görülebilmelerini sağlayan, basit, noninvaziv bir tanı yöntemidir^{1,2}. Bu yöntem melanositik lezyonları non-melanositik lezyonlardan, benin lezyonları malin lezyonlardan ayırt etmekte yardımcıdır. Melanositik lezyonların malin ya da benin olduğuna karar verilmesini kolaylaştırmak amacıyla çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında patern analizi, Menzies yöntemi, ABCD kuralı, 7 nokta kontrol listesi, 3 nokta kontrol listesi ve CASH algoritması bulunmaktadır³.

Günümüze kadar melanositik lezyonların dermatoskopik değerlendirmesinde CASH algoritmasının kullanımı ile ilişkili çok az sayıda çalışma vardır. Bu araştırmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 114 hastanın toplam 150 melanositik lezyonuna ait dermatoskopik ve dermatopatolojik kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Dermatoskopik görüntüler üzerinden her bir lezyon ABCD kuralı, yedi nokta kontrol listesi, üç nokta kontrol listesi ve CASH algoritması kullanılarak değerlendirilmiştir. Dermatopatolojik sonuçlara dayanılarak, benin ve malin lezyonların ayırıcı tanısında 4 ayrı dermatoskopik yöntemin başarısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dermatoskopi

Dermatoskopi optik büyütme sayesinde çıplak gözle görülmeyen morfolojik özelliklerin görüntülenmesine olanak sağlayan, özellikle pigmentli deri lezyonlarının tanınması ve ayırımında kullanılan, derinin noninvaziv inceleme yöntemidir¹. Greko-Latin bir kelime olan ‘Dermatoskopi (Dermatoscopia)’ deri bakışı anlamına gelen ‘Dermato’ ve ‘Scopia’ sözcüklerinin bileşiminden oluşmaktadır⁴.

‘Dermatoskopi’, ‘epiluminesans mikroskopi’, ‘yüzey mikroskopisi’, yağlı diyaskopik mikroskopi’ gibi çeşitli şekillerde adlandırılan bu yöntemin, 2001’de Roma’da düzenlenen 1. Uluslararası Dermoskopi Kongresinde alınan kararlar doğrultusunda ‘dermoskopi’ olarak adlandırılması kararlaştırılmıştır⁵. Ancak medikal sözlüklerde ‘dermat’ ve ‘dermato’ kökleri Yunanca ‘derma’:‘deri’, ‘dermatos’:‘deriye ilişkin’ anlamında yer alırken, ‘dermo’ şeklinde bir kök bulunmamaktadır. O nedenle 2006’da Ackerman ‘dermoloji’ değil ‘dermatoloji’, ‘dermopatoloji’ değil ‘dermatopatoloji’ şeklindeki doğru adlandırmalara koşut olarak ‘dermoskopi’ yerine ‘dermatoskopi’ sözcüğünün kullanımının daha uygun olduğunu belirtmiştir⁶.

Epidermisteki renk ve yapıları belirginleştiren, dermoepidermal bileşkeyi ve papiller dermisi görünür hale getiren bu teknik, klinik görüntü ve dermatopatoloji arasında bağlantı kurar⁷.

2.1.1. Tarihçe

Dermatoskopi yöntemi ilk kez 1663 yılında tırnak kıvrımındaki damarların incelenmesi amacıyla bir mikroskop kullanılarak J.C. Kolhaus tarafından uygulanmıştır⁸. 1879’da C. Hueter aynı yöntemi alt dudaktaki küçük damarların ayrıntılı incelenmesinde kullanmıştır. İmmersiyon yağının mikroskopik incelemelerde kullanımı 1878 yılında Von Abbe tarafından gerçekleştirilmiştir⁹ ve

1893'te P. Unna, lupus vulgaris lezyonunun üzerine yağ koyarak saydamlık sağlamış ve 'diyaskopi' terimini kullanmıştır^{9,10}.

1916'da C. Zeiss tarafından ilk binoküler dermatoskop üretilmiş ve 'dermatoskopi' terimi ilk kez 1920 yılında J. Saphier tarafından kullanılmaya başlanmıştır^{7,11}. 1951'de L. Goldman tarafından nevus ve melanomalar farklı monooküler epilüminesans aygıtlar kullanılarak analiz edilmeye çalışılmıştır. 1958'de ilk taşınabilir dermatoskopi üreten L. Goldman, dermatoskopiye pigmente deri lezyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanan ilk dermatologdur^{12,13}. 1971'de R. MacKie kuşkulu melanositik lezyonların preoperatif dönemde dermatoskopi ile ayrıntılı olarak değerlendirilebileceğini belirtmiştir¹⁴. 1981'de P. Fritsch ve R. Pechlaner pigment ağ yapısına bakarak malin ve benin lezyonları ayırt etmeye çalışmışlardır¹⁵. 1987 yılında H. Pehamberger ve arkadaşları pigmente lezyonların değerlendirilmesinde patern analizi yöntemini ortaya koymuşlardır¹⁶. 1989'da ise P. Soyer ve arkadaşları dermatoskopik ve dermatopatolojik bulguların birbiriyle ilişkisini araştırmışlardır¹⁷. 1990'da ise J. Kreusch ve G. Rassner tarafından ilk dermatoskopi atlası yayınlanmıştır¹⁸.

1994'de W. Stolz ve arkadaşları pigmente lezyonların dermatoskopik değerlendirilmesinde yeni ve pratik bir yöntem olan ABCD kuralını¹⁹, 1996'da Menzies ve arkadaşları Menzies skorlama yöntemini²⁰, 1998'de Argenziano ve arkadaşları 7 nokta kontrol listesini²¹ tanımlamışlardır. 2001'de internet üzerinden yapılan dermatoskopik uzlaşma toplantısında 3 nokta kontrol listesinin özellikleri ortaya konmuştur^{5,22}. 2007'de Henning ve arkadaşları tarafından CASH algoritması geliştirilmiştir²³.

2.1.2. Teknik

Stratum korneumun havadan farklı kırılma indeksi ve optik yoğunluğu nedeniyle ışık ya yansıtılır ya da emilir²⁴. Altta yatan yapıların görüntülenmesi oldukça güçtür.

Dermatoskopi tekniği deri yüzeyinin ışığın kırılma, sapma ve yansımaları önleyecek şekilde düzleştirilmesinden sonra yeterli aydınlatma altında lezyonların büyütülerek incelenmesini ve gerekirse kaydedilmesini içermektedir⁴. İncelenecek

lezyonun üzerine immersiyon yağı damlatılarak stratum korneum saydamlaştırılır ve ışığın kırılması, yansıması engellenir. Dermatoskop üzerine yerleştirilen halojen ışık kaynağı ile aydınlatılan lezyon, aygıtın cam kısmı deri yüzeyine bası uygulanıp düzleştirildikten sonra incelenir. En uygun büyütmenin x6-x40 büyütme olduğu bildirilmiştir¹⁶.

Deri yüzeyinin mikroskopik incelemesi amacıyla çok sayıda unioküler ve binoküler mikroskop geliştirilmiştir. Unioküler olanların kolay uygulanabilir, ucuz ve kolay taşınabilir olmaları önemli avantajlarıdır. Ancak bu mikroskoplar en fazla x10 büyütme yapabilmeleri ve lezyonun incelenebilmesi için hastaya çok yaklaşılmasını gerektirmeleri gibi dezavantajlara sahiptirler. Cunliffe ve arkadaşları, Leitz unioküler mikroskopu üzerine fotoğraf makinesi ve aydınlatma amacıyla floresan lamba ekleyerek araştırmalar yapmışlardır²⁵. İlerleyen yıllarda unioküler bir dermatoskop olan 'Heine Delta 10'(Heine Optotechnik, Herrsching, West Germany) üretilmiştir. Akromatik lense sahip, x10 büyütme sağlayan, aydınlatma amacıyla halojen lamba kullanan, pil ile çalışan bir dermatoskoptur²⁶.

Binoküler mikroskoplar; x6-x40 büyütme yapabilen, teleskopik yerleşimli çok sayıda mercek içererek hastaya 25-40cm uzaklıktan uygulanabilen ve teleobjektifi ile her iki göze de eş görüntü vererek üç boyutlu görüntü sağlayabilen aygıtlardır²⁶.

Günümüze kadar binoküler Wild M 650 dermatoskopu (Wild Heerbrugg AG, Heerbrugg, Switzerland), binoküler Zeiss dermatoskopu, unioküler Heine Delta 10 dermatoskopu (Heine Optotechnik, Herrsching, West Germany), Heine Dermaphot Camera (Heine, D-82211-Herrsching, Germany) gibi çeşitli dermatoskoplar deri yüzey mikroskopisi amacıyla kullanılmıştır²⁷.

İlk olarak Stolz ve arkadaşları tarafından kullanılan bilgisayar destekli dermatoskopi; görüntüleri saklayabilmesi, gerektiğinde lezyondaki değişimin izlenebilmesine olanak sağlaması gibi avantajlara sahiptir. Ancak pahalı olması ve her lokalizasyonda rahat uygulanamaması dezavantajlarıdır²⁸.

1999'da üretilen DermLite® (3 Gen, LLC) adlı dermatoskop, lityum-ion pil ile çalışmakta; x10 büyütme sağlayan bir lens, LED ışık yayan diyot aydınlatma ve parlamayı engelleyen polarize filtre içermektedir. Polarize filtre yağ kullanımı ve deriyle temas gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. Lezyon üzerine temasla bası uygulanmaması nedeniyle vasküler patern net değerlendirilebilmektedir. Diyot

aydınlatma sistemi beyaz ve net görüntü elde edilmesini sağlamakta, fotoğraf makinesi adapte edilerek lezyonlar görüntülenebilmektedir.

Son yıllarda kullanıma giren diğer dermatoskoplar arasında Dermagenius® ‘basic’, ‘lite’, ‘ultra’ sayılabilir. Dermogenius basic x10 büyütme sağlayan lens ve diyot aydınlatmadan oluşur. Bu dermatoskopa fotoğraf makinesi eklenmiş ve dermogenius lite olarak adlandırılmıştır. Dermogenius ultra ise 3 CDD dijital dermatoskopik kamera içermektedir.

2.1.3. Kullanım Alanları

Dermatoskopi özellikle melanositik lezyonların tanı ve takibinde kullanılan bir teknik olmakla birlikte son yıllarda kullanım alanı genişlemiştir. Seboreik keratoz, aktinik keratoz, dermatofibroma, bazal hücreli karsinoma (BHK) gibi nonmelanositik lezyonların^{3,29}; hemanjioma, anjiokeratoma, piyojenik granüloma, subungual hemoraji gibi vasküler patolojilerin³⁰; psoriasis, liken planus, vitiligo, pigmente purpurik dermatoz, parakeratozis Mibelli, Darier hastalığı gibi inflamatuvar deri hastalıkları ve saç hastalıklarının³¹; mukoza ve tırnaktaki pigmentasyon değişikliklerinin^{32,33}; skabies varlığının tanısında dermatoskopiden yararlanılabilmektedir³⁴.

2.1.4. Melanositik Lezyonlarda İzlenen Dermatoskopik Bulgular

Pigment ağ yapısı: Lezyonun melanositik olduğunu gösteren önemli dermatoskopik bulgulardandır³⁵. Ağ yapısı pigmente çizgiler ve hipopigmente boşluklardan oluşan bal peteği görünümündedir³⁶. Ağ yapısı rete uzantılarında yoğun melanin birikimine bağlı olarak oluşur³⁷. Çizgiler melaninin dermoepidermal bileşkedeki varlığını, boşluklar ise dermal papillaların uçlarını ve epidermal suprapapiller alanı işaret eder³⁶.

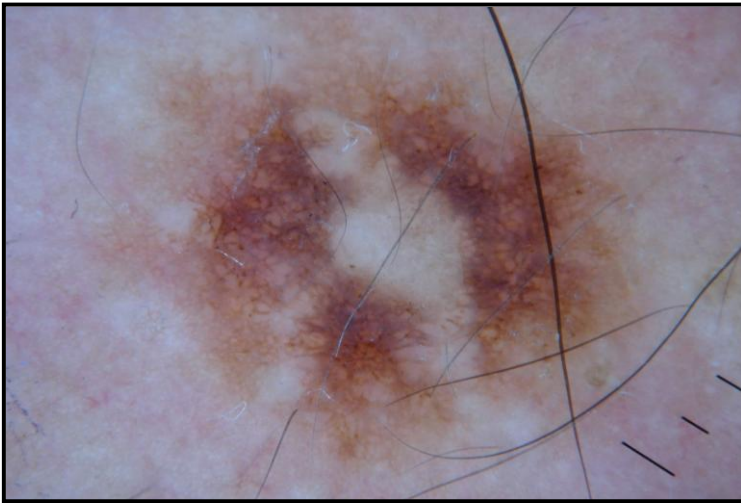
Benin melanositik nevuslarda ağ yapısı açık-koyu kahverengi, düzenli ve uniformdur. Ağ gözleri küçük ve eşit aralıktadır. Lezyon periferinde pigment ağı giderek incilir. Buna tipik pigment ağı denir (Şekil 2.1)³⁵. Dermatopatolojik olarak

bazal katmanda melanosit sayısında artış, retelerde uzama ve rete uzantılarının uç kısmındaki melanosit yuvalarının varlığı bu görüntüyü oluşturur³⁷.

Melanomada ve Clark nevuslarda görülen atipik pigment ağı ise; siyah, kahverengi, gri renklerde kalın ağ çizgileri ve düzensiz, geniş ve değişik büyüklüklerde ağ gözleri ile karakterlidir (Şekil 2.2)³⁵. Melanomalarda pigment ağı lezyon periferinde ani sonlanma gösterir. Dermatopatolojik olarak dermoepidermal bileşkede yuvalar şeklinde yerleşmiş atipik mellanositler ve kalınlaşmış rete uzantıları atipik ağ yapısına yol açar.



Şekil 2.1. Benin melanositik lezyonda izlenen tipik pigment ağ yapısı.



Şekil 2.2. Clark nevusta izlenen atipik pigment ağ yapısı.

Nokta ve Globüller: Noktalar 0,1mm'den küçük çaplı, kahverengi, siyah ya da gri renklerde yuvarlak yapılardır^{1,35,36}. Globüller ise çapları 0,1 mm'den daha büyük, kahverengi, siyah renklerde yuvarlak veya oval yapılardır.

Dermatopatolojik olarak nokta ve globüller stratum korneumda, epidermiste, dermoepidermal bileşkede ya da papiller dermiste pigmente melanositler, melanofajlar hatta melanin birikimi ile karakterlidir^{35,36}. Stratum korneumdaki pigmente yapılar siyahken, dermoepidermal bileşkede kahverengi, papiller dermiste ise gri-mavi görünürler³⁷.

Benin melanositik lezyonlarda nokta ve globüller, lezyonun tümüne dağılmış, ancak özellikle de merkezde yerleşen, aynı büyüklüklerde ve düzenlidirler (Şekil 2.3). Melanomalarda ve Clark nevuslarda düzensiz nokta ve globüller lezyon periferinde yerleşirler. Büyüklük ve şekilleri farklıdır. Düzensiz dağılım gösterirler (Şekil 2.4)⁵.



Şekil 2.3. Benin melanositik lezyonda izlenen düzenli globüller.

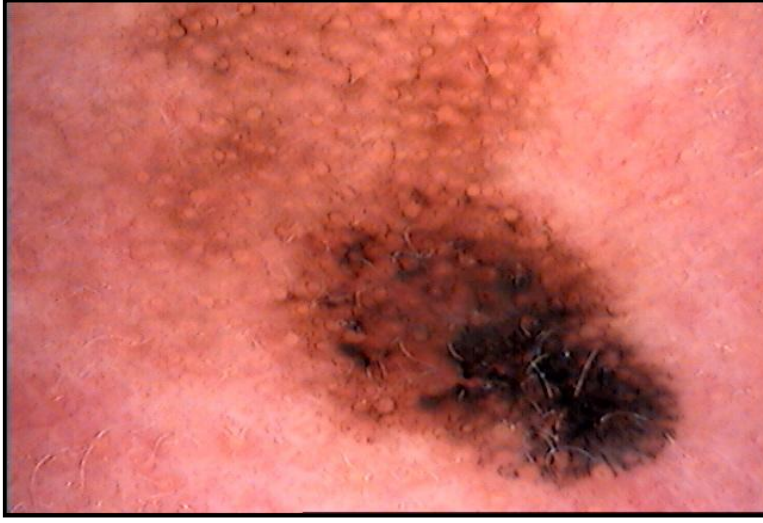


Şekil 2.4. Clark nevusta izlenen düzensiz noktalar.

Uzantılar: Işınsal uzantılar (radyal çizgilenmeler) ve psödopodlar (dilsiz uzantılar) dermatopatolojik olarak dermoepidermal bileşkedeki melanosit yuvalarını yansıtır^{36,38}.

Işınsal uzantılar, bozulmuş pigment ağının göstergesidir. Lezyon periferinde yerleşen sıklıkla gruplar halinde ışınsal, paralel uzanan, kahverengi-siyah renkte, değişen kalınlıklarda, düzgün çizgisel yapılardır. Simetrik ve düzenli ışınsal uzantılar Reed nevus (pigmente iğ hücreli nevus) için tipiktir³⁹. Düzensiz ışınsal uzantılar, özellikle melanomayı düşündürür (Şekil 2.5)^{1,5}.

Psödopodlar lezyonun kenarından çevreye uzanan parmaklı uzantılardır^{16,36}. Asimetrik ve komşu deriye uzanan, düzensiz dallanmalar gösteren çizgilerdir. Tomurcuk şeklinde ışınsal uzantıların ucunda ya da lezyon kenarından dik açıyla ayrılan uzantılar şeklinde görülürler⁴⁰. Düzensiz psödopodların varlığı yüzeyel yayılan melanomanın özelliklerinden biridir^{40,41}.



Şekil 2.5. Melanomada izlenen düzensiz ışınsal uzantılar.

Yapısız alanlar: Herhangi bir yapının gözlenmediği alanlardır. Pigment yokluğuna ya da azalmasına bağlı olarak hipopigmente görülürler. Altaki yapıların görülmesini engelleyen, siyah ya da kahverengi, lokalize ya da difüz yapısız alanlara leke adı verilir^{1,5}. Lokalize veya difüz düzensiz lekelerin varlığı melanomayı akla getirir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Melanomada izlenen difüz düzensiz pigmentasyon.

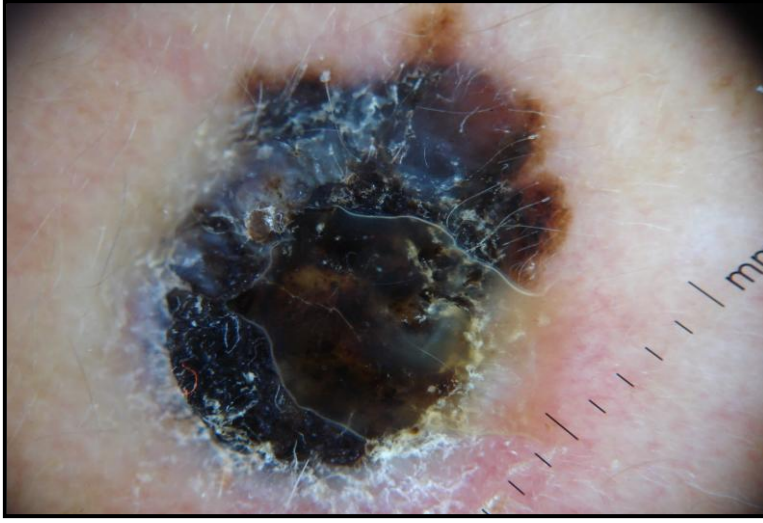
Regresyon yapıları: Regresyon alanları, beyaz skar benzeri depigmentasyon ya da hipopigmente bir alanda mavi-gri noktalar şeklinde görülür

(Şekil 2.7)^{1,5}. Dermatopatolojik olarak sıklıkla melanomada görülen regresyon, fibrozis ve/veya kalınlaşmış papiller dermis içerisinde değişik oranlarda melanofajlar ile karakterlidir. Beyaz alanlar fibrozise, mavi-gri alanlar ise melanozise karşılık gelir ve melanomada bu iki özellik sıklıkla bir arada bulunur. Melanoma dışında Halo nevus ve liken planus benzeri keratozda da regresyon yapıları gözlenebilir^{5,37}. Benin lezyonlarda depigmentasyon düzenli olup genelde lezyonun merkezinde yerleşim gösterir. Çevrede normal pigmentli deri bulunur. Psödo-regresif alan olarak ifade edilir. Melanomada ise depigmentasyon düzensiz olup herhangi bir alanda yerleşebilir.



Şekil 2.7. Beyaz skar benzeri depigmentasyon.

Mavi-beyaz peçe: Üzeri buzlu cam gibi puslu görünümde, düzensiz sınırlı, yapı içermeyen, lezyonun tamamını kaplamayan, mavi pigmentasyondur (Şekil 2.8)^{5,35}. Dermatopatolojik olarak büyük, melanin içeren alanlar üzerinde yerleşmiş akantotik epidermis, kompakt ortokeratoz ve değişik derecede hipergranüloza karşılık gelir³⁷. Melanomada ve Reed nevusta görülmesine karşın Clark nevusta gözlenmez⁴².



Şekil 2.8. Melanomada izlenen mavi-beyaz peçe.

Vasküler yapılar: İlk kez 1996’da J. Kreusch ve F. Koch tarafından tanımlanmış⁴³; daha sonra Argenziano ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir⁴⁴.

“Virgül damarlar” en çok dermal nevus olmak üzere melanositik nevuslarda ve nadiren melanomada; “çelenk (taç) damarlar” sebace hiperplazide; “dallanan damarlar” BHK, melanoma ve seboreik keratozda; “fırkete benzeri damarlar” melanoma, seboreik keratoz, skuamöz hücreli karsinoma (SHK) ve keratoakantomada; “noktasal damarlar” melanoma, BHK ve seboreik keratozda, “lineer düzensiz damarlar” melanomada ve “regresyon içindeki damarlar” regresyon gösteren melanomada saptanır⁴⁵.

Melanomada başlıca 3 vasküler patern izlenir:

1-İrregüler polimorfik küçük damar paterni: Küçük kırmızı noktalar ve çizgiler şeklinde görülür⁹.

2- Flu görünümde sütlü kırmızı yada mavi-kırmızı globüller ve/veya daha geniş alanlar: İyi vaskülarize olmuş tümörü düşündüren bu yapılar, melanoma için oldukça özgüdür. Flu görünümdeki bu alanların sınırları da belirgin değildir⁹.

3-Polipoid melanomalarda yüzeydeki damarlar düzensiz olabilir.

2.1.5. Akral ve Yüz Yerleşimli Melanositik Lezyonlarda Dermatoskopik

Bulgular

Akral bölgelerde (palmoplantar bölgede), birbirine paralel dizilim gösteren sırt ve olukların oluşturduğu deri yüzey çizgilenmeleri nedeniyle, bu anatomik bölgede yerleşmiş melanositik lezyonlar diğer deri alanlarından farklı olarak, karakteristik paralel patern gösterirler⁴⁶. Saida ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 200 benin akral melanositik nevusun dermatoskopik paternlerini göstermişlerdir. Buna göre akral bölgeki lezyonların dermatoskopik paternleri, major paternler ve bunların dışında kalan atipik paternler olarak değerlendirilmiştir. Başlıca major paternler; paralel oluk paterni, kafes benzeri patern, fibriler patern ve paralel sırt paterni olarak sıralanabilir⁴⁷.

Paralel Oluk Paterni: Majör paternler içinde en sık görülendir. Sulkus süperfisialis boyunca uzanan lineer pigmentasyon ile oluşur. Bu paterne akral nevuslarda rastlanır.

Fibriler Patern: Olukları ve sırtları iyi kesen çok sayıda ince pigmentli fibriler veya filamantöz çizgilerden oluşmaktadır. Stratum korneumu da içeren epidermal yapıların eğimli oluşu bu paterni açıklayabilmektedir. Akral nevusta görülür.

Kafes Benzeri Patern: Palmoplantar bölgedeki olukları dik kesen çizgiler kafes benzeri paternleri oluşturur. Bu paternde pigmentasyon hem olukları izlemekte hem de olukları dik kesmektedir. Akral nevusta görülür.

Paralel Sırt Paterni: Palmoplantar bölgedeki melanomanın maküler kısımlarında hakim olan dermatoskopik paterndir. Ayrıca in situ melanomalarda da görülebilmektedir. Paralel sırt paterni krista süperfisiyalisler boyunca uzanan pigmentasyon şeklinde tanımlanır.

Paralel sırt paterni in situ melanomaların % 94'ünde, melanomaların ise % 98'inde görülen özel bir paterndir. Benin melanositik nevuslarda görülmemektedir. Bu paternin melanoma için özgüllüğü % 99 iken, duyarlılığı % 86'dır^{46,47}.

Akral melanomaların tanısında değerlendirilmesi gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir⁴⁸:

1-Paralel sırt paterni

2-Difüz alacalı pigmentasyon: Lezyonun bazı bölümlerinde farklı kahverengi tonlarda pigmente lekelerin olmasıdır.

3-Testere dişli patern: Kenarlarda keskin sonlanma ve periferinde diş tarzında uzantılar olarak tanımlanır.

4-Multikomponent patern: Kenarda keskin sonlanma, difüz pigmentasyon, periferik düzensiz nokta ve globüller, çok sayıda renk, atipik uzantılarla birlikte lokalize benin paternler görülmesidir.

5-Atipik kafes benzeri patern: Kalınlaşmış ağ atkıları veya genişlemiş kafes benzeri paterndir. Bazı yüzeysel yayılan melanomalarda izlenir.

Yüz lezyonlarında görülen dermatoskopik bulgular:

1- Tipik psödo ağ yapısı: Deride bulunan folikül ağızlarına karşılık gelen yuvarlak, eşit büyüklükte ağ aralıklarıdır. Benin melanositik lezyonlarda izlenir.

2-Anüler-granüler yapılar: Folikül ağzını çevreleyen anüler-granüler görünümde olan multipl mavi-gri noktalardır. Melanomada görülen bir bulgudur.

3-Gri psödo ağ yapısı: Anüler-granüler yapıların devamlılığı sonucu oluşan, folikül ağzını çevreleyen gri pigmentasyondur. Melanomada görülen bir bulgudur.

4-Romboidal yapılar: Folikül ağzını çevreleyen, romboidal görünümde gri-kahverengi pigmentasyondur. Melanomada görülen bir bulgudur.

5-Asimetrik pigmente foliküller: Folikül ağzı etrafında dış merkezli anüler pigmentasyondur. Melanomada görülen bir bulgudur.

2.1.6. Dermatoskopik Tanı Algoritmaları

Pigmente deri lezyonları değerlendirilirken ilk kez J. Kreusch ve G. Rassner tarafından ortaya atılan ve daha sonra W. Stolz ve arkadaşları tarafından modifiye edilen iki aşamalı ayırıcı tanı kullanılır^{9,49}. İlk aşama melanositik ve nonmelanositik lezyonun ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Pigment ağı, agrege globüller, ışınal uzantılar, homojen mavi pigmentasyon ve akrall lezyonlarda görülen paralel patern varlığı lezyonun melanositik olduğunu gösterir⁵⁰.

Lezyonun melanositik olduğuna karar verildikten sonra benin ya da malin ayrımı yapmak amacıyla çeşitli algoritmalar kullanılır.

ABCD kuralı: 1994 yılında Stolz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan bu kural, asimetri (Asymmetry: A), kenar (Border: B), renk (Color: C) ve ayırt edici yapılar (Differential structures:D) olmak üzere dört parametreden oluşmaktadır (Tablo 2.1)¹⁹. Lezyon bu kriterlere göre skorlanarak bir risk katsayısı elde edilmekte ve bu değere total dermatoskopik skor (TDS) denmektedir. TDS'un 4,75'in altında olması benin melanositik lezyon, 4,75 ile 5,45 arasında olması kuşkulu, 5,45'in üzerinde olması ise melanoma olma olasılığının yüksek olduğunu gösterir. TDS arttıkça lezyonun malin olma olasılığı artmaktadır¹⁹.

Tablo 2.1. ABCD kuralı

	ÖLÇÜTLER	SKOR	KATSAYI
A: Asimetri (Asymmetry)	2 ekseninde renk, yapı ve kenar asimetrisi	0-2	X1,3
B: Kenar (Border)	Pigment yapısının 8 ekseninde ani kesilmesi	0-8	X0,1
C: Renk (Color)	6 renk varlığı : beyaz, kırmızı, mavi-gri, koyu kahverengi, açık kahverengi, siyah	1-6	X0,5
D: Ayırt edici yapılar (Differential structures)	Pigment ağ yapısı, noktalar, globüller, ışınal uzantılar, homojen yapısız alanlar	1-5	X0,5

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

TDS < 4.75 : Benin melanositik nevus

TDS= 4.75-5.45: Kuşkulu lezyon

TDS> 5.45 : Yüksek oranda melanoma kuşkusu

TDS Reed/Spitz nevuslarda, globüler paterne sahip melanositik nevuslarda, doğumsal melanositik nevuslarda yanlış pozitif olabilmektedir⁹. Bu yöntem ile

amelanotik melanomalarda ve derin nodüler melanomalarda TDS 5,45'in altında olabilmektedir. ABCD skorlama sisteminde melanomayı düşündürecek regresyon yapıları, vasküler yapılar, sütlü kırmızı alanlar dikkate alınmamaktadır⁵¹.

Yedi nokta kontrol listesi: 1998'de Argenziano ve arkadaşları, melanositik lezyonlarla ilgili yaptıkları çalışmada melanoma ile ilişkili 7 dermatoskopik özelliğin analizini yaparak yeni bir puanlama sistemi oluşturmuşlardır²¹. Bu sistemde major ve minör ölçütlere göre değerlendirme yapılır. Major ölçütler 2 puan, minör ölçütler 1 puan olarak değerlendirilir. Toplam skor 3 ve üzerinde ise kuvvetle melanomayı düşündürür (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Yedi nokta kontrol listesi

MAJOR ÖLÇÜTLER	PUAN
Atipik pigment ağı	2
Atipik vasküler patern	2
Mavi beyaz peçe görünümü	2
MİNÖR ÖLÇÜTLER	
İrregüler uzantılar	1
İrregüler pigmentasyon	1
İrregüler nokta/globüller	1
Regresyon alanları	1

Total skor: <3:melanoma düşünülmez.

≥3:melanoma ile uyumludur.

Üç nokta kontrol listesi: 2001'de internet üzerinden gerçekleştirilen dermatoskopi uzlaşma toplantısında melanomanın diğer benin pigmente deri lezyonlarından ayırımında özellikle üç ölçütün çok önemli olduğu ortaya konmuştur^{5,22}. Bu ölçütler; asimetri, atipik pigment ağı ve mavi-beyaz yapılarıdır (Tablo 2.3). İki veya üç özelliğin varlığı kuvvetle melanomayı düşündürür.

Tablo 2.3. Üç nokta kontrol listesi

DERMATOSKOPIK ÖLÇÜTLER	PUAN
Asimetri	1
Atipik pigment ağı	1
Mavi-beyaz yapılar	1

Total skor >1: melanoma ile uyumludur.

CASH algoritması: Patern analizinin basitleştirilmiş şeklidir²³. Diğer algoritmalarından farklı olarak lezyonun mimari düzenini değerlendirir. Mimari düzen lezyondaki yapıların tek biçimliliğine karşılık gelmektedir. Pigment ağı, nokta ve globüller, hiperpigmente yapısız alanlar, ışınsal uzantılar, psödopodlar mimari düzen açısından değerlendirilir. Mimari düzensizlik yok ya da hafif ise 0 puan, orta derecedeysen 1 puan, belirginse 2 puan verilerek skorlanır. Bunun dışında renk, simetri, homojenite/heterojenite bakılarak total skor elde edilir (Tablo 2.4). Değerlendirilen 6 rengin her biri için 1 puan verilir. Lezyon simetrikse 0 puan, bir ekseninde asimetri varsa 1 puan, 2 ekseninde asimetrikse 2 puan olarak değerlendirilir. Homojenite/heterojenite kısmında ise lezyonda bulunan her bir dermatoskopik yapı (pigment ağı, nokta/globül, ışınsal uzantılar/psödopodlar, mavi-beyaz peçe, regresyon alanları, lekeler, polimorfik damarlar) için 1 puan verilir. Total CASH skoru (TCS) 8 ve üzerinde ise melanoma lehinedir²³.

Tablo 2.4. CASH algoritması

	ÖLÇÜTLER	PUAN
Renk	Açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah, kırmızı, beyaz, mavi	Her biri 1 puan
Mimari düzensizlik	Yok/hafif Orta Belirgin	0 1 2
Simetri (renk ve yapı)	Biaksial simetri Monoaksial simetri Biaksial asimetri	0 1 2
Homojenite/heterojenite	Pigment ağı,nokta/globül, mavi-beyaz peçe, regresyon yapıları , lekeler (herhangi bir renkte >%10), polimorfik damarlar,uzantılar/psödopodlar	Her biri 1 puan

TCS $\geq$ 8: melanoma ile uyumludur.

2.2. Melanositik Nevuslar

Melanositik nevus, ‘ben’ olarak da adlandırılan, derinin herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilen, kahverenginin tonlarında, genellikle bir santimetreden küçük, sınırları belirgin, pigmente makül, papül veya nodül görünümünde melanositlerden oluşan neoplastik bir lezyondur⁵². Melanositik nevuslar doğumsal melanositik nevuslar ve edinsel melanositik nevuslar olarak ikiye ayrılırlar.

1. Doğumsal melanositik nevuslar
 - i. Küçük doğumsal melanositik nevus
 - ii. Büyük doğumsal melanositik nevus
 - iii. Dev doğumsal melanositik nevus
 - iv. Mavi nevus
 - v. Nevus spilus
 - vi. İto nevus

- vii. Ota nevus
- viii. Mongol lekesi
- 2. Edinsel melanositik nevuslar
 - i. Jonksiyonel nevus
 - ii. Bileşik nevus
 - iii. Dermal nevus
- 2.1 Özel tip edinsel melanositik nevuslar
 - i. Clark nevus
 - ii. Spitz / Reed nevus
 - iii. Halo nevus

2.2.1. Patogenez

İlk kez 1896'da Unna, epidermisteki hücrelerin stratum spinosumdan dermise indiğini ve nevus hücresi oluşturduğunu belirtmiş, 'nevus hücresi' terimini kullanmıştır. Bu hücrelerin epidermal keratinositler olduğunu düşünmüştür. Ardından Masson retiküler dermisteki nevus hücrelerinin Schwann hücrelerinden, papiller dermisteki nevus hücrelerinin epidermal melanositlerden geliştiğini öne sürmüştür. 1962'de Mishima yaptığı çalışmalar sonucunda nevus hücrelerinin Schwann hücrelerinden değil, melanositlerden köken aldığını kanıtlamaya çalışmıştır⁵³.

Nevusların kökeni hakkında farklı görüşler ve hipotezler vardır⁵⁴. Bunlar;

Epidermal melanositlerden transformasyon, dermise göç ve depolanma:

Nevomelanositlerin ultrastrüktürel ve immunohistolojik özellikleri incelendiğinde, dermisteki nevomelanositlerin etrafında bazal membranın gösterilmesi ile dermal melanositlerin epidermis ile yapısal komşuluğu olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmalar nevomelanositlerin epidermisten bazal membran boyunca aşağı doğru geliştiği görüşünü desteklemektedir.

Edinsel melanositik nevus dermoepidermal bileşkede belirir, nevus hücresi proliferer oldukça lezyon genişler ve hücreler dermise iner. Derin dermise doğru gidildikçe hücrelerin proliferasyon yeteneği azalmaktadır. Nevusların başlangıçta

jonksiyonel melanositik proliferasyon olarak belirlediği, bileşik nevusa ilerlediği sonrasında ise dermal nevusu oluşturduğu görüşü 19'uncu yüzyıl sonlarında Unna tarafından tanımlanmıştır⁵⁵.

Çift köken: Bu görüşe göre, epidermisteki ve üst dermisteki nevomelanositler epidermal melanositlerden köken alırken, derin dermisteki nevomelanositler Schwann hücresinden köken almaktadır. Bu hipotezin kanıtı olarak, derin dermisteki nevomelanositlerin Schwann hücre ilişkili antijene karşı monoklonal antikolar ile boyanması ama epidermisteki ve üst dermisteki nevomelanositlerin boyanmaması gösterilmektedir. Ayrıca epidermisteki ve üst dermisteki nevomelanositler epiteloid hücrelere benzer, yuvalar oluşturur, tirozinaz aktivitesi gösterir ama kolinesteraz aktivitesi negatiftir, nöron spesifik enolaz ile zayıf boyanır ve melanin içerir. Derin dermisteki nevomelanositler fibroblast veya Schwann hücresine benzer, tek tek yerleşirler, tirozinaz aktivitesi minimaldir, kolinesteraz aktivitesi yoğundur, nöron spesifik enolaz ile boyanırlar. Bu hipotez nevomelanositlerdeki fenotipik farklılıkların farklı kökenlerinden kaynaklandığı görüşünü öne sürmektedir. Perinöral hücrelerden köken alabileceği de öne sürülmüştür⁵⁶.

Birçok hücre tipini etkileyen hamartamatöz değişim: Üçüncü hipotez için özellikle doğumsal nevuslarda deri ekleri ve nörovasküler yapılar yönünde farklılaşmanın saptanması kanıt olarak gösterilmektedir. Nevomelanositik nevusların birçok doku elemanını içeren benin hamartoma olduğu görüşü öne sürülmüştür. Ackerman doğumsal nevusun kollajen, erektör pili kası, sinir fasikülleri ve adipoz doku gibi derinin yapısını oluşturan diğer elemanları da içeren bir hamartoma olduğunu öne sürmüştür⁵⁵.

Melanoblastlardaki bir defektten kaynaklanan benin neoplastik proliferasyon: Nöral yarıktan köken alan melanoblastlar, doğumdan ortalama 40 gün önce dermise göç edip, epiderminin bazal katmanına yerleşmektedir. Dördüncü hipotez bu melanoblastlardaki bir bozukluk nedeni ile farklılaşmanın düzgün olmayacağı görüşüne dayanmaktadır. Teorik olarak bu defektli hücreler aberran

olarak proliferere olabilir ve farklılaşarak değişik melanositik neoplazilere yol açabilirler.

2.2.2. Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler

Melanositik nevuslar doğumda nadir görülürler. Doğumda veya iki yaşın altında belirenler ‘doğumsal tipi’, iki yaşın üzerinde ortaya çıkanlar ise ‘edinsel tipi’ oluştururlar.

Edinsel tip melanositik nevuslar yavaş ve simetrik olarak zaman içinde genişler ve yaşamın ikinci ve üçüncü onyılında sayıları en fazlaya ulaşır. Yapılan çalışmalarda yaşamın 2. onyılında nevus sayısında 2-8 kat artış olduğu gösterilmiştir⁵⁷. Nevuslar yaş ilerledikçe regrese olabilirler⁵⁴.

Nevus gelişiminde rol oynayan önemli faktörler genetik, yaş, deri tipi, ultraviyole ışınları ve hormonlar olarak sayılabilir^{58,59}. Yapılan ikiz çalışmalarında ve deri melanomasi olan kişilerin aile bireylerinde toplam nevus sayısında artış olduğu gösterilmiştir⁶⁰. Turner Sendromu, Noonan Sendromu gibi bazı kalıtsal hastalıklarda melanositik nevus sayısında artış olmaktadır.

Melanositik nevus sayısı puberte ve gebelikte artış gösterebilir. Bu durum hormonal faktörlerin de nevus gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. Nevuslarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığının gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir⁶¹.

Fitzpatrick deri tipi I ve II olanlarda, açık saç ve göz rengine sahip olanlarda ve yoğun ultraviyole ile karşı karşıya kalanlarda benin melanositik nevus sayısında artış olduğu gösterilmiştir⁶⁰. Çocukluk döneminde kronik veya akut ultraviyole hasarı yaratabilecek şekilde güneşle karşı karşıya kalmanın melanositik nevus gelişimini arttırabildiği bilinmektedir. Son yıllarda ultraviyoleyle karşılaşmanın hemen her yaşta melanositik nevus gelişimini aynı derecede uyurabildiği görüşü hakimdir⁶². Düzenli olarak kısa süreli ultraviyole ile karşı karşıya kalındığında epidermisteki melanosit yoğunluğu belirgin olarak artmaktadır. Bu durumun nevus oluşumuna katkısı oldukça fazladır⁶³.

2.2.3. Küçük, Büyük ve Dev Doğumsal Melanositik Nevuslar

Doğumda bulunan ya da yaşamın ilk 2 yılı içinde ortaya çıkan nevuslardır. Bu nevuslar ilk kez 1832’de Alibert tarafından tanımlanmış; malin potansiyele sahip oldukları 1879’da anlaşılmıştır⁶⁴.

Tüm yenidoğanların %1’inde doğumsal melanositik nevus bulunmaktadır^{64,65}. Bu nevuslar boyutlarına göre küçük (<1,5 cm), büyük (1,5-20 cm) ve dev (>20 cm) olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Erişkinde 20 cm’den büyük, çocuklarda yüzde avuç içi, diğer alanlarda avuç içinin 2 katından büyük nevuslar, dev doğumsal melanositik nevus olarak kabul edilirler.

Doğumda bu nevuslar genellikle açık renkli maküller şeklindedir. Yaşla birlikte boyutları büyüyüp renkleri koyulaşarak üzerlerinde terminal kıllar gelişebilir.

Bu nevusların en önemli özelliği melanoma öncüsü olabilmeleridir. Melanoma riski nevusun boyutuyla orantılı olarak artar. Bu risk küçük ve büyük doğumsal nevuslarda %0-4,9, dev doğumsal nevuslarda ise % 4,5-10 olarak bildirilmiştir⁵⁰. Nevus üzerinde nodül oluşması, çok koyu renkli pigmentasyon gelişimi, ülserasyon, kanama, ağrı, kaşıntı varlığı melanoma açısından uyarıcı olmalıdır. Baş-boyun, posterior orta hat yerleşimli doğumsal melanositik nevuslarda leptomeningeal melanozis ile birliktelik bildirilmektedir⁶⁴.

Dermatoskopide hipertrikoz, perifoliküler hiperpigmentasyon ya da hipopigmentasyon izlenebilen bulgulardır. Multifokal hipopigmentasyona sık rastlanır.

Küçük ve büyük doğumsal melanositik nevuslar bileşik ya da dermal nevus özelliği gösterirler. Dermatopatolojide kıl folikülleri, ter bezi ve kanalları, sebace bezler, damar duvarı çevresinde melanositlerin varlığı, kollajen demetleri arasında melanositlerin tek ya da çift sıra halinde uzanmaları, retiküler dermis ve subkutan dokuya yayılım, edinsel melanositik nevuslardan ayırır. Dev doğumsal nevuslar ise bileşik nevus, dermal nevus, mavi nevus özelliğine birlikte sahip olabilirler.

Doğumsal melanositik nevuslarda özellikle dev boyutlu olanlarında melanoma gelişim riski olduğundan total eksizyon önerilmektedir.

2.2.4. Mavi Nevus

Mavi nevuslar; sıklıkla deride ve daha nadir olarak mukozalarda gözlenen mavi renkli papülonodüler lezyonlardır. Embriyonel gelişim esnasında melanositlerin migrasyonu sırasında epidermise ulaşamayıp dermiste kalmaları sonucu oluşan dermal melanosit proliferasyonlarıdır.

Temel olarak üç tip mavi nevus tanımlanmıştır:

1-Olağan mavi nevus: Yaygın olarak görülen olağan mavi nevus; sert, deriden yüksek, 2-10 mm çapında papülonodüller şeklinde izlenir. En sık el ve ayak dorsumuna yerleşir. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan bu nevuslarda malin dönüşüm beklenmez. Dermatoskopik olarak difüz mavi renk izlenir. Daha az sıklıkla mavi nokta ve globüller görülebilir. Ayırıcı tanıda yer alan melanomada pigment ağı, atipik vasküler patern, kahverengi-siyah nokta ve globüller ayırt ettirici olsa da metastatik melanoma lezyonları aynen mavi nevus gibi görülebilir⁶⁶.

Dermatopatolojik olarak dermal melanosit artışı izlenir. İğ şeklinde, bol miktarda melanin içeren melanositler orta ve alt dermiste kollajen lifler arasına yerleşerek gruplar oluştururlar.

2-Hücreli mavi nevus: 1-3 cm çapında mavi-gri ya da mavi-kahverengi plak veya nodüllerdir. Yüzeyleri genellikle düzgün olmakla beraber düzensiz de olabilirler. En sık gluteal bölge ve sakral bölgede yerleşirler. Bu tip mavi nevusların melanomaya dönüşüm riski bulunmaktadır⁶⁴.

Dermatopatolojik değerlendirmede derin dermis ve bazen subkutan dokuya yerleşen dendritik melanositler, geniş iğ şeklinde, oval çekirdekli, bol soluk sitoplazmalı, az miktarda pigment içeren veya pigmentsiz melanositlerden oluşan adacıklar da görülür⁶⁴.

3-Birleşik mavi nevus: Mavi nevusun çeşitli tiplerinin ya da mavi nevus ile diğer melanositik nevusların kombinasyonu şeklinde görülür.

Bu tiplerin dışında epiteloid mavi nevus, derin penetran nevus, amelanotik mavi nevus gibi alt tipler de tanımlanmıştır. Ayrıca ‘malin mavi nevus’ terimi, hücrel mavi nevusa benzeyen melanomalar ya da hücrel mavi nevus zemininde geliştiği düşünülen melanomalar için kullanılmaktadır.

Ani ortaya çıkan mavi bir nodül varlığında, daha önceden var olan mavi nevusun büyümesi durumunda ve çapı 10 mm’yi geçen mavi nevuslarda dermatopatolojik değerlendirme önerilmektedir⁶⁴.

2.2.5. Jonksiyonel Melanositik Nevus

Melanosit yuvaları, dermoepidermal bileşkenin epidermal tarafında diğer bir deyişle epidermis içindedir. Genellikle çocukluk ve genç erişkinlik döneminde görülen bu nevuslar, 1-6 mm arasında çaplarda, deri düzeyinde veya deriden hafif yüksek, üzerleri kılsız, açık kahverengiden koyu kahverengiye kadar değişen renklerde, düzgün sınırlı lezyonlardır. Nevus pigmentasyonu uniformdur ama bazen orta kısım daha koyu renkli olabilir. Bu nevuslar zaman içinde bileşik veya dermal nevusa dönüşüm gösterebilirler⁵⁴.

Dermatoskopik incelemede uniform ve homojen dağılım gösteren bal peteği görünümünde pigment ağ yapısı izlenir. Ağ yapısı merkezde daha koyu kahverengi pigmentasyon gösterirken periferde doğru gidildikçe pigmentasyon azalır. Küçük siyah noktalar ve globüller bulunabilir⁶⁷.

Dermatopatolojik incelemede dermoepidermal bileşkede melanosit yuvaları izlenir⁶⁸.

2.2.6. Bileşik Melanositik Nevus

Melanosit yuvaları dermaepidermal bileşkede ve papiller dermiste bulunur. Deriden yüksek, 0,5-1 cm çapında, düzgün veya verrüköz yüzeyli, kahverenginin tonlarında, üzerlerinde kıl bulunabilen lezyonlardır⁵⁴. Sıklıkla erişkinlerde görülürler.

Dermatoskopik olarak jonksiyonel nevuslar gibi balpeteği görünümünde pigment ağ ve santral pigmentasyon görülür. Ancak ağ yapısı daha siliktir ve

santral pigmentasyon daha az belirgindir. Sıklıkla homojen globüllerin tüm lezyona eşit oranda dağıldığı globüler patern görülmektedir⁶⁷.

Dermatopatolojik değerlendirmede dermoepidermal bileşkede ve papiller dermiste melanosit yuvaları izlenir. Bazen belirgin hiperkeratoz, keratinöz psödokist oluşumu ile birlikte akantoz ve papillamatoz bulunur ve klinik olarak papillamatöz melanositik nevus veya keratotik melanositik nevus görünümü oluşur. Bu nevuslar daha çok kadınlarda görülür ve en sık yerleşim bölgesi gövdedir⁶⁸.

2.2.7. Dermal Melanositik Nevus

Melanosit yuvaları papiller veya retiküler dermiste yerleşir. Melanositlerin, diğer tiplere göre derinde yerleşmesinden dolayı en açık renkli olan nevus grubudur. Keskin sınırlı, düzgün pigmentasyonu olan, kubbe şekilli papüler lezyonlardır. Papillamatöz veya saplı olabilirler. Erişkin dönemde görülme sıklıkları artar⁵⁴.

Dermatoskopide ağ yapısı veya siyah noktalar görülmez. Bunların yerine dilate kan damarlarının yansıması olan kırmızı nokta ve çizgiler izlenir⁶⁷.

Dermatopatolojik incelemede retiküler dermiste yerleşen melanositler papiller dermistekilerden daha küçüktürler, pigment içerikleri azalmıştır ve çok nadir mitotik şekiller içerirler. Pigmentasyon daha azdır ve çevrede gevşek fibröz doku bulunur. Çevrede fibröz dokunun oluşumu ile melanositler birbirinden ayrılır ve desmoplastik nevus adını alır⁶⁸.

Edinsel melanositik nevuslarda tedaviye gerek yoktur. Kozmetik kaygılar nedeniyle, sürekli irritasyon ile karşı karşıya kalmak söz konusuysa, lezyonda ani gelişen renk, büyüklük ve yapı değişiklikleri varsa eksize edilebilirler.

2.2.8. Clark Nevus

1981 yılında ‘Displastik nevus’ olarak da adlandırılan Clark nevus ilk kez 1978 yılında Clark tarafından, familyal melanomalı aile bireylerinde, sıklıkla sırt ve gövdede yerleşen, her biyopsi örneğinin her kesitinde bulunmayan ‘rastlantısal

hücresel atipi'nin görülebildiği, melanomanın öncüsü olma özelliği gösteren ve az görülen bir nevus olarak tanımlanmıştır⁶⁹.

Clark nevuslar sınırları düzensiz, renkleri açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah olabilen, deriden hafif yüksek, papüler bir bileşeni olabilen nevuslardır. Soliter veya çok sayıda bulunabilirler. En sık yerleşim yerleri gövdedir⁶⁹.

Ackerman 1988 yılında displastik nevus olarak adlandırılan bu melanositik nevusun insanlarda en sık görülen nevus olduğunu ve sitolojik atipinin bulunmadığını bildirmiştir⁷⁰.

1989 yılında Piepkorn ve arkadaşları Utah eyaletindeki beyaz nüfusun %53'ünde bu nevusların bulunduğunu göstermişlerdir⁷¹.

Melanoma deri, göz, meninksler gibi tüm anatomik lokalizasyonlardaki normal melanositlerden gelişebildiği gibi, doğumsal melanositik nevus, Spitz nevus, mavi nevus gibi tüm nevuslardaki melanositlerden de gelişebilmektedir. Edinsel melanositik nevuslar içinde en sık görülen Clark nevusta melanoma gelişimi de diğer edinsel melanositik nevuslara oranla daha sıktır. Kişisel ve ailesel melanoma öyküsü olanlarda melanoma gelişimine karşı Clark nevusların sayısı ile ilişkili olmayan genetik bir eğilim vardır⁷².

Dermatoskopik değerlendirmede retiküler, globüler, homojenöz patern ya da bunların ikili kombinasyonları; periferik, santral ya da multifokal, artmış ya da azalmış pigmentasyon izlenebilir. Her üç paternin bir arada görüldüğü, lekelerin ya da periferik hiperpigmentasyonun izlendiği nevusların ayırıcı tanısında melanoma düşünülmelidir. Bu üç major patern ve pigmentasyon tipleri dışında ışınal yapılar, mavi-beyaz yapılar, milium benzeri kistler, komedo benzeri açıklıklar, noktasal ve virgül benzeri damarlar da görülebilir⁷³.

Clark nevusların dermatopatolojisinde dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin lentiginöz paterndeki proliferasyonu, jonksiyonel komponentin dermal komponenti birkaç rete boyunca geçmesi, dermiste lameller fibroplazi, konsentrik eozinofilik fibroplazi, lenfositik infiltrasyon gibi değişikliklerle karşılaşmaktadır⁶⁴.

2.2.9. Spitz / Reed Nevus

1948 yılında ilk olarak Sophie Spitz tarafından ‘benin juvenil melanoma’ olarak tanımlanmıştır⁷⁴. Günümüzde Spitz nevusun melanoma olmadığı, çocukluk döneminin yanı sıra erişkin dönemde de görülebildiği bilinmektedir. Soliter olan bu lezyonlar en sık alt ekstremiteler ve yüzde yerleşirler⁷⁵. Boyutları 2 mm-2 cm arasında değişen, yuvarlak veya oval, pembe ya da kahverengi, düzgün yüzeyle lezyonlardır.

Reed nevus ya da diğer adıyla pigmente içsi hücreli nevus ilk kez 1973’te Richard Reed tarafından tanımlanmıştır. Spitz nevusun bir varyantı olarak kabul edilir⁷⁶. Kadınlarda daha sık rastlanan bu nevus en sık 2.-3. onyılarda görülür. En sık gövdede ikinci sıklıkta da baş-boyunda yerleşir. Koyu kahverengi veya siyah, renk dağılımı homojen, 1,5-10 mm arasında değişen çaplarda lezyonlardır⁶⁴.

Dermatoskopik olarak 6 ayrı patern tanımlanmıştır⁵⁰:

1-Vasküler patern: Nevusun pembe rengini veren noktasal damarlardır.

2-Globüler patern: Gri bir pigmentasyon üzerinde periferik yerleşimli, düzenli, büyük, kahverengi-siyah renkte globüller ile karakterlidir.

3- Patlayan yıldız paterni: Düzenli ışınal uzantılardır.

4- Retiküler patern: Yüzeysel siyah ağ yapısı görülür. Nadirdir.

5-Atipik patern: Sayılan özelliklerden birkaçının bir arada görüldüğü, lezyonda düzensiz dağılım gösterdiği melanoma benzeri bir paternidir. Mavi-beyaz peçe izlenebilir.

6- Homojen patern: Kahverengi difüz pigmentasyondur.

Dermatopatolojik incelemede kompakt ortokeratoz, hipergranüloz, içsi hücreler ve melanosit kümelerinin deri yüzeyine dik yerleştiği görülür. Epidermiste ‘Kamino cisimcikleri’ denilen pembe globüller gözlenir⁷⁷.

Spitz ve Reed nevus dermatoskopik olarak melanoma ile karışabilir. Bu nedenle kesin ayırım için dermatopatolojik değerlendirme gerekebilir. Ancak bazı dermatopatolojik özellikleri de melanoma ile benzerdir:

1-Melanositlerin tek ya da kümeler şeklinde dermoepidermal bileşke ve epidermisde bulunabilmesi

2- Melanosit yuvalarının eşit uzaklıkta olmaması, yuva boyut ve biçimlerinde farklılık olması

3- Melanositlerin deri eklerine uzanması

4-Atipik nükleuslu melanositlerin, normal dışı mitozuların ve yoğun lenfosit infiltrasyonunun izlenmesi

Bu özellikler melanoma ile benzer olmakla birlikte Spitz nevusların simetrik olması, keskin sınırlı olması ve dermise doğru indikçe melanositlerin olgunlaşması ayırıcı özellikleridir^{77,78}.

2.3. Melanoma

Melanoma melanositlerden köken alan bir tümördür. Genellikle malin melanoma olarak adlandırılmasına karşın benin melanoma olmadığı ve “malin” tanımlaması gereksiz bulunduğu için sadece melanoma sözcüğü kullanılmaktadır.

İsa’dan önce 5. yy.’da Hipokrat, metastaz yapan ölümcül siyah tümörlerden söz etmiştir. Bir hastalık olarak melanomayı ilk kez 1806’da Fransız hekim René Laennec tanımlamıştır. Deri, melanomanın en sık (%91,2) yerleştiği bölgedir ancak göz, leptomeninksler ve mukozalarda da melanoma gelişebilmektedir⁷⁹.

2.3.1. Moleküler Patogenez

Melanoma gelişiminde yatkınlığa yol açan en önemli genler 9p21’de yerleşen ‘siklin bağımlı kinaz inhibitör’ (CDKN2A) ve CD4 genleridir. CDKN2A, hücre siklusu ilerleyişinin negatif düzenleyicileri olan p16 ve p14ARF isimli iki farklı ürünü kodlar. CDKN2A mutasyonu ile p16 fonksiyonu kaybedilir ve mutajenik DNA, bölünme öncesi onarımdan kaçır. Benin nevuslarda p16 geninin eksprese edildiği, ekspresyonun in situ melanomada azaldığı, ileri evre ve metastatik melanomada tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir⁸⁰. p14ARF ise melanosit gelişimini p53 yolundaki etkileri ile regüle eder. p14ARF fonksiyonunun kaybı sonucu artmış p53 destrüksiyonu ile hücrenin yaşamı durdurulamaz. CDKN2A gen mutasyonları dünyada %20 oranında saptanmıştır⁸¹. CD4 geni

12q13'de bulunur ve p16 geninin inhibisyonuna direnç gösteren onkogen olarak davranır⁸².

Melanoma gelişiminde yatkınlık yaratan diğer genler 1p36, 3p, 6q, 10q22, 11q, 17p ve BRAF olarak bildirilmiştir⁸⁰.

2.3.2. Epidemiyoloji

Tüm deri kanserlerinin %3'ünü oluşturan melanoma, sık görülen kanserler içerisinde erkeklerde beşinci (%5), kadınlarda altıncı (%4) sırada yer alır⁸³. Tanı anında ortalama yaş 45-55'dir. Erkeklerde en çok sırtta, kadınlarda ise bacakların alt kısmında yerleşim göstermektedir⁷⁹.

Son 60 yıl içinde, tüm dünyada melanoma insidansında hızlı bir artış saptanmıştır. Ekvatora yaklaştıkça melanoma insidansının artmakta olması güneş ışınları ile karşı karşıya kalmanın önemine dikkat çekmektedir. Beyaz ırkta melanoma %70-80 oranında de novo, %20-30 oranında ise önceden var olan bir melanositik nevus zemininde gelişmektedir. Siyah ırkta ise melanomaların tümü de novo olarak ortaya çıkmaktadır. Siyah ırkta akral ve mukozal yerleşim daha sıktır⁸⁴.

Son yıllarda yapılan halkı bilinçlendirme çalışmaları doğrultusunda melanomaların daha erken saptanması sağlanabilmekte ve özellikle genç kuşakta mortalite oranları azalmaktadır⁸⁵.

2.3.3. Risk Faktörleri

Melanoma gelişimindeki risk faktörlerini başlıca kişisel ve çevresel faktörler olmak üzere iki grupta incelemek mümkündür.

1-Kişisel faktörler

- **Genetik belirteçler:** CDKN2A (p16, p14) mutasyonu, CD4 mutasyonu, BRAF mutasyonu melanoma gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır.

- **Melanositik nevuslar:** Doğumsal melanositik nevusların varlığında, ve ‘ailesel atipik nevus ve multipl melanoma sendromunda’ melanoma gelişim riski artmaktadır⁸⁶.
- **Fiziksel özellikler:** Açık göz rengi (mavi, yeşil), açık saç rengi (sarı, kırmızı), Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olanlarda; çillenmeye, güneş yanığına yatkınlığı olanlarda melanoma gelişim riski artar. Fenotipik özelliklerle melanoma arasındaki ilişki MC1R allelindeki farklılıklara bağlanmaktadır⁸⁷.
- **DNA onarım defektleri:** Kseroderma pigmentosum, okülokutanöz albinizm gibi DNA onarım defektlerinin varlığında melanoma gelişim riski artar.
- **İmmüsupresyon:** Solid organ transplantasyonu yapılanlarda, hematolojik malinitesi olanlarda, edinse immun yetmezlik sendromu olanlarda kutanöz melanoma insidansı yüksektir⁷⁹.

2- Çevresel faktörler

- **Ultraviyole ile karşılaşma:** Özellikle çocukluk döneminde geçirilen şiddetli güneş yanıkları melanoma riskini arttırmaktadır. Güneş yanığı gelişiminde esas sorumlu UVB’dir. Ancak UVA’nın da melanoma gelişiminde önemli derecede etkili olduğu gösterilmiştir⁸⁸. PUVA tedavisi UVA’nın kümülatif dozu ile orantılı olarak melanoma gelişim riskini artırır. İki yüz elli seans ve üzerinde risk belirgin olarak artar⁸⁹. Erken yaşlardan beri solaryum benzeri bronzlaştırıcılarla karşı karşıya kalanlarda da melanoma riski artmaktadır.
- **Yüksek sosyoekonomik düzey :** Tatil alışkanlıkları nedeniyle riskli bir gruptur.

2.3.4. Klinik Tipleri

Kutanöz melanomanın lentigo malina melanoma, yüzeysel yayılan melanoma, akral lentiginöz melanoma ve nodüler melanoma şeklinde 4 tipinden

sözedilmesine karşın, ilk 3 tip farklı anatomik lokalizasyonlardaki melanomayı adlandırmaktadır. Lentigo malina melanoma yüz ve boyunda (güneş gören bölgelerde), yüzeyel yayılan melanoma proksimal ekstremitelerde (kapalı bölgelerde), akral lentiginöz melanoma ise distal ekstremitelerde yerleşen melanomayı tanımlamakta, bu tiplerin birbirinden ayrılmasını sağlayacak klinik, dermatopatolojik, immünopatolojik ve ultrastrüktürel ölçütler bulunmamaktadır. Her 3 tip melanoma da dermoepidermal bileşkede soliter üniteler ve yuvalar şeklinde melanosit proliferasyonu ile başlamakta (horizontal yayılım), her 3 tip melanoma da kısa ya da uzun bir süre sonrasında dermal invazyon göstererek (vertikal yayılım) nodüler melanomaya dönüşmektedir⁹⁰.

2.3.5. Dermatoskopik Bulgular

Çıplak gözle melanoma tanısı %65-80 oranında konulabilirken, bu oran dermatoskopinin kullanımıyla %70-95'e yükselmektedir⁷⁹. Dermatoskopik değerlendirmede asimetri varlığı, lezyonun çok sayıda renk içermesi, multikomponent veya nonspesifik paterne sahip olması, atipik pigment ağı, atipik uzantılar, atipik nokta ve globüller, atipik damarlar, regresyon yapıları ve mavi-beyaz peçe varlığı melanomayı düşündürmektedir⁵¹.

2.3.6. Dermatopatoloji

İn situ melanomada büyük, pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, atipik melanositlerin, granular katman dahil epidermisin tüm katmanları boyunca ve epidermal ekler içinde yer aldıkları görülür. Melanomada ise atipik nükleuslu, belirgin nükleoluslu, bol eozinofilik sitoplazmalı neoplastik melanositler epidermis ve adneks epitelinin bazal membranını aşarak dermise invazyon göstermişlerdir⁹¹.

İmmunhistokimyasal değerlendirmede HMB-45, S-100, MART-1, Melan-A gibi belirteçler kullanılabilir. MART-1, Melan-A kutanöz melanoma için oldukça özgüdür. HMB-45 özgül olmakla birlikte içsi hücreli ve desmoplastik melanoma gibi nadir görülen melanoma varyantlarında negatiftir. S-100 ise melanoma dışında melanositik nevuslarda, periferik sinir kılıfı ve kıkırdak tümörlerinde,

osteosarkomlarda, ekrin ve viseral karsinomalarda, Langerhans hücreli tümörlerde de pozitiftir⁹².

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2001 ve Kasım 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 114 hastanın 150 melanositik lezyonu alındı. Hastaların demografik özellikleri, lezyonların dermatoskopik ve dermatopatolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

3.1. Demografik Özellikler

114 hastanın yaş ve cinsiyetleri kaydedildi.

3.2. Dermatoskopik Değerlendirme

27 lezyonun dermatoskopik incelemesi Mole Max II[®] ile (Derma Instruments USA LP), 123 lezyonun dermatoskopik incelemesi ise DermLite Hybrid M[®] (3Gen, LLC) dermatoskopa fotoğraf makinesi adapte edilerek gerçekleştirilmiş, lezyonların görüntüleri kaydedilmişti (Şekil 3.1 ve 3.2).



Şekil 3.1. Mole Max II



Şekil 3.2. DermLite Hybrid M

Dermatoskopik görüntüsü ile melanoma ve Spitz nevus, Clark nevus, mavi nevus, doğumsal melanositik nevus, jonksiyonel, bileşik ve dermal nevus gibi benin melanositik lezyonları düşündüren 150 lezyon dermatopatolojik sonuçları bilinmeksizin çalışmaya alındı.

Lezyonların lokalizasyonları kaydedildi. Lezyonlarda asimetri (monoaksial/biaksial) varlığı; toplam renk sayısı; nokta (açık kahverengi/koyu kahverengi/ siyah/gri) ve globül (açık kahverengi/koyu kahverengi/siyah) varlığı ile bunların düzenli yada düzensiz oluşu; pigment ağının (atipik/tipik) varlığı; ışınal uzantıların ve psödopodların (düzenli/düzensiz), mavi-beyaz peçe yapısının, vasküler yapıların (lineer düzensiz, noktasal, virgül şeklinde, polimorfik damarlar), lekelerin, regresyon alanlarının (beyaz skar benzeri alan, mavi-gri yapılar) varlığı değerlendirildi.

Lezyonların tümü ABCD kuralı, 7 nokta kontrol listesi, 3 nokta kontrol listesi ve CASH algoritması kullanılarak skorlandı.

3.3. Dermatopatolojik Değerlendirme

Dermatoskopik değerlendirme tamamlandıktan sonra lezyonlara ait insizyonel ve eksizyonel biyopsi örneklerinin hematoksil-eozin ile yapılan dermatopatolojik inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonunda lezyonların klinik, dermatoskopik ve dermatopatolojik bulgularının korelasyonu yapıldı. Araştırılan dermatoskopik özelliklerin malin ve benin lezyonlarda görülme sıklıkları, dermatoskopik skora sistemleri ile elde edilen skorların dermatopatolojik tanıyla uyumu değerlendirildi. Dermatoskopik skora sistemlerinin duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluk oranları hesaplandı.

Duyarlılık (Sensitivite): Gerçek hastalar içerisinde testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisite): Gerçek sağlamlar içinde testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Doğruluk oranı: Hastalığa ilişkin bir medikal testin, bir bireyi gerçekten hasta ise hasta (+), değilse sağlam (-) oluşunu tanımlama oranıdır.

Bulguların istatistiksel incelemesinde bilgisayar ortamında “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15” programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, ortanca, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla da Mann Whitney U ve Ki kare testleri kullanıldı. $P < 0,05$ olduğunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 114 hastanın toplam 150 melanositik lezyonu alındı. Hastaların yaşları 3-92 arasında değişmekte olup ortalama yaş $39,17 \pm 18,796$ idi (Tablo 4.1). Hastaların 60'ı kadın (%52,6), 54'ü (%47,4) erkekti (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastalarda yaş dağılımı

Hasta sayısı	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	Minimum yaş	Maksimum yaş
114	39,17	38	18,796	3	92

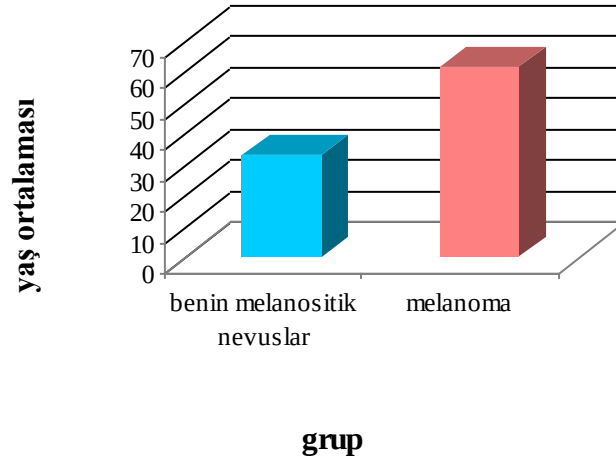
Tablo 4.2. Hastalarda cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yüzde
Kadın	60	52,6
Erkek	54	47,4

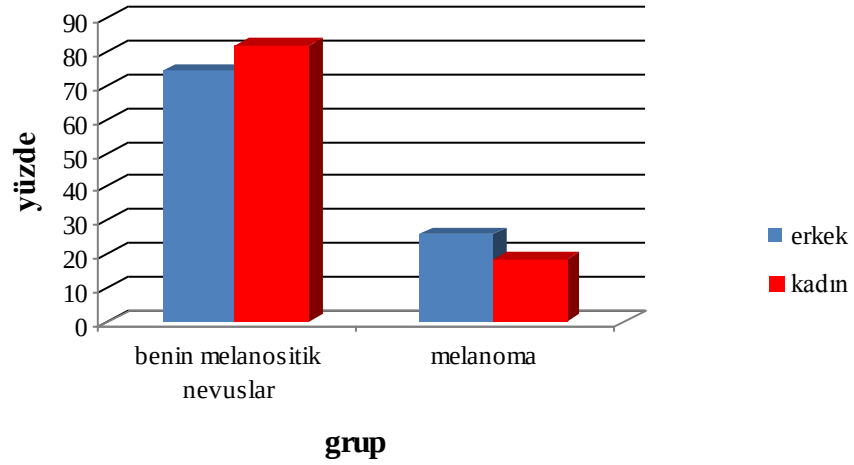
Çalışmaya alınan 150 melanositik lezyonun 47'si (%31,4) dermal nevus, 24'ü (%16) bileşik nevus, 3'ü (%2) jonksiyonel nevus, 4'ü (%2,7) doğumsal melanositik nevus, 11'i (% 7,3) mavi nevus, 6'sı (%4) Spitz nevus, 20'si (%13,3) Clark nevus olmak üzere benin melanositik nevus iken 35'i (%23,3) melanoma idi. 35 melanoma lezyonunun 25'i (%71,4) primer kutanöz melanoma, 10'u (%28,6) metastatik kutanöz melanoma lezyonuydu.

Benin melanositik nevusları olan hastaların yaş ortalaması $32,9 \pm 14,9$ iken, melanoma tanısı alan hastaların yaş ortalaması $61,2 \pm 13,7$ bulundu. Özellikle melanoma lezyonlarının ileri yaşta görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 4.1).

54 erkek hastanın 40'ında (%74,1) benin melanositik nevus, 14'ünde (%25,9) melanoma saptanırken, 60 kadın hastanın 49'unda (%81,7) benin melanositik nevus, 11'inde (%18,3) melanoma saptandı. Melanomanın kadın ve erkek hastalar arasında dağılımında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Grafik 4.2).



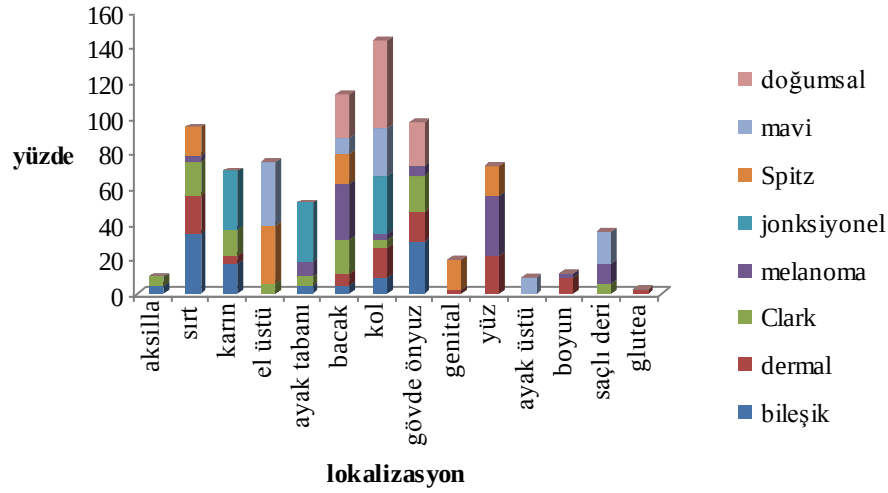
Grafik 4.1. Benin melanositik nevuslar ve melanomada yaş dağılımı



Grafik 4.2. Benin melanositik nevuslar ve melanomada cinsiyetler arası dağılım

47 dermal nevusun 10'u (%21,3) sırtta, 2'si (%4,3) karında, 3'ü (%6,4) bacakta, 8'i (%17) kolda, 8'i (%17) gövde ön yüzde, 1'i (%2,1) genital bölgede, 10'u (%21,3) yüzde, 4'ü (%8,5) boyunda ve 1'i (%2,1) gluteal bölgede; 24 bileşik nevusun 1'i (%4,2) aksillada, 8'i (%33,3) sırtta, 4'ü (%16,6) karında, 1'i (%4,2) ayak tabanında, 1'i (%4,2) bacakta, 2'si (%8,3) kolda, 7'si (%29,2) gövde ön yüzde; 20 Clark nevusun 1'i (%5) aksillada, 4'ü (%20) sırtta, 3'ü (%15) karında, 1'i

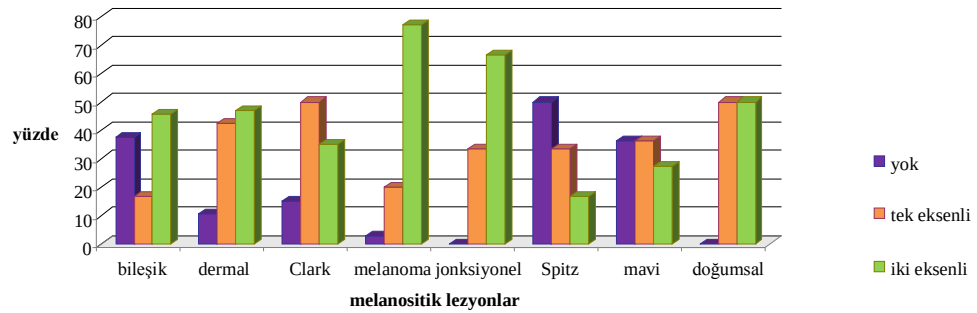
(%5) el dorsumunda, 1'i (%5) ayak tabanında, 4'ü (%20) bacakta, 1'i (%5) kolda, 4'ü (%20) gövde ön yüzde, 1'i (%5) saçlı deride; 3 jonksiyonel nevusun 1'i (%33,3) karında, 1'i (%33,3) ayak tabanında, 1'i (%33,3) kolda; 6 Spitz nevusun 1'i (%16,7) sırtta, 2'si (%33,3) el dorsumunda, 1'i (%16,7) bacakta, 1'i (%16,7) genital bölgede, 1'i (%16,7) yüzde; 11 mavi nevusun 4'ü (%36,4) el dorsumunda, 1'i (%9,1) bacakta, 3'ü (%27,3) kolda, 1'i (%9,1) ayak dorsumunda, 2'si (%18,2) saçlı deride; 4 doğumsal melanositik nevusun 1'i (%25) bacakta, 1'i (%25) gövde ön yüzde, 2'si (%50) kolda yerleşmişti. 35 melanomanın 1'i (%2,9) sırtta, 3'ü (%8,6) ayak tabanında, 11'i (%31,4) bacakta, 1'i (%2,9) kolda, 2'si (%5,7) gövde ön yüzde, 12'si (%34,3) yüzde, 1'i (%2,9) boyunda ve 4'ü (%11,4) saçlı deride lokalizeydi (Grafik 4.3). 35 melanoma lezyonu arasında yer alan 10 kutanöz metastatik melanoma lezyonunun tümü bacakta bulunmaktaydı.



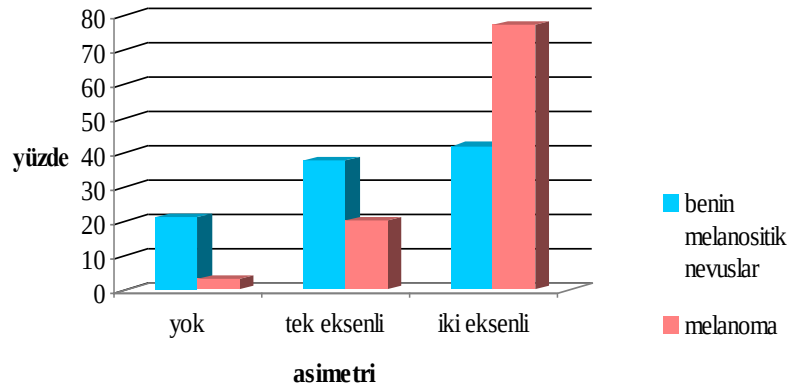
Grafik 4.3. Lezyonların lokalizasyonlara göre dağılımı

24 bileşik nevusun 9'unda (%37,5), 47 dermal nevusun 5'inde (%10,6), 20 Clark nevusun 3'ünde (%15), 35 melanomanın 1'inde (%2,9), 6 Spitz nevusun 3'ünde (%50), 11 mavi nevusun 4'ünde (%36,4) asimetri saptanmadı. Bileşik nevusların 4'ü (%16,7), dermal nevusların 20'si (%42,6), Clark nevusların 10'u (%50), melanomaların 7'si (%20), jonksiyonel nevusların 1'i (%33,3), Spitz

nevusların 2'si (%33,3), mavi nevusların 4'ü (%36,4), doğumsal melanositik nevusların 2'si (%50) tek eksenli asimetrikti. İki eksenli asimetri varlığı 11 (%45,8) bileşik nevusta, 22 (%46,8) dermal nevusta, 7 (% 35) Clark nevusta, 27 (%77,1) melanomada, 2 (%66,7) jonksiyonel nevusta, 1 (%16,7) Spitz nevusta, 3 (%27,3) mavi nevusta ve 2 (%50) doğumsal melanositik nevusta saptandı (Grafik 4.4). Melanomalarda iki eksenli asimetri varlığı, benin melanositik nevuslarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.5).



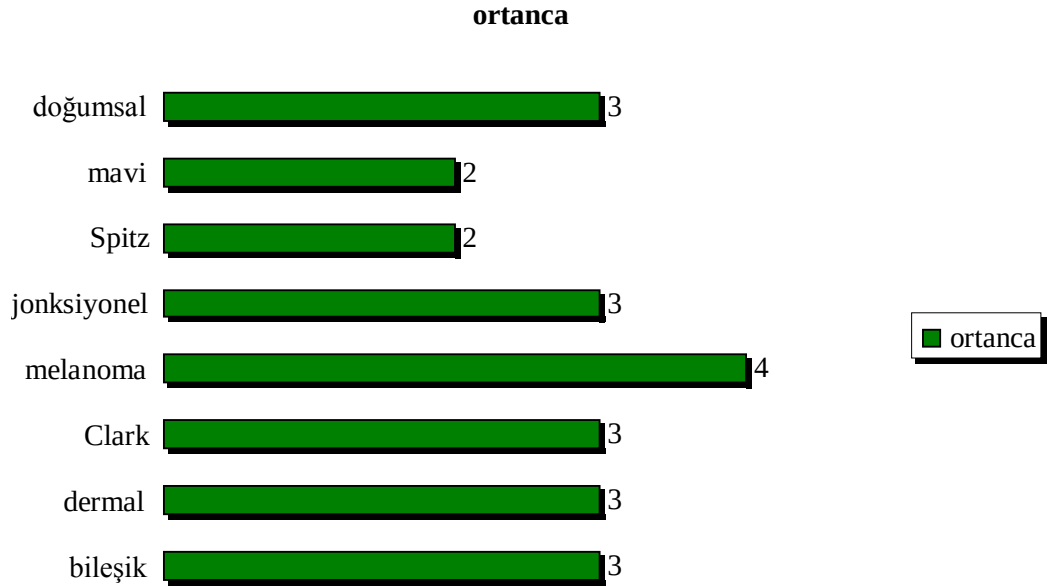
Grafik 4.4. Melanositik lezyonlarda asimetri varlığı



Grafik 4.5. Benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında asimetri varlığının karşılaştırılması

Lezyonlarda renk sayısına bakıldığında sadece mavi nevusların 5'inde (%45,5) tek renk; bileşik nevusların 5'inde (%20,8), dermal nevusların 8'inde

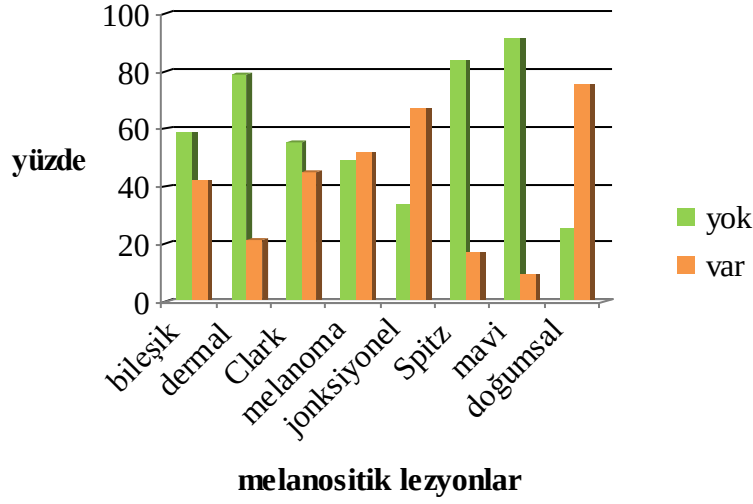
(%17), Clark nevusların 4'ünde (%20), melanomaların 3'ünde (%8,6), jonksiyonel nevusların 1'inde (%33,3), Spitz nevusların 3'ünde (%50), mavi nevusların 4'ünde (%36,4), doğumsal melanositik nevusların 1'inde (%25) iki renk; bileşik nevusların 15'inde (%62,5), dermal nevusların 24'ünde (%51,1), Clark nevusların 12'sinde (%60), melanomaların 14'ünde (%40), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 2'sinde (%33,3), doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75) üç renk; bileşik nevusların 3'ünde (%12,5), dermal nevusların 11'inde (%23,4), Clark nevusların 3'ünde (%15), melanomaların 10'unda (%28,6), mavi nevusların 2'sinde (%18,2) dört renk; bileşik nevusların 1'inde (%4,2), dermal nevusların 2'sinde (%4,3), Clark nevusların 1'inde (%5), melanomaların 8'inde (%22,9) beş renk, 2 (%4,3) dermal nevusta ve 1 (%16,7) Spitz nevusta altı renk saptandı. Renk sayısının ortancası 4 olup en yüksek melanomalarda saptandı (Grafik 4.6). Melanomalarda renk sayısının fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).



Grafik 4.6. Melanositik lezyonlarda renk sayısının ortanca değerleri

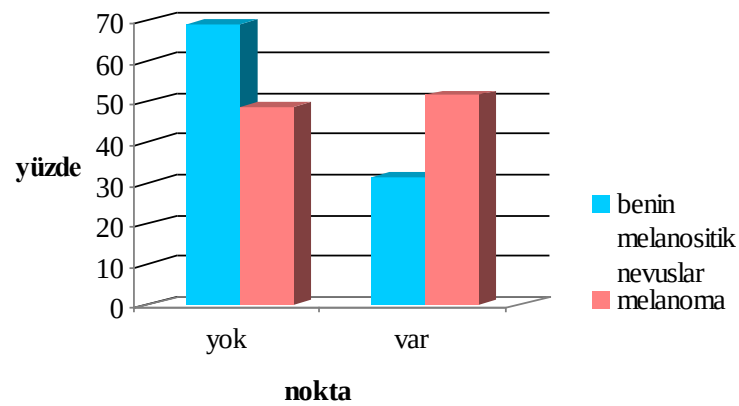
Bileşik nevusların 10'unda (%41,7), dermal nevusların 10'unda (%21,3), Clark nevusların 9'unda (%45), melanomaların 18'inde (%51,4) , jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 1'inde (% 16,7), mavi nevusların

1'inde (%9,1), doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75) noktalar izlendi (Grafik 4.7).



Grafik 4.7. Melanositik lezyonlarda nokta varlığı

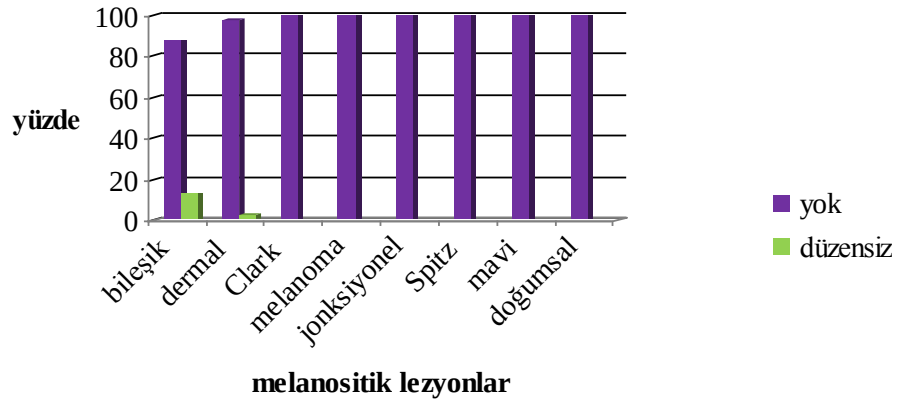
Benin melanositik nevuslar ve melanomalar nokta varlığı açısından karşılaştırıldığında benin lezyonların %31,3'ünde, melanomaların ise %51,4'ünde nokta izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p < 0,05$) (Grafik 4.8).



Grafik 4.8. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların nokta varlığı açısından karşılaştırılması

Noktalar renklerine göre açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah ve gri olmak üzere dört grupta ele alındı. Düzenli ve düzensiz oluşlarına göre gruplandırıldı.

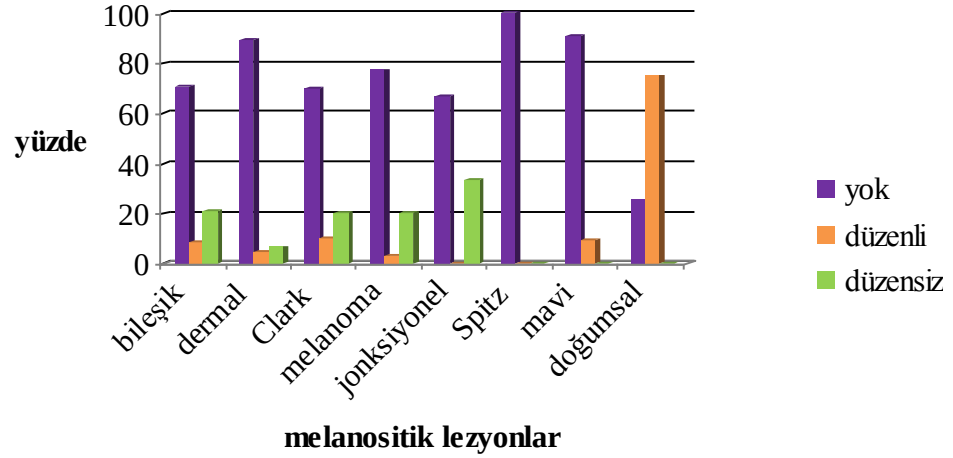
Açık kahverenkli noktalar düzensiz yerleşimli olarak sadece bileşik nevusların 3 tanesinde (%12,5) ve 1 (%2,1) dermal nevusta görüldü. Düzenli yerleşimli açık kahverengi noktalara hiç rastlanmazken, bileşik nevusların 21'inde (%87,5), dermal nevusların 46'sında (%97,9) ve diğer melanositik lezyonların hiçbirinde (%100) açık kahverengi nokta görülmedi (Grafik 4.9). İstatistiksel olarak benin melanositik nevuslar ve melanomalarda açık kahverenkli nokta varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Grafik 4.9. Açık kahverengi noktaların varlığı

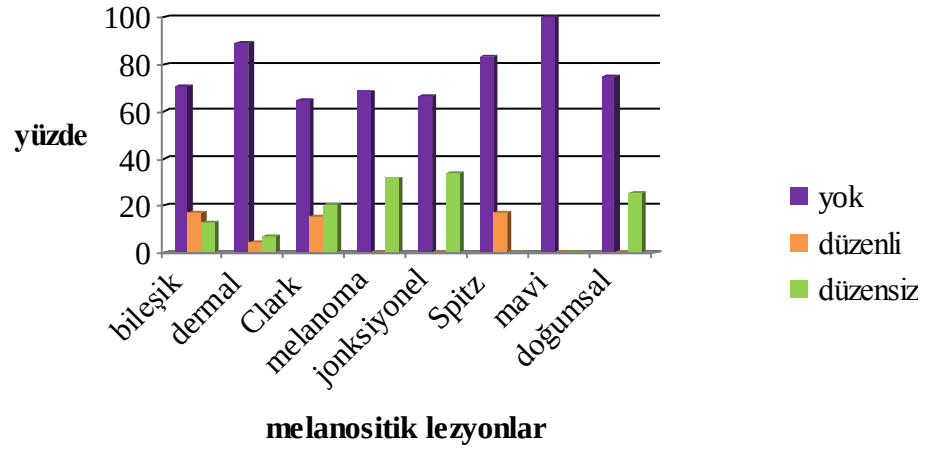
Bileşik nevusların 2'sinde (%8,3), dermal nevusların 2'sinde (%4,3), Clark nevusların 2'sinde (%10), melanomaların 1'inde (%2,9), mavi nevusların 1'inde (%9,1), doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75) düzenli koyu kahverengi noktalar; bileşik nevusların 5'inde (%20,8), dermal nevusların 3'ünde (%6,4), Clark nevusların 4'ünde (%20), melanomaların 7'sinde (%20), jonksiyonel nevusların 1'inde (%33,3) ise düzensiz koyu kahverengi noktalar saptandı. Bileşik nevusların 17'sinde (%70,8), dermal nevusların 42'sinde (%89,4), Clark nevusların 14'ünde (%70), melanomaların 27'sinde (%77,1), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların tümünde (%100), mavi nevusların 10'unda (%90,9) ve doğumsal

melanositik nevusların 1'inde (%25) koyu kahverengi nokta görülmedi (Grafik 4.10). İstatistiksel olarak benin melanositik nevuslar ve melanomalarda koyu kahverengi nokta varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

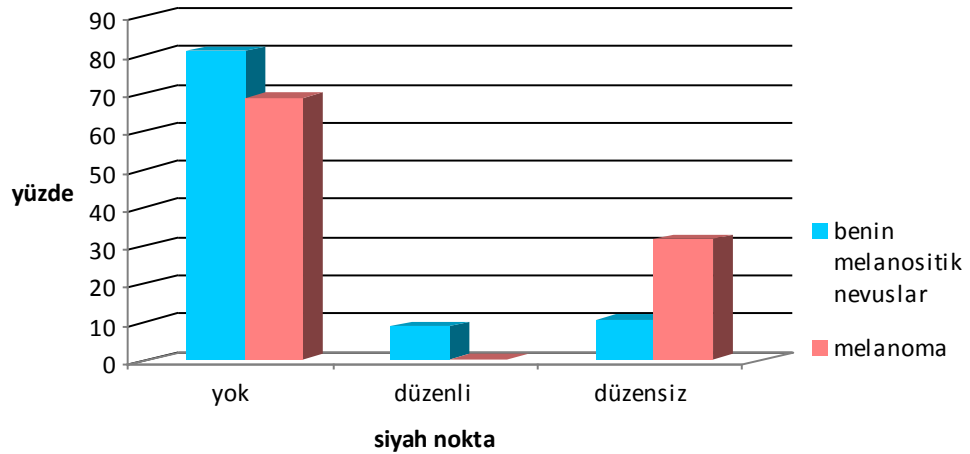


Grafik 4.10. Koyu kahverengi noktaların varlığı

Siyah noktalar bileşik nevusların 4'ünde (%16,7), dermal nevusların 2'sinde (%4,3), Clark nevusların 3'ünde (%15), Spitz nevusların 1'inde (% 16,7) düzenli olarak bulunurken, bileşik nevusların 3'ünde (%12,5), dermal nevusların 3'ünde (%6,4), Clark nevusların 4'ünde (%20), melanomaların 11'inde (%33,3), jonksiyonel nevusların 1'inde (%33,3) ve doğumsal melanositik nevusların 1'inde (%25) düzensiz olarak izlendi. Bileşik nevusların 17'sinde (%70,8), dermal nevusların 42'sinde (%89,4), Clark nevusların 13'ünde (%65), melanomaların 24'ünde (%68,6), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 5'inde (%83,3), mavi nevusların tümünde (%100) ve doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75) siyah nokta saptanmadı (Grafik 4.11). Düzensiz siyah noktaların melanomalarda benin melanositik nevuslara oranla daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.12).

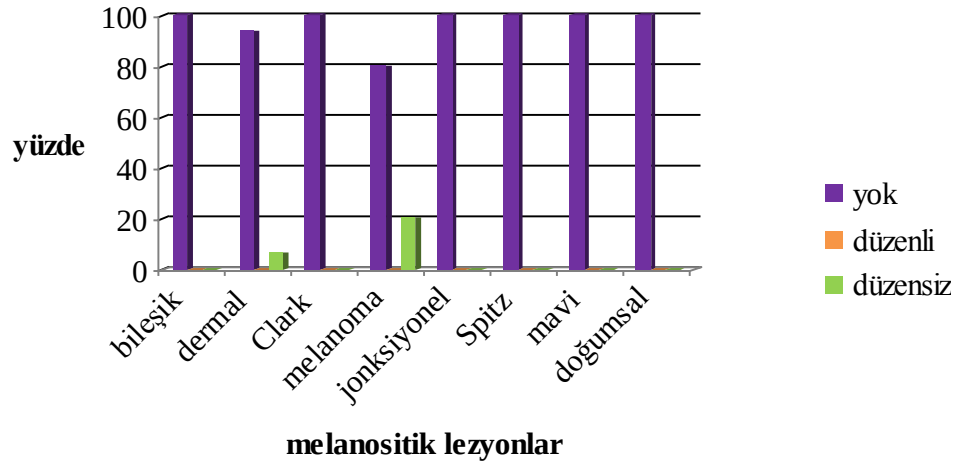


Grafik 4.11. Siyah noktaların varlığı

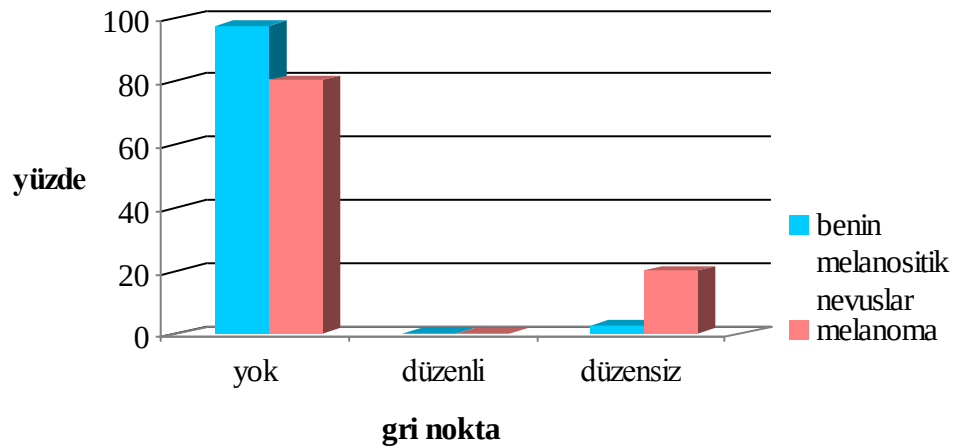


Grafik 4.12. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların siyah nokta varlığı açısından karşılaştırılması

Bileşik, Clark, jonksiyonel, Spitz, mavi ve doğumsal melanositik nevusların tümünde (%100), dermal nevusların 44'ünde (%93,6), melanomaların 28'inde (%80) gri nokta görülmezken; dermal nevusların 3'ünde (%6,4) ve melanomaların 7'sinde (%20) düzensiz yerleşimli gri noktalara rastlandı (Grafik 4.13). Melanomalar ve benin melanositik nevuslar arasında düzensiz gri nokta varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 4.14).



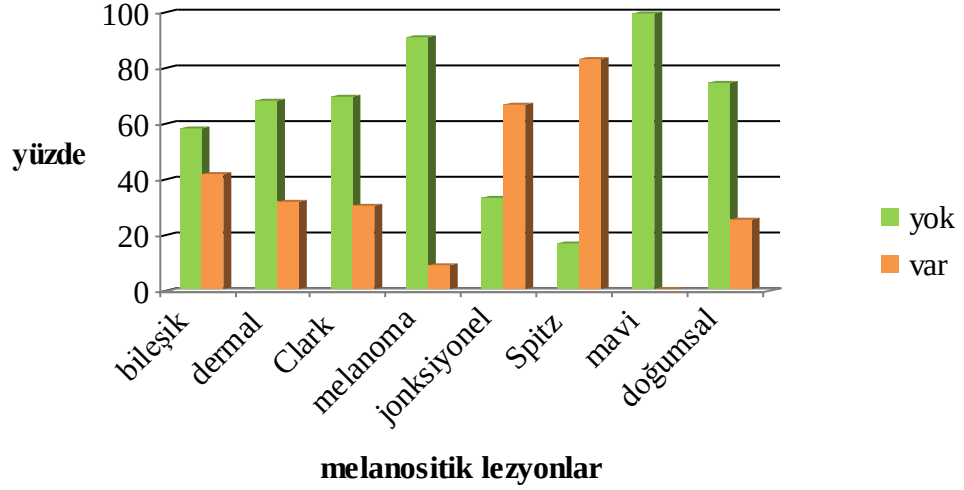
Grafik 4.13. Gri noktaların varlığı



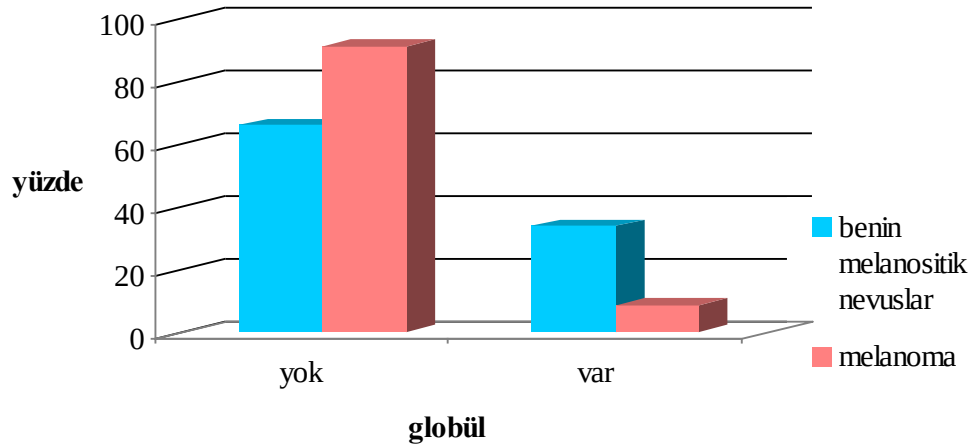
Grafik 4.14. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların gri nokta varlığı açısından karşılaştırılması

Lezyonlarda globüllerin varlığına bakıldığında bileşik nevusların 10'unda (%41,7), dermal nevusların 15'inde (%31,9), Clark nevusların 6'sında (%30), melanomaların 3'ünde (%8,6), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 5'inde (%83,3) ve 1 doğumsal melanositik nevusta (%25) globüller izlendi. Sadece mavi nevuslarda globül yapısına rastlanmadı (Grafik 4.15). Benin

melanositik nevuslar ve melanomalar globül varlığı açısından karşılaştırıldığından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p<0,05$) (Grafik 4.16).



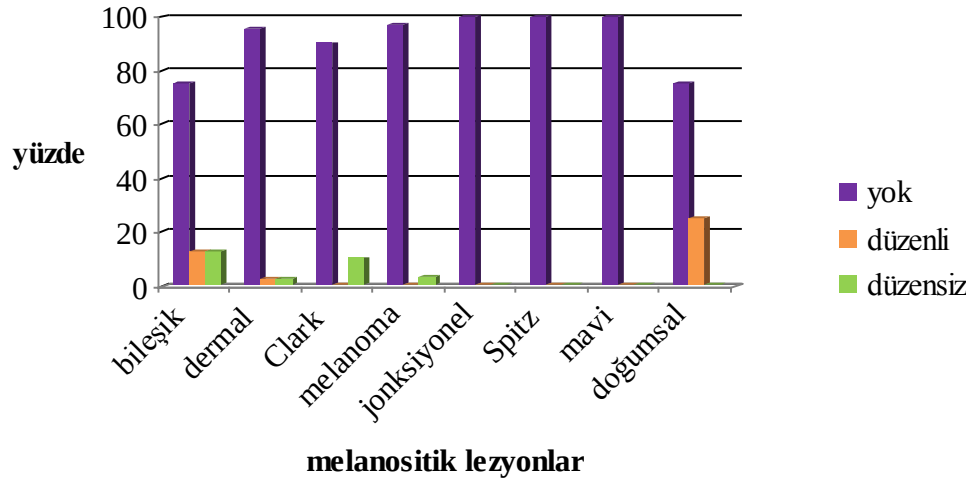
Grafik 4.15. Globüllerin varlığı



Grafik 4.16. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların globül varlığı açısından karşılaştırılması

Globüller açık kahverengi, koyu kahverengi ve siyah olmak üzere üç renk açısından değerlendirildi. Düzenli veya düzensiz dağılımları kaydedildi.

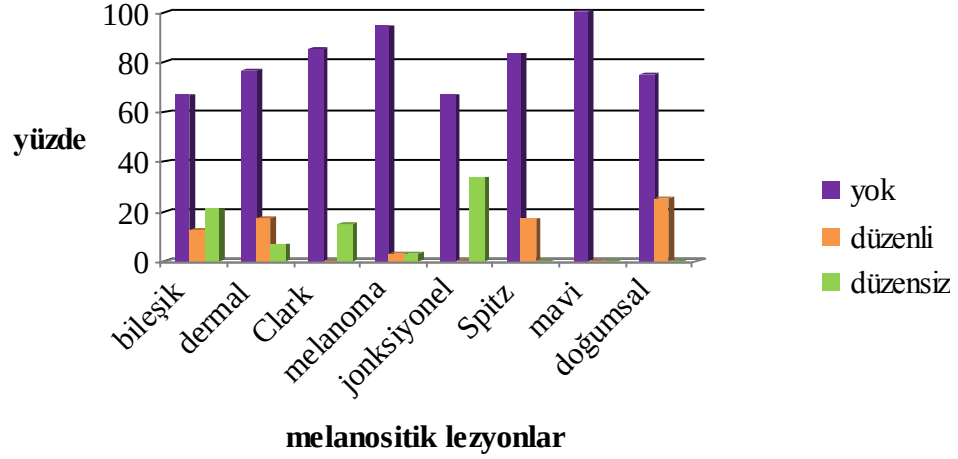
Açık kahverengi globüller bileşik nevusların 18'inde (%75), dermal nevusların 45'inde (%95,7), Clark nevusların 18'inde (%90), melanomaların 34'ünde (%97,1), doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75), jonksiyonel, mavi ve Spitz nevusların ise hiçbirinde (%100) izlenmedi. Bileşik nevusların 3'ünde (%12,5), dermal nevusların 1'inde (%2,1) ve doğumsal melanositik nevusların 1'inde (%25) düzenli; bileşik nevusların 3'ünde (%12,5), dermal nevusların 1'inde (%2,1), Clark nevusların 2'sinde (%10) ve melanomaların 1'inde (%2,9) düzensiz dağılımlı açık kahverengi globüller kaydedildi (Grafik 4.17). Benin melanositik nevuslar ve melanomalarda açık kahverengi globüllerin varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).



Grafik 4.17. Açık kahverengi globüllerin varlığı

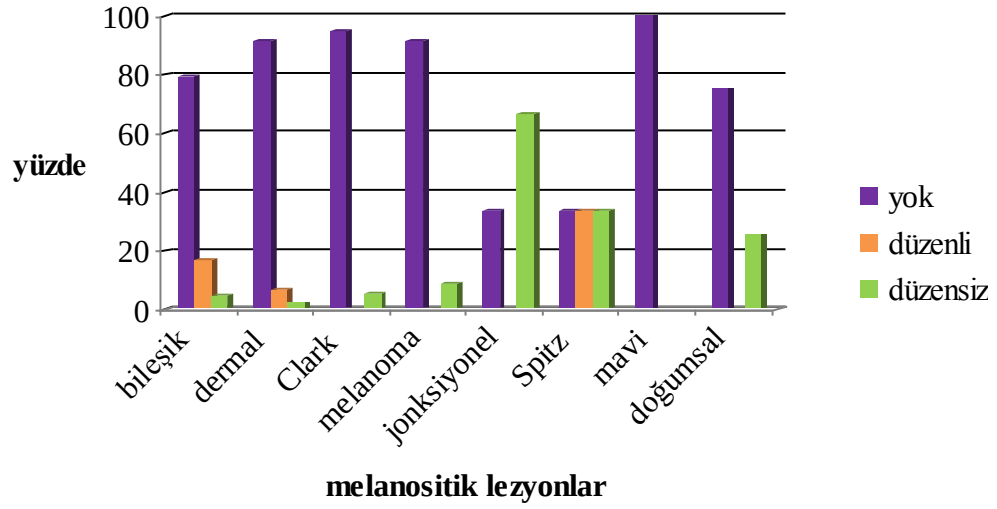
Koyu kahverengi globüller bileşik nevusların 16'sında (%66,7), dermal nevusların 36'sında (%76,6), Clark nevusların 17'sinde (%85), melanomaların 33'ünde (%95,3), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 5'inde (%83,3), mavi nevusların tümünde (%100) ve doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75) izlenmedi. Bileşik nevusların 3'ünde (%12,5), dermal nevusların 8'inde (%17), melanomaların 1'inde (%2,9), Spitz nevusların 1'inde (%16,7), doğumsal melanositik nevusların 1'inde (%25) düzenli; bileşik nevusların 5'inde (%20,8), dermal nevusların 3'ünde (%6,4), Clark nevusların 3'ünde (%15),

melanomaların 1'inde (%2,9) ve jonksiyonel nevusların 1'inde (%33,3) düzensiz dağılımlı koyu kahverengi globüllere rastlandı (Grafik 4.18). Benin melanositik nevuslar ve melanomalar karşılaştırıldığında koyu kahverengi globüllerin varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).



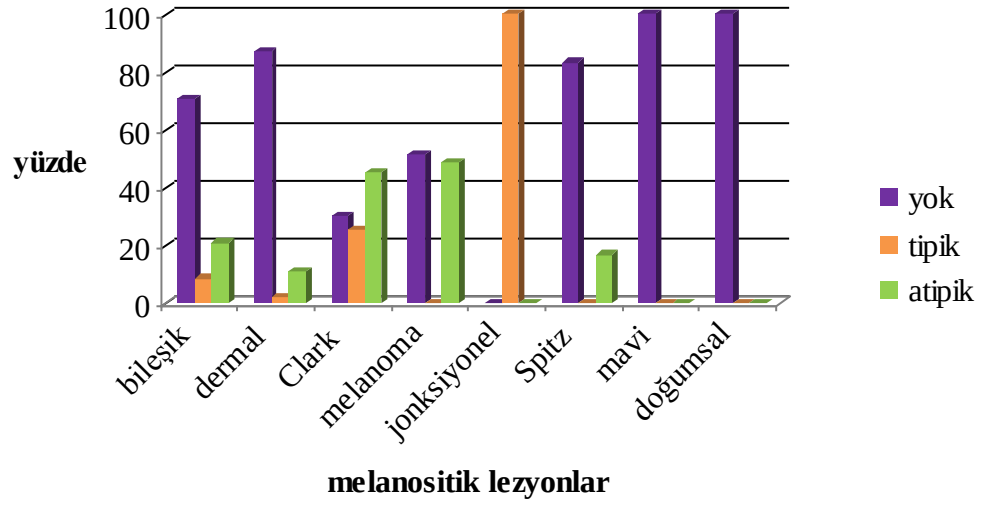
Grafik 4.18. Koyu kahverengi globüllerin varlığı

Siyah globüller bileşik nevusların 19'unda (%79,2), dermal nevusların 43'ünde (%91,5), Clark nevusların 19'unda (%95), melanomaların 32'sinde (%91,4), jonksiyonel nevusların 1'inde (%33,3), Spitz nevusların 2'sinde (%33,3), mavi nevusların tümünde (%100) ve doğumsal melanositik nevusların 3'ünde (%75) izlenmedi. Bileşik nevusların 4'ünde (%16,7), dermal nevusların 3'ünde (%6,4), Spitz nevusların 2'sinde (%33,3) düzenli; bileşik nevusların 1'inde (%4,2), dermal nevusların 1'inde (%2,1), Clark nevusların 1'inde (%5), melanomaların 3'ünde (%8,6), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 2'sinde (%33,3) ve doğumsal melanositik nevusların 1'inde (%25) düzensiz dağılımlı siyah globüllere rastlandı (Grafik 4.19). Benin melanositik nevuslar ve melanomalar karşılaştırıldığında siyah globüllerin varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

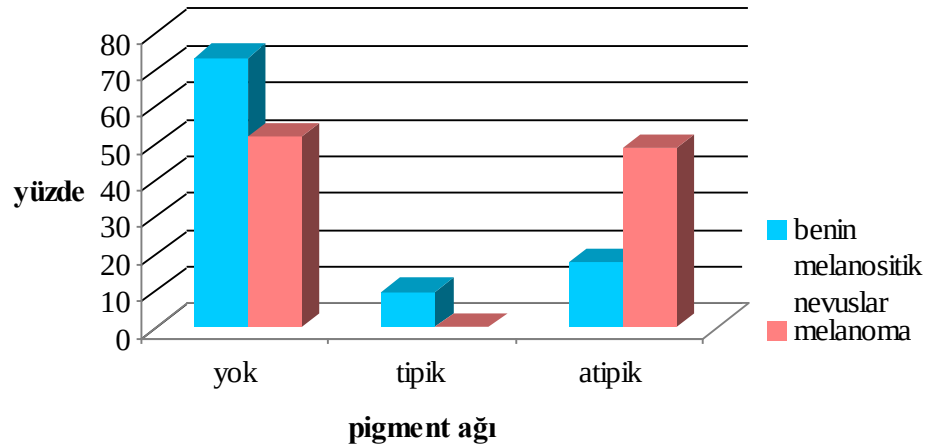


Grafik 4.19. Siyah globüller varlığı

Lezyonlarda pigment ağ yapısının varlığı, atipik veya tipik görünümü değerlendirildi. Bileşik nevusların 17'sinde (%70,8), dermal nevusların 41'inde (%87,2), Clark nevusların 6'sında (%30), melanomaların 18'inde (%51,4), Spitz nevusların 5'inde (%83,3), mavi ve doğumsal melanositik nevusların ise tümünde (%100) pigment ağına rastlanmadı. Bileşik nevusların 2'sinde (%8,3), dermal nevusların 1'inde (%2,1), Clark nevusların 5'inde (%25), jonksiyonel nevusların tümünde (%100) tipik pigment ağ yapısı izlenirken; bileşik nevusların 5'inde (%20,8), dermal nevusların 5'inde (%10,6), Clark nevusların 9'unda (%45), melanomaların 17'sinde (%48,6) ve Spitz nevusların 1'inde (%16,7) atipik pigment ağ yapısı görüldü (Grafik 4.20). Atipik pigment ağının varlığı açısından benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Grafik 4.21).



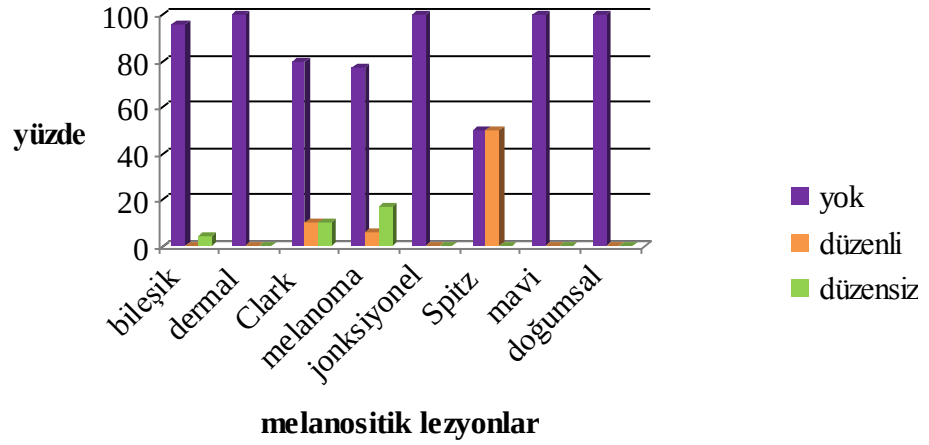
Grafik 4.20. Pigment ağının varlığı



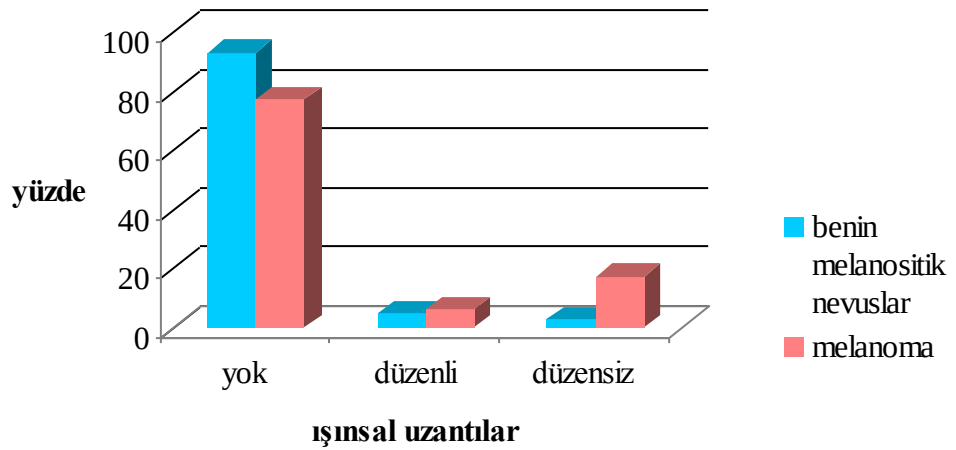
Grafik 4.21. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların pigment ağ yapısı açısından karşılaştırılması

Lezyonlarda ışımsal uzantıların varlığı, düzenli ya da düzensiz yerleşimli oluşları değerlendirildi. Bileşik nevusların 23'ünde (%95,8), dermal, jonksiyonel, mavi ve doğumsal melanositik nevusların tümünde (%100), Clark nevusların 16'sında (%80), melanomaların 27'sinde (%77,1) ve Spitz nevusların 3'ünde (%50) ışımsal uzantılara rastlanmazken; Clark nevusların 2'sinde (%10), melanomaların

2'sinde (%5,7), Spitz nevusların 3'ünde (%50) düzenli dağılımlı, bileşik nevusların 1'inde, Clark nevusların 2'sinde (%10) ve melanomaların 6'sında (%17,1) düzensiz dağılımlı ışımsal uzantılar izlendi (Grafik 4.22). Düzensiz ışımsal uzantıların varlığı açısından melanomalar benin melanositik nevuslarla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Grafik 4.23).

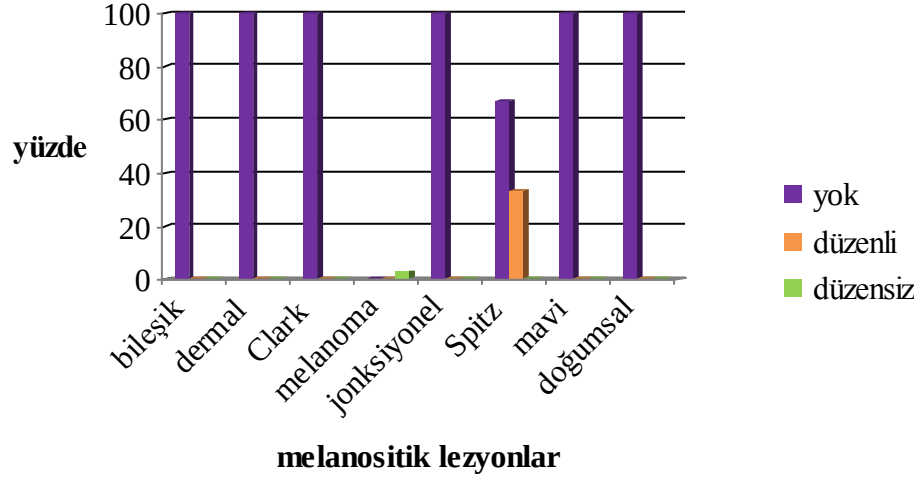


Grafik 4.22. Işımsal uzantıların varlığı



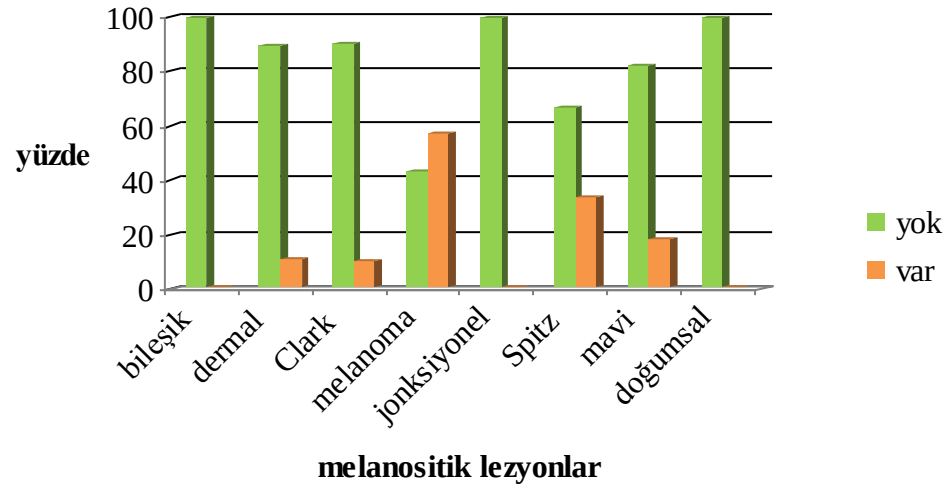
Grafik 4.23. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların ışımsal uzantıların varlığı açısından karşılaştırılması

Psödopodlar bileşik, dermal, Clark, jonksiyonel, mavi ve doğumsal melanositik nevusların tümünde görülmezken; Spitz nevusların 2'sinde (%33,3) düzenli yerleşimli, melanomaların 1'inde (%2,9) düzensiz yerleşimli olarak bulunmaktaydı (Grafik 4.24). Sayının yetersiz olması nedeniyle benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

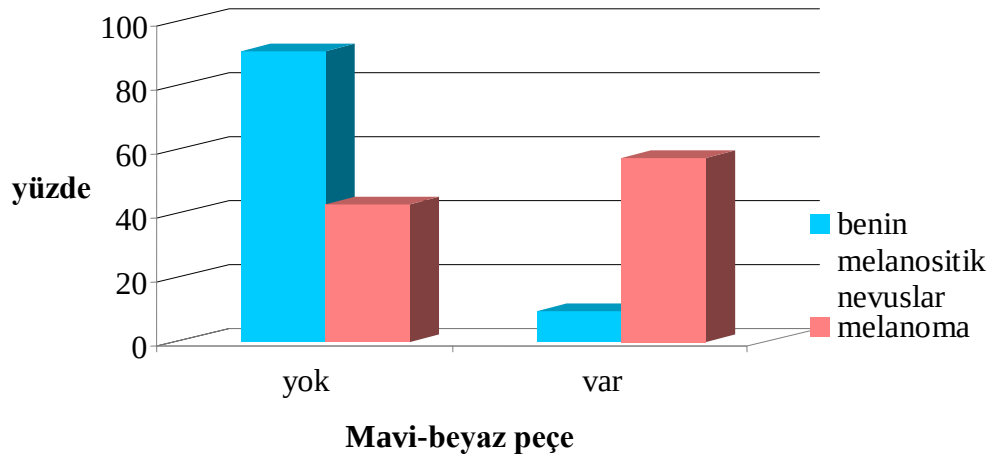


Grafik 4.24. Psödopod varlığı

Mavi-beyaz peçe görünümü bileşik, jonksiyonel ve doğumsal nevusların tümünde (%100), dermal nevusların 42'sinde (%89,4), Clark nevusların 18'inde (%90), melanomaların 15'inde (%42,9), Spitz nevusların 4'ünde (%66,7), mavi nevusların 9'unda (%81,8) saptanmazken; dermal nevusların 5'inde (%10,6), Clark nevusların 2'sinde (%10), melanomaların 20'sinde (%57,1), Spitz nevusların 2'sinde (%33,3) ve mavi nevusların 2'sinde (%18,2) izlendi (Grafik 4.25). Mavi-beyaz peçe varlığı açısından karşılaştırıldığında melanomalar ve benin melanositik nevuslar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.26).



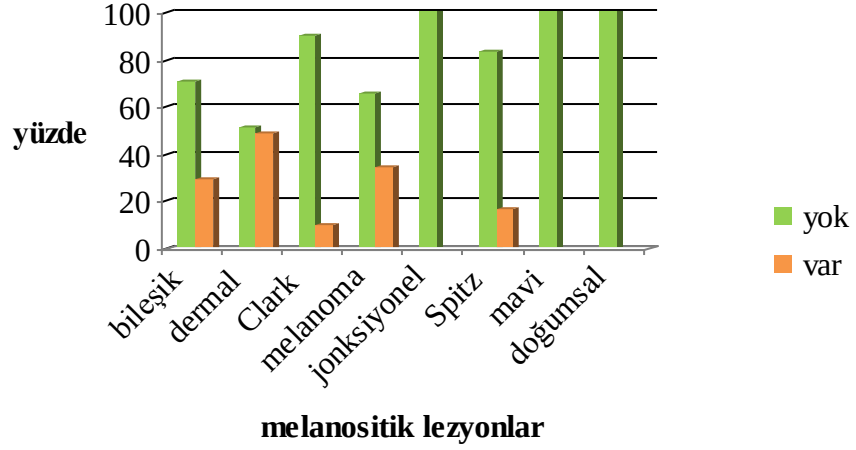
Grafik 4.25. Mavi-beyaz peçe varlığı



Grafik 4.26. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların mavi-beyaz peçe varlığı açısından karşılaştırılması

Vasküler yapılarla bileşik nevusların 7'sinde (%29,9), dermal nevusların 23'ünde (%48,9), Clark nevusların 2'sinde (%10), melanomaların 12'sinde (%34,3), Spitz nevusların 1'inde (%16,7) rastlanırken; 17 (%70,8) bileşik nevusta, 24 (%51,1) dermal nevusta, 18 (%90) Clark nevusta, 23 (%65,7) melanomada, 5 (%83,3) Spitz nevusta, jonksiyonel, mavi ve doğumsal melanositik nevusların

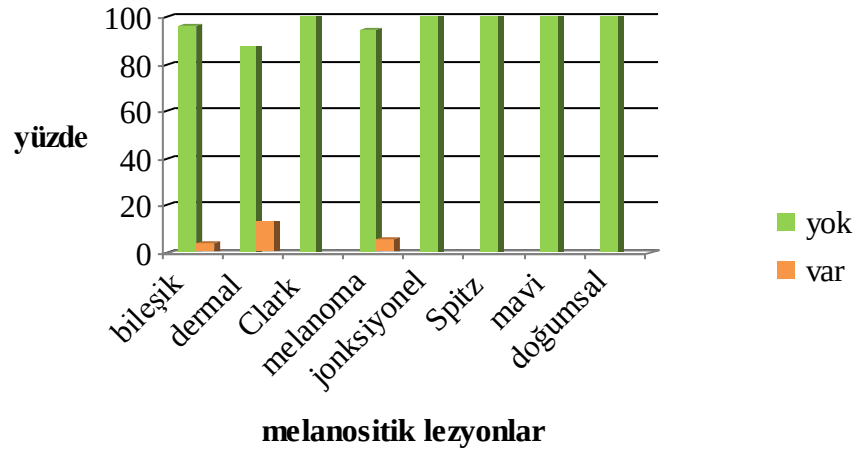
hiçbirinde (%100) vasküler yapılar izlenmedi (Grafik 4.27). Benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).



Grafik 4.27. Vasküler yapıların varlığı

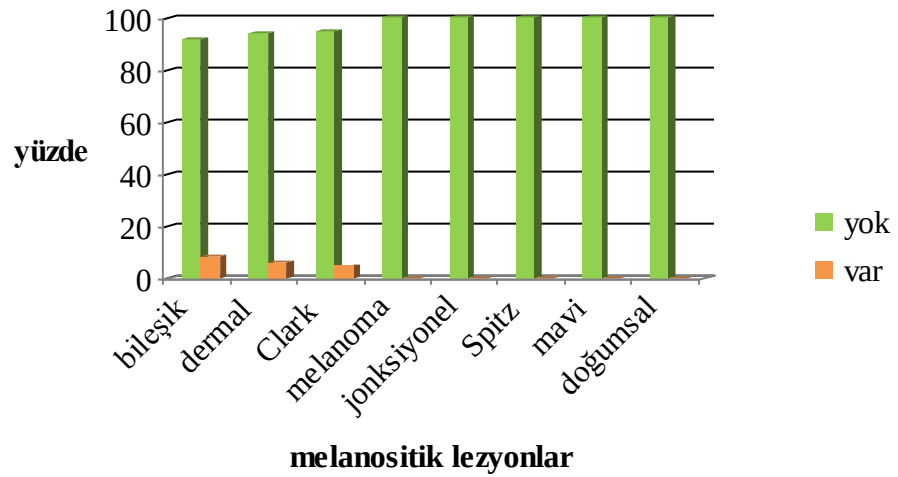
Vasküler yapılar; lineer irregüler damarlar, noktasal damarlar, virgül şeklindeki damarlar ve polimorfik damarlar olmak üzere ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Lineer irregüler damarlar tek başına bileşik nevusların 1'inde (%4,2), dermal nevusların 6'sında (%12,8), melanomaların 2'sinde (%5,7) saptandı. Clark, jonksiyonel, Spitz, mavi ve doğumsal melanositik nevuslarda izlenmedi (Grafik 4.28). Melanomalar ve benin melanositik nevuslar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).



Grafik 4.28. Lineer irregüler damarların varlığı

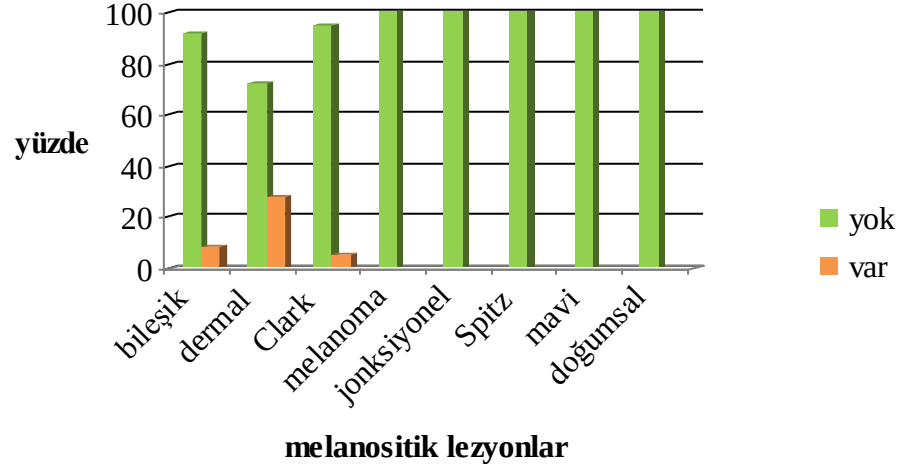
Noktasal damarlar tek başına bileşik nevusların 2'sinde (%8,3), dermal nevusların 3'ünde (%6,4) ve Clark nevusların 1'inde (%5) izlendi. Tek başına noktasal damarların varlığı melanomalarda, jonksiyonel, Spitz, mavi ve doğumsal melanositik nevuslarda görülmedi (Grafik 4.29). Melanomalar ve benin melanositik nevuslar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).



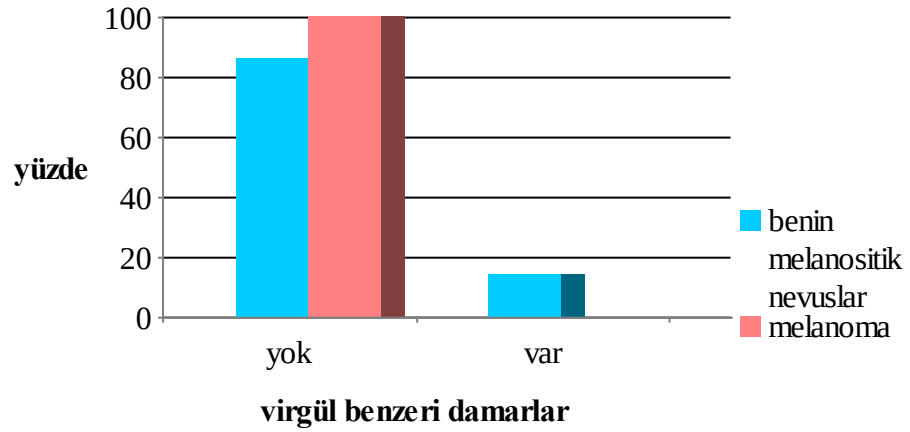
Grafik 4.29. Noktasal damarların varlığı

Virgül benzeri damarlar bileşik nevusların 2'sinde (%8,3), dermal nevusların 13'ünde (%27,7), Clark nevusların 1'inde (%5) izlendi. Virgül benzeri

damarlara melanomalarda, jonksiyonel, Spitz, mavi ve doğumsal melanositik nevuslarda rastlanmadı (Grafik 4.30). Bu damarların melanomalarda hiç görülmezken, benin melanositik nevuslarda izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.31).

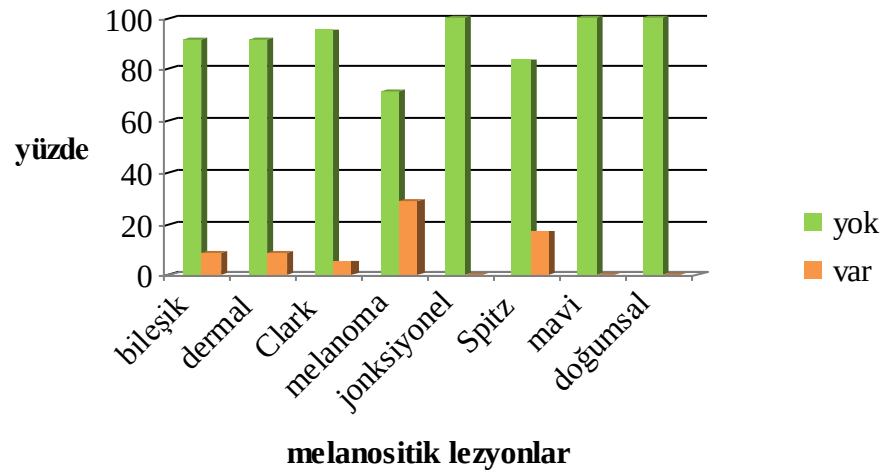


Grafik 4.30. Virgül benzeri damarların varlığı

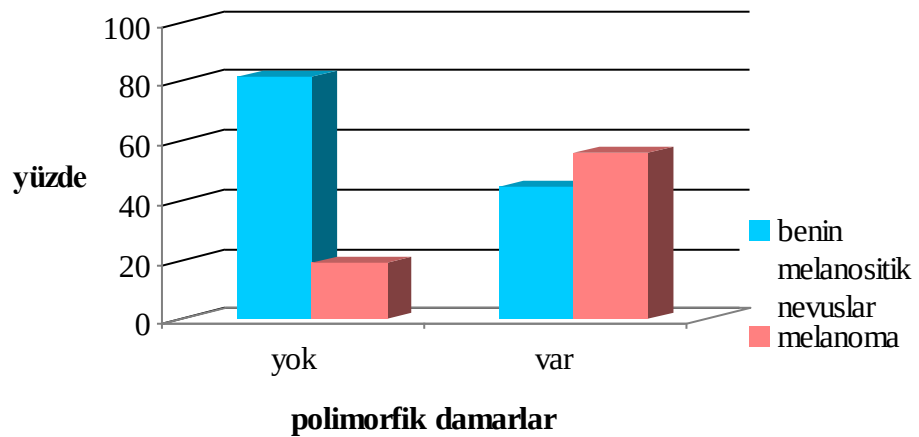


Grafik 4.31. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların virgül benzeri damarların varlığı açısından karşılaştırılması

Lineer irregüler ve noktasal damarların bir arada olduğu polimorfik damarlar; bileşik nevusların 2'sinde (%8,3), dermal nevusların 4'ünde (%8,5), Clark nevusların 1'inde (%5), melanomaların 10'unda (%28,6), Spitz nevusların 1'inde (%16,7) izlendi. Jonksiyonel, mavi ve doğumsal melanositik nevuslarda ise görülmedi (Grafik 4.32). Melanomalarda benin melanositik nevuslara oranla polimorfik damarların daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.33).

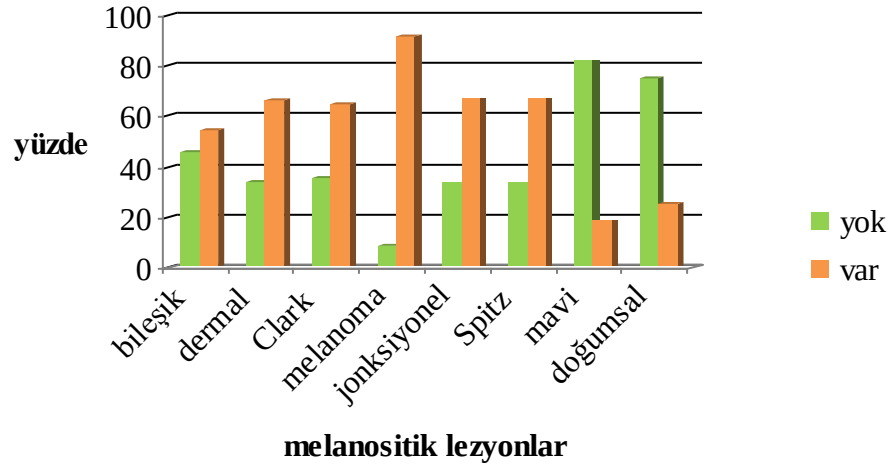


Grafik 4.32. Polimorfik damarların varlığı

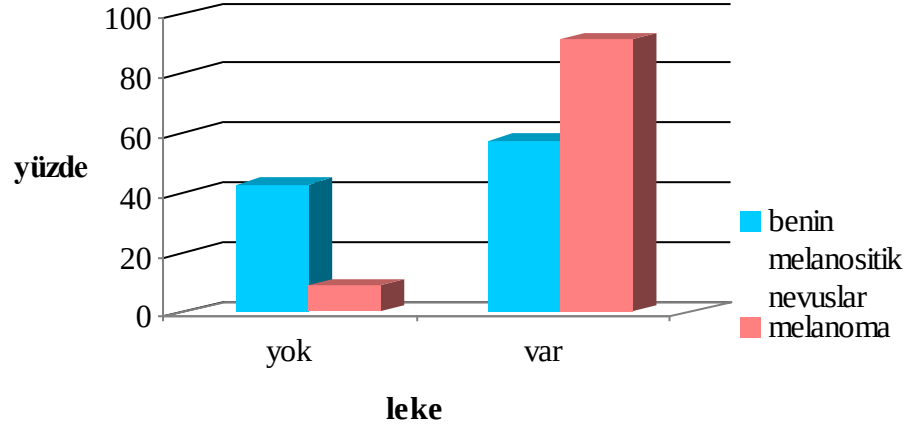


Grafik 4.33. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların polimorfik damarların varlığı açısından karşılaştırılması

Lekeler bileşik nevusların 13'ünde (%54,2), dermal nevusların 31'inde (%66), Clark nevusların 13'ünde (%65), melanomaların 32'sinde (%91,4), jonksiyonel nevusların 2'sinde (%66,7), Spitz nevusların 4'ünde (%66,7), mavi nevusların 2'sinde (%18,2), doğumsal melanositik nevusların 1'inde (%25) izlendi. On bir (%45,8) bileşik nevusta, 16 (%34) dermal nevusta, 7 (%35) Clark nevusta, 3 (%8,6) melanomada, 1 (%33,3) jonksiyonel nevusta, 2 (%33,3) Spitz nevusta, 9 (%81,8) mavi nevusta ve 3 (%75) doğumsal melanositik nevusta görülmedi (Grafik 4.34). Melanomalarda benin melanositik nevuslara oranla lekelerin daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Grafik 4.35).

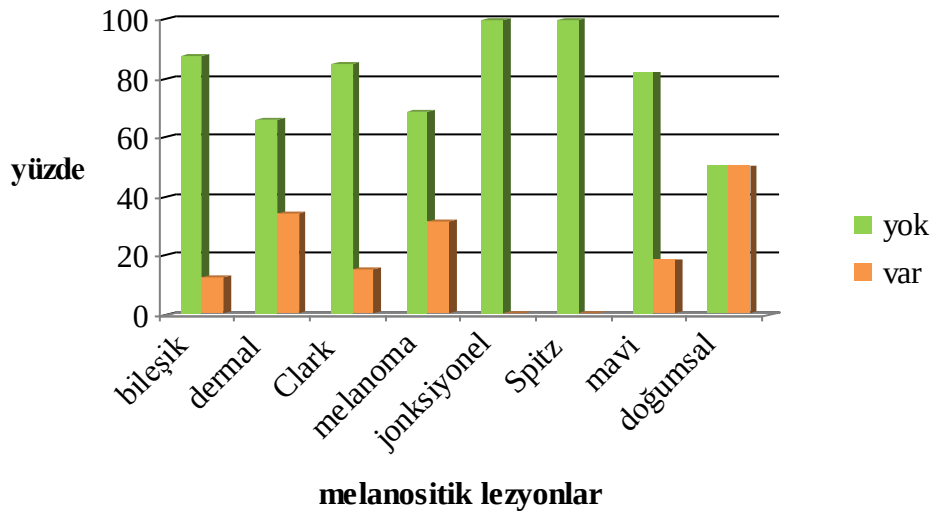


Grafik 4.34. Lekelerin varlığı



Grafik 4.35. Benin melanositik nevuslar ve melanomaların leke varlığı açısından karşılaştırılması

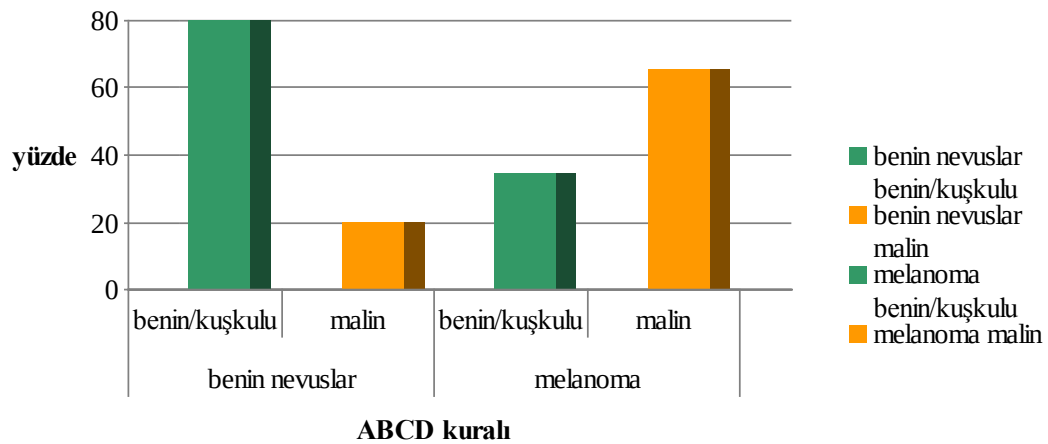
Psödoregressif alanları da içeren regresyon yapıları bileşik nevusların 3'ünde (%12,5), dermal nevusların 16'sında (%34), Clark nevusların 3'ünde (%15), melanomaların 11'inde (%31,4), mavi nevusların 2'sinde (%18,2), doğumsal melanositik nevusların 2'sinde (%50) izlendi. Yirmi bir (% 87,5) bileşik nevusta, 31 (%66) dermal nevusta, 17 (%85) Clark nevusta, 24 (%68,6) melanomada, 9 (%81,8) mavi nevusta, 2 (%50) doğumsal melanositik nevusta, Spitz ve jonksiyonel nevusların tümünde (%100) regresyon yapıları görülmedi (Grafik 4.36).



Grafik 4.36. Regresyon yapılarının varlığı

150 lezyonun tümü ABCD kuralı, yedi nokta kontrol listesi, üç nokta kontrol listesi ve CASH skorlaması kullanılarak puanlandı.

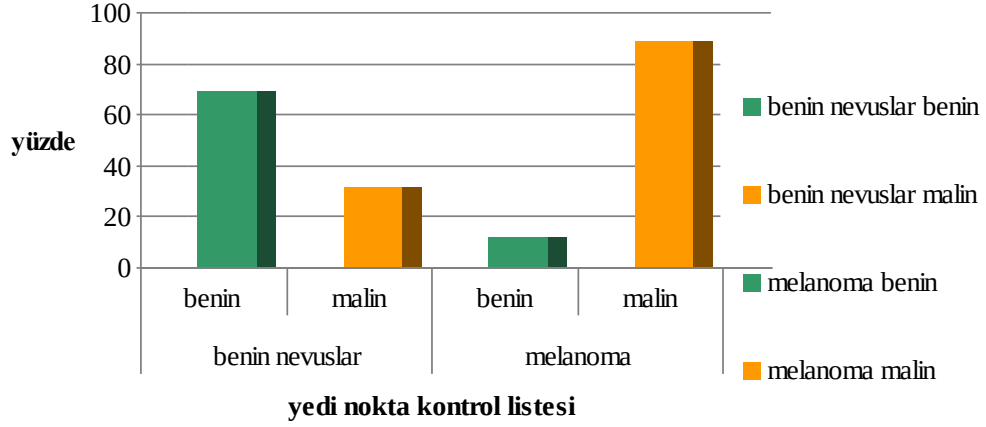
ABCD kuralı ile bileşik nevusların 12'si (%50) benin, 8'i (%33,3) kuşkulu, 4'ü (%16,7) malin; dermal nevusların 25'i (%53,2) benin, 11'i (%23,4) kuşkulu, 11'i (%23,4) malin; Clark nevusların 11'i (%55) benin, 5'i (%25) kuşkulu, 4'ü (%20) malin; melanomaların 9'u (%25,7) benin, 3'ü (%8,6) kuşkulu, 23'ü (%65,7) malin; jonksiyonel nevusların 2'si (%66,7) benin, 1'i (%33,3) malin; Spitz nevusların 4'ü (%66,7) benin, 2'si (%33,3) malin; mavi nevusların 9'u (%81,8) benin, 1'i (%9,1) kuşkulu, 1'i (9,1) malin; doğumsal melanositik nevusların 2'si (%50) benin, 2'si (%50) kuşkulu olarak değerlendirildi. Bu yöntem ile benin melanositik lezyonların %20'si malin, %80'i benin ya da kuşkulu ; melanomaların %65,7'si malin, %34,3'ü benin ya da kuşkulu bulundu (Grafik 4.37). Kappa uyum katsayısı 0,412 olup istatistiksel olarak dermatopatolojik tanı ile dermoskopik tanının uyumu anlamlı bulundu ($p<0,05$).



Grafik 4.37. ABCD kuralı ile lezyonların değerlendirilmesi

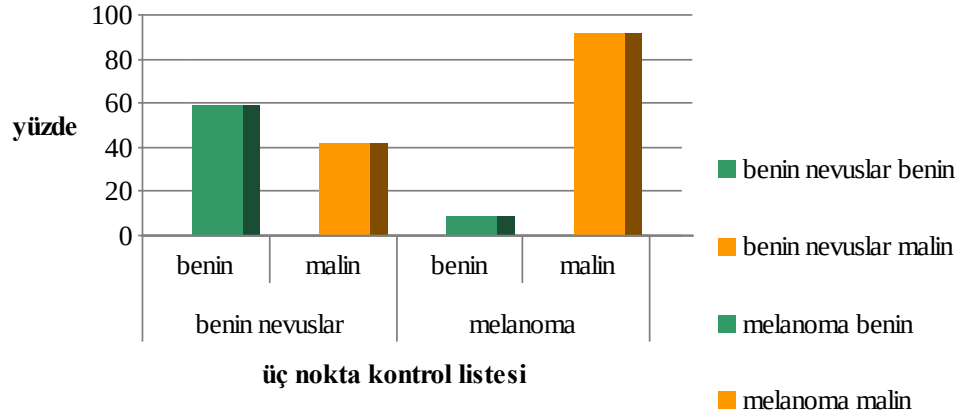
Yedi nokta kontrol listesi ile bileşik nevusların 17'si (% 70,8) benin, 7'si (%29,2) malin; dermal nevusların 34'ü (%72,3) benin, 13'ü (%27,7) malin; Clark nevusların 8'i (%40) benin, 12'si (%60) malin; melanomaların 4'ü (%11,4) benin, 31'i (%88,6) malin; jonksiyonel nevusların tümü (%100) benin; Spitz nevusların 4'ü (%66,7) benin, 2'si (%33,3) malin; mavi nevusların 9'u (%81,8) benin, 2'si (%18,2) malin; doğumsal melanositik nevusların tümü (%100) benin olarak

değerlendirildi. Benin melanositik nevusların %68,7'si benin, %31,3'ü malin; melanomaların %11,4'ü benin, %88,6'sı malin olarak izlendi (Grafik 4.38). Kappa uyum katsayısı 0,434 olarak hesaplandı. Dermatopatolojik ve dermatoskopik tanıları arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).



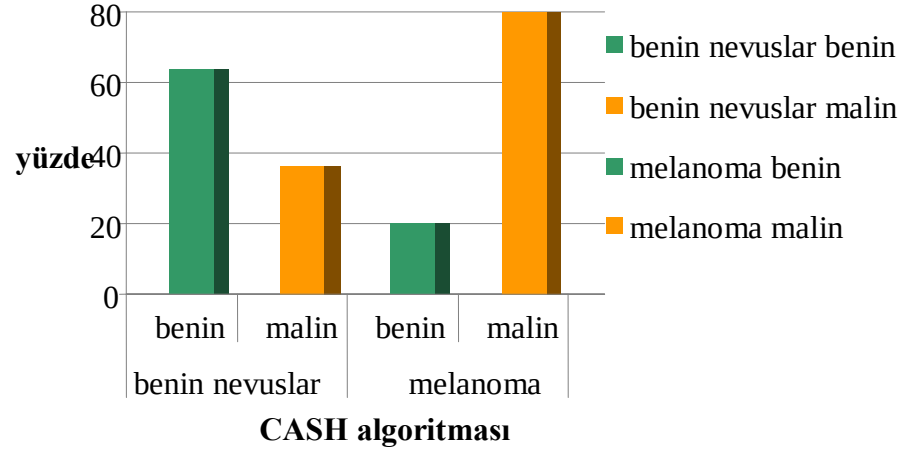
Grafik 4.38. Yedi nokta kontrol listesi ile lezyonların değerlendirilmesi

Üç nokta kontrol listesi ile bileşik nevusların 18'i (%75) benin, 6'sı (%25) malin; dermal nevusların 27'si (%57,4) benin, 20'si (%42,6) malin; Clark nevusların 9'u (%45) benin, 11'i (%55) malin; melanomaların 3'ü (%8,6) benin, 32'si (%91,4) malin; jonksiyonel nevusların tümü (%100) benin; Spitz nevusların 4'ü (%66,7) benin, 2'si (%33,3) malin; mavi nevusların 4'ü (%36,4) benin, 7'si (%63,6) malin; doğumsal melanositik nevusların 2'si (%50) benin, 2'si (%50) malin olarak değerlendirildi. Bu yöntemle benin melanositik nevusların %58,3'ü benin, %41,7'si malin; melanomaların %8,6'sı benin, %91,4'ü malin olarak yorumlandı (Grafik 4.39). Kappa uyum katsayısı 0,343 olup dermatopatolojik ve dermatoskopik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum elde edildi ($p<0,05$).



Grafik 4.39. Üç nokta kontrol listesi ile lezyonların değerlendirilmesi

CASH algoritması ile bileşik nevusların 15'i (%62,5) benin, 9'u (%37,5) malin; dermal nevusların 29'u (%61,7) benin, 18'i (%38,3) malin; Clark nevusların 11'i (%55) benin, 9'u (%45) malin; melanomaların 7'si (%20) benin, 28'i (%80) malin; jonksiyonel nevusların 2'si (%67,5) benin, 1'i (%33,3) malin; Spitz nevusların 4'ü (%66,7) benin, 2'si (33,3) malin; mavi nevusların 9'u (%81,8) benin, 2'si (%18,2) malin; doğumsal melanositik nevusların 3'ü (%75) benin, 1'i (%25) malin olarak değerlendirildi. Bu yöntemle benin melanositik nevusların %63,5'i benin, %36,5'i malin; melanomaların %20'si benin, %80'i malin bulundu (Grafik 4.40). Kappa uyum katsayısı 0,323 olarak hesaplandı. Dermatoskopik ve dermatopatolojik tanımlar arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).



Grafik 4.40. CASH algoritması ile lezyonların değerlendirilmesi

ABCD kuralının duyarlılığı %65, özgüllüğü %80, doğruluk oranı %76; yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığı %88, özgüllüğü %68, doğruluk oranı %73; üç nokta kontrol listesinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %58, doğruluk oranı %66; CASH algoritmasının duyarlılığı %80, özgüllüğü %63 ve doğruluk oranı %67 olarak hesaplandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Skorlama sistemlerinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk oranı
ABCD kuralı	65%	80%	76%
Yedi nokta kontrol listesi	88%	68%	73%
Üç nokta kontrol listesi	91%	58%	66%
CASH algoritması	80%	63%	67%

5. TARTIŞMA

Erken tanı ve uygun tedavi ile primer kutanöz melanoma hastalarında %90' ın üzerinde kür sağlanabilmektedir. Tedavideki gelişmelere karşın ileri evre melanomada başarı şansı düşüktür. Zamanla metastatik hastalık gelişmekte ve bu da genellikle ölümle sonuçlanmaktadır. O nedenle melanomada erken tanı ve tedavi çok önemlidir⁹³.

Dermatoskopi; derideki görüntüyü büyüterek epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisteki renk ve yapıları daha rahat incelemeyi sağlayan, in-vivo noninvaziv bir tanısal tekniktir^{1,2}. Dermatoskopinin melanoma tanısı koymada etkin bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır¹⁶. Yapılan çalışmalar dermatologların melanomayı tanıma oranının, deneyimlerine bağlı olarak %65-80 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır^{21,94,95}. Dermatoskopik inceleme ile tanı koyma oranı %10-27 oranında artmaktadır^{38,96}.

Dermatoskopik incelemelerde standardizasyonu sağlamak amacıyla çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Güvenilirliği ve özgüllüğü en yüksek olan yöntemin patern analizi olduğu bildirilmektedir²¹. Dermatoskopik ölçütlerin fazla olduğu, ayrıntılı hesaplamaların gerektiği yöntemlerin bu konuda yeterli deneyimi olmayan klinisyenler tarafından kullanımı güçtür. O nedenle daha basitleştirilmiş algoritmalar geliştirilmiştir. Melanoma tanısında hiçbir yöntem, dermatopatolojik incelemenin yerini tutmasa da dermatoskopi erken tanı koymaya yardımcı olabilmekte, çoğu zaman gereksiz biyopsi alımını engelleyebilmektedir.

1994'de Stolz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan ABCD kuralı; asimetri varlığı, kenar yapısında pigmentin 8 ekseninde ani sonlanması, renk sayısı ve ayırt edici yapıların varlığına bakılarak çeşitli katsayıların kullanılıp total skor hesaplanmasına dayanan bir yöntemdir¹⁹. Hesaplama yapmayı gerektiriyor olması dezavantajıdır.

1998'de Argenziano ve arkadaşları patern analizinde en sık görülen özellikleri alarak dermatoskopiye basitleştirmeye çalışmış ve klasik patern analizine göre daha az ölçüt kullanarak değerlendirme yapılmasını sağlayan yedi nokta kontrol listesini geliştirmişlerdir²¹.

İlerleyen yıllarda melanomanın diğer benin pigmente deri lezyonlarından ayrımında; asimetri, atipik pigment ağı ve mavi-beyaz yapıların varlığının önemli

olduğunu gösterilmiştir^{5,22}. Üç nokta kontrol listesi adı verilen bu algoritma, daha çok bu ölçütlerin sorgulanmasına dayalı bir tarama yöntemi olarak ortaya atılmıştır.

Son olarak ise 2007'de CASH algoritması geliştirilmiştir²³. Bu yöntemde de renk sayısı, mimari düzensizlik ve asimetri varlığı, lezyon içerisindeki çeşitli yapıların (pigment ağı, nokta/globül, ışınsal uzantılar/psödopodlar, mavi-beyaz peçe, regresyon alanları, lekeler, polimorfik damarlar) varlığı değerlendirilerek skorlama yapılmaktadır.

Çalışmamızda 150 melanositik lezyonda 4 ayrı dermatoskopik algoritma ile değerlendirme yapılarak, bu yöntemlerin duyarlılıkları, özgüllükleri ve doğruluk oranları değerlendirildi. ABCD kuralının, yedi nokta kontrol listesinin, üç nokta kontrol listesinin ve CASH algoritmasının duyarlılığı sırasıyla %65, %88, %91, %80; özgüllüğü %80, %68, %58, %63 ve doğruluk oranı %76; %73, %66 ve %67 olarak bulundu.

ABCD kuralının ilk olarak ortaya konduğu Stolz ve arkadaşlarının çalışmasında, bu yöntemin kolay anlaşılır ve uygulanabilir olduğu; doğruluk oranının %92,2; duyarlılığının %97,9; özgüllüğünün %90,3 olduğu bildirilmiştir¹⁹. Nachar ve arkadaşları ise bu yöntemin duyarlılığını %92,8, özgüllüğünü ise %91,2 olarak bildirmişlerdir⁹⁷.

İlk yayınlarda yöntemin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı oldukça yüksek belirtilse de zamanla diğer çalışmalarda farklı bulgular da ortaya çıkmıştır. Argenziano ve arkadaşları ABCD kuralı, patern analizi ve yedi nokta kontrol listesini karşılaştırdıkları çalışmalarında; yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığının %95, özgüllüğünün %75, ABCD kuralının duyarlılığının %85, özgüllüğünün %66 olduğunu belirtmişlerdir. Patern analizi ise %91 duyarlılık, %90 özgüllüğe sahip bulunmuştur. Çalışma sonucunda yedi nokta kontrol listesinin patern analizinin basitleştirilmiş, kolay uygulanabilen bir formu olup melanoma tanısında güvenilir olduğu belirtilmiştir²¹.

Asimetri varlığı, ABCD kuralında skorlamayı büyük oranda etkileyen bir faktördür. Argenziano ve arkadaşlarının çalışmasında 117 melanoma lezyonunun 18 tanesi benin olarak yorumlanırken; benin lezyonların %34'ü (yanlış pozitiflik oranı) melanoma tanısı almıştır. Yanlış pozitif sonuçların nedenini çalışmaya alınan melanositik lezyonların asimetrik yapıda oluşu olduğunu belirtmişlerdir²¹. Bu

durum benin melanositik lezyonların malin olarak skorlanmasına neden olmaktadır. Tersine simetrik yapıda, küçük çaplı, az sayıda renk içeren erken melanomalar da benin olarak skorlanabilmektedir. Bizim araştırmamızda da 35 melanomanın 1'inde (%2,9) asimetri saptanmazken, 7'sinde (%20) tek ekseninde, 27'sinde (%77,1) iki ekseninde asimetri izlendi. Pizzichetta ve arkadaşları ABCD kuralının küçük çaplı, asimetrisinin ön planda olmadığı melanomayı tanımada yeterli olmadığını belirtmişlerdir⁹⁸. Blum ve arkadaşlarının çalışmasında geniş çaplı melanomaların tamamına yakınının ABCD kuralı ile tanınabildiği; ancak küçük çaplı melanomalarda tipik klinik özelliklerin ve asimetrisinin olmayışı nedeniyle bu yöntemin tanıda yetersiz olabileceği belirtilmiştir⁹⁹. Lorentzen ve arkadaşları asimetrisinin değerlendiren kişiye göre değişebilen bir parametre olduğunu; bu durumun ABCD skorlamasını etkilediğini vurgulamışlardır. Asimetrisinin kişinin deneyimine de bağlı olarak gözardı edilmekten çok, olduğundan daha fazla yorumlanabileceği belirtilmiştir¹⁰⁰.

2003'te Pagnanelli ve arkadaşlarının çalışmasında, 16 deneyimsiz katılımcıya 20 pigmente lezyonun dermatoskopik incelemesi yaptırılmıştır. Lezyonlar çeşitli dermatoskopik algoritmalar kullanılarak skorlanmıştır. Sonrasında katılımcılara eğitim verilmiş ve skorlamalar tekrarlanmıştır. Eğitim öncesinde ABCD kuralının duyarlılığı %58, özgüllüğü %73,4, doğruluk oranı %38,8; yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %67,5, doğruluk oranı %60 bulunmuştur. Eğitim sonrasında ise ABCD kuralının duyarlılığı %78,4'e, özgüllüğü %79,6'ya, doğruluk oranı %56,6'ya yükselmiştir. Yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %69,8 ve doğruluk oranı %64,5 bulunmuştur. Deneyimle ABCD kuralının duyarlılığının ve doğruluk oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Yedi nokta kontrol listesinde ise anlamlı bir fark izlenmemiştir. Dermatoskopik değerlendirmelerde kişinin deneyiminin de önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur¹⁰¹.

2003'te Blum ve arkadaşlarının çalışmasında 269 melanositik lezyon incelenmiş ve ABCD kuralı ile duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranları sırasıyla %90,5, %72,4, %78,1; yedi nokta kontrol listesi ile ise %90,5, %87, %88,1 olarak bildirilmiştir¹⁰².

2005'te 40 melanositik lezyonun değerlendirilmesinde dermatoskopik algoritmaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ABCD kuralı ve yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığı sırasıyla %77,5 ve %81,4; özgüllüğü %80,4 ve %73, doğruluk oranı ise %79 ve %77,2 olarak bildirilmiştir¹⁰³.

Annessi ve arkadaşları 198 melanositik lezyonu değerlendirdikleri çalışmalarında ABCD kuralının duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranını sırasıyla %84,4, %74,5, %67,8 olarak; yedi nokta kontrol listesinin ise %78,1, %64,7, %57,7 olarak bulmuşlardır. Nachbar ve Argenziano'nun çalışmalarına göre bu oranların daha düşük olmasının nedeninin ise çalışmaya alınan lezyonların özelliklerine, melanomaların tipi, kenar özellikleri ve kalınlıklarına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir¹⁰⁴.

Literatürde ABCD kuralının duyarlılığı %58-%97,9, özgüllüğü %66-%91,2, doğruluk oranı ise %38,8-%92,2 arasında bildirilmiştir^{19,21,97,101-105}. Bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %65, %80 ve %76 olarak bulunmuştur. Bizim araştırmamızda özellikle duyarlılığın çoğu çalışmaya oranla daha düşük bulunmasının nedeni olarak çalışmaya alınan 35 melanoma lezyonunun 10'unun küçük çaplı, renk sayısı az olan, asimetrik olmayan ya da tek ekseninde asimetri izlenen metastatik melanoma lezyonları olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu lezyonlar ABCD kuralı ile benin ya da kuşkulu olarak yorumlanmışlar ve bu durum algoritmanın duyarlılığının düşük çıkmasına yol açmıştır.

Literatürde yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığı %76 - %100, özgüllüğü %45 - %87 ve doğruluk oranı %57,7 - %88,1 olarak bildirilmiştir^{21,23,101-105}. Bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %88, %68 ve %73 olarak bulunmuştur. Bulgular literatürle uyumludur.

Üç nokta kontrol listesi, yedi nokta kontrol listesine göre daha az ölçüt içerir; dolayısı ile anımsanması, öğrenmesi ve uygulaması daha kolaydır. Soyer ve arkadaşlarının çalışmasında bu yöntemin duyarlılığının deneyimi az uygulayıcılar için % 96,3, özgüllüğünün ise % 32,8 olduğunu gösterilmiştir²². Bu değer duyarlılık için oldukça yüksek ancak özgüllük için en düşük orandır. Özgüllüğün azalması ile benin lezyonlardan dermatopatolojik inceleme yapılma oranı artmaktadır; ancak duyarlılığın artması ile melanomayı kaçırma olasılığı düşmektedir. Bu da deneyimi

az bir değerlendiricinin melanomayı atlamaması açısından bu yöntemi daha fazla tercih edilir kılmaktadır.

Blum 86 malin, 173 benin lezyonu değerlendirdiği çalışmasında üç nokta kontrol listesinin duyarlılığını %89,5, özgüllüğünü ise %55,8 olarak bildirmiştir. Amelanotik ve simetrik yapıdaki melanomaların bu yöntemle gözden kaçabileceğini belirtmiřtir¹⁰⁶.

Çalışmamızda üç nokta kontrol listesinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %58 ve doğruluk oranı %66 olup, bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

Dermatoskopik tekniklerden son yıllarda ortaya konulan CASH algoritması ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma vardır. Algoritmanın tanımlandığı Henning ve arkadaşlarının çalışmalarında yöntemin duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %68 olarak bildirilmiřtir²³. Ardından yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada CASH algoritmasının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %87 ve %67, ABCD kuralının %86 ve %74, yedi nokta kontrol listesinin ise %76 ve %57 olarak bildirilmiştir. CASH algoritmasının özgüllüğü yedi nokta kontrol listesine oranla anlamlı derecede yüksek saptanırken; duyarlılık ve özgüllük açısından ABCD kuralı ile arasında anlamlı farklılık izlenmemiřtir¹⁰⁵.

Çalışmamızda CASH algoritmasının duyarlılığı %80, özgüllüğü %63 ve doğruluk oranı %67 olarak bulunmuştur. Araştırmamızda 35 melanomanın 8'inde (%22,9) 5 renk, 10'unda (%28,6) 4 renk, 14'ünde (%40) 3 renk, 3'ünde (%8,6) iki renk saptandı. Renk sayısının az olduğu lezyonlar metastatik melanoma olgularıydı. CASH algoritmasında özellikle metastatik melanomada asimetrisinin olmaması ya da tek eksenle asimetrisinin varlığı, mimari düzensizliğin yok ya da hafif oluşu, renk sayısının azlığı düşük TCS elde edilmesine yol açmıştır. On kutanöz metastatik melanomanın 5'inde (%50) TCS 8'in altında olup benin melanositik lezyonla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda üç nokta kontrol listesi duyarlılığı (%91) en yüksek, özgüllüğü (%58) en düşük yöntem olarak bulunmuştur. ABCD kuralı ise özgüllüğü (%80) ve doğruluk oranı (%76) en yüksek yöntem olarak izlenmiştir. Araştırmamızda ABCD kuralının duyarlılığının daha düşük bulunmasında asimetri değerlendirmesinin rol oynadığı dşnld.

Kutanöz metastatik melanoma, amelanotik melanoma ve erken evre melanomalar gibi asimetrinin ön planda olmadığı, renk çeşitliliğinin az olduğu lezyonlarda ABCD kuralı ve CASH algoritması ile yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği ve bu durumun da duyarlılığı azaltılabileceği kanısına varıldı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 114 hastanın toplam 150 melanositik lezyonu (47 dermal nevus, 24 bileşik nevus, 3 jonksiyonel nevus, 4 doğumsal melanositik nevus, 11 mavi nevus, 6 Spitz nevus, 20 Clark nevus, 25 primer kutanöz melanoma, 10 metastatik kutanöz melanoma) dermatoskopik olarak değerlendirildi. Dermatoskopik bulgular kaydedildi; 4 ayrı dermatoskopik yöntem (ABCD kuralı, yedi nokta kontrol listesi, üç nokta kontrol listesi, CASH algoritması) ile skorelama yapıldı. Sonuçlar dermatopatolojik bulgularla karşılaştırılarak dermatoskopik yöntemlerin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları değerlendirildi.

1. Melanoma saptanan olgularda yaş ortalaması 61,2; benin melanositik nevusu olan olgularda 32,9 saptandı. Melanomaların daha ileri yaşlarda daha sık izlendiği sonucuna varıldı.

2. 54 erkek hastanın 14'ünde (%25,9), 60 kadın hastanın 11'inde (%18,3) melanoma saptandı. Cinsiyetler arasında melanoma görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

3. Melanomaların %77,1'inde, benin melanositik nevusların ise %41,7'sinde iki ekseninde asimetri izlendi. Melanomalarda asimetrisinin daha belirgin olarak saptandığı sonucuna varıldı.

4. Melanomalarda renk sayısı benin melanositik nevuslara oranla daha fazla bulundu (ortanca 4).

5. Benin melanositik nevusların %31,3'ünde, melanomaların ise %51,4'ünde nokta yapısına rastlandı. Melanomalarda noktaların daha fazla saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Açık ve koyu kahverengi noktaların varlığı açısından benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında anlamlı fark bulunmazken; düzensiz dağılımlı siyah ve gri noktaların (%33,3, %20) melanomalarda daha sık görüldüğü izlendi.

6. Globül yapısının benin melanositik nevuslarda (%33,9), melanomalara (% 8,6) oranla daha sık görüldüğü saptandı. Açık ve koyu kahverengi ve siyah globüllerin varlığı açısından benin melanositik nevuslar ve melanomalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

7. Atipik pigment ağ yapısı melanomalarda (%48,6), benin melanositik nevuslara (%17,4) oranla daha sık saptandı.

8. Melanomalarda (%17,1) benin melanositik nevuslara (%2,6) oranla düzensiz yapıda ışınal uzantılara daha sık rastlandı.

9. Mavi-beyaz peçe yapısı, melanomaların %57,1'inde izlenirken benin melanositik nevusların sadece %9,6'sında saptandı.

10. Virgül benzeri damarlar melanomalarda hiç görülmezken, benin melanositik nevuslarda %13,9 oranında saptandı.

11. Polimorfik damarlar melanomalarda (%28,6) benin melanositik nevuslara (%7) oranla daha fazla izlendi.

12. Melanomalarda (%91,4) benin melanositik nevuslara (%57,4) oranla lekelerin daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı.

13. ABCD kuralının duyarlılığı %65, özgüllüğü %80, doğruluk oranı %76; yedi nokta kontrol listesinin duyarlılığı %88, özgüllüğü %68, doğruluk oranı %73; üç nokta kontrol listesinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %58, doğruluk oranı %66; CASH algoritmasının duyarlılığı %80, özgüllüğü %63 ve doğruluk oranı %67 olarak bulundu. Tüm dermatoskopik yöntemlerin dermatopatolojik tanıyla uyumu istatistiksel olarak anlamlıydı.

ÖZET

Melanositik Lezyonların Dermatoskopik Değerlendirmesinde ABCD Kuralı, Yedi Nokta Kontrol Listesi, Üç Nokta Kontrol Listesi ve CASH Algoritmasının Karşılaştırılması

AMAÇ:Günümüze kadar melanositik lezyonların dermatoskopik değerlendirmesinde CASH algoritmasının kullanımı ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma vardır. Araştırmamızda ABCD kuralı, yedi nokta kontrol listesi, üç nokta kontrol listesi ve CASH algoritmasının duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 114 hastanın toplam 150 melanositik lezyonu alındı. Tüm lezyonlara dermatopatolojik inceleme ile tanı konulmuş ve dermatoskopik fotoğraflama yapılmıştı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm lezyonlar 4 ayrı dermatoskopik yöntemle skorlandı. Dermatoskopik bulguların dermatopatolojik sonuçlarla uyumu değerlendirildi.

BULGULAR: Melanomaların daha ileri yaşlarda izlendiği saptandı. Melanomalarda 2 eksen de asimetri, çok sayıda renk , düzensiz siyah ve gri noktalar, atipik pigment ağı, düzensiz ışınal uzantılar, mavi-beyaz peçe, polimorfik damarlar ve lekeler daha sık izlendi. ABCD kuralı, yedi nokta kontrol listesi, üç nokta kontrol listesi ve CASH algoritmasının duyarlılığı sırasıyla %65, %88, %91, %80; özgüllüğü %80, %68, %58, %63; doğruluk oranı ise %76, %73, %66, %67 olarak bulundu.

SONUÇLAR: Çalışmamızda ABCD kuralı ve CASH algoritmasında renk ve asimetrinin skorlamayı etkileyen faktörler olması nedeniyle metastatik ve erken evre melanomaların bu iki yöntemle gözden kaçabileceği sonucuna varıldı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: ABCD kuralı, CASH algoritması, dermatoskopi, dermoskopi, üç nokta kontrol listesi, yedi nokta kontrol listesi

SUMMARY

Comparison of the ABCD Rule, Seven Point Checklist, Three Point Checklist and CASH Algorithm in Dermatoscopic Evaluation of Melanocytic Lesions

OBJECTIVE: Dermatoscopic analysis of melanocytic lesions by using CASH algorithm has been rarely notified in the literature. The purpose of this study was to compare the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy rates of ABCD rule, seven point checklist, three point checklist and CASH algorithm in dermatoscopic evaluation of melanocytic lesions.

MATERIAL AND METHOD: In this study, 150 melanocytic lesions of 114 patients were examined retrospectively by using dermatoscopic images, and compared with the dermatopathologic diagnosis. Four dermatoscopic algorithms were carried out for all lesions. Conformance of dermatoscopic findings with dermatopathologic diagnosis was evaluated.

RESULTS: Asymmetry in two axes, multiple colors, irregular black and grey dots, irregular pigment network, irregular radial streaks, blue-whitish veil, polymorphic vessels and blotches were observed in melanomas more than the benign melanocytic lesions. With the ABCD rule, the sensitivity was 65%, specificity was 80% and the diagnostic accuracy was 76%. In seven point checklist sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 88%, 68%, 73%; in three point checklist 91%, 58%, 66%; and in CASH algorithm 80%, 63% and 67% respectively.

CONCLUSIONS: In our study asymmetry and colors of the lesions were the main factors that have affected the results of ABCD rule and CASH algorithm, therefore we concluded that early, and metastatic melanomas may be overlooked when we use these two algorithms.

KEY WORDS: ABCD rule, CASH algorithm, dermatoscopy, dermoscopy, three point checklist, seven point checklist

KAYNAKLAR

1. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:109-121.
2. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two step dermoscopy algorithm. *Dermatol Surg.* 2006;32:1398-406.
3. Arca E. Nonmelanositer benign kutanöz neoplazilerde dermoskopi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2007;3:38-43.
4. Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş. Dermatoskopi. II. Dermatolojide Gelişmeler Sempozyumu. Ankara: Sempozyum Kitabı. 1993;192-200.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Cerroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De Giorgi V, Fleming MG, Grichnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz B, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvey J, Mazzocchetti G, Oliviero M, Ozdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganelli I, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:679-693.
6. Ackerman AB. Dermatoscopy , not dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:728.
7. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol.* 2008;7:712-719.
8. Gilje O, O'Leary PA, Baldes EJ. Capillary microscopic examination in skin disease. *Arch Dermatol.* 1953;68:136-147.
9. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek B, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cagnetta AB. *Color Atlas of Dermatoscopy.* Oxford: Blackwell, 1994.
10. Unna P. Die Diaskopie der Hautkrankheiten. *Berl Klin Wochen.* 1885;42:1016-1021.

11. Saphier J. Die Dermatoskopie. I. Mitteilung. Arch Dermatol Syphilol. 1920;128:1-19.
12. Goldman L. Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous microscopy. J Invest Dermatol. 1951;16:407-427.
13. Cohen DE, Sanguenza O, Fass E, Stiller MJ. In vivo cutaneous surface microscopy: Revised nomenclature. Int J Dermatol. 1993;32:257-258.
14. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. Br J Dermatol. 1971;85:232-238.
15. Fritsch P, Pechlaner R. Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy. In: Ackerman AB, Mihara I, eds. Pathology of Malignant Melanoma. New York: Masson, 1981:301-312.
16. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol. 1987;17: 571-583.
17. Soyer H, Smolle J, Hödl S, Pachernegg H, Kerl H. Surface microscopy. A new approach to diagnosis of cutaneous pigment tumors. Am J Dermatopathol. 1989;11:1-10.
18. Kreusch J, Rassner G. Structural analysis of melanocytic pigment nevi using epiluminescence microscopy. Review and personal experiences. Hautarzt. 1990;41:27-33.
19. Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB, Pillet L, Abmayr W, Hoelzel D. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. Eur J Dermatol. 1994; 4: 521-527.
20. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch Dermatol. 1996; 132:1178-1182.
21. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol. 1998; 134:1563-1570.

22. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, Barbato F, Baroni A, Cicale L, Di Stefani A, Farro P, Rossiello L, Ruocco E, Chimenti S. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology*. 2004;208:27-31.
23. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW. The CASH (color, architecture, symmetry and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:45-52.
24. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol*. 1981;77:13-19.
25. Cunliffe WJ, Forster RA, Williams M. A surface microscope for clinical and laboratory use. *Br J Dermatol*. 1974;90:619-622.
26. Epstein E. Magnifiers in dermatology. A personal survey. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:687-698.
27. Cohen DE, Sanguenza OP, Fass E. In vivo cutaneous surface microscopy. Revised nomenclature. *Int J Dermatol*. 1993;32:257-258.
28. Stolz W, Schiffner R, Pillet L. Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions with the use of a computerized acquisition and surveillance unit with a skin surface microscopic television camera. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:202-207.
29. Akay BN. Bazal hücreli karsinomada dermoskopi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:44-48.
30. Öztaş MO. Vasküler lezyonlarda dermoskopi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:49-50.
31. Türsen Ü. İnflamatuvar dermatozlarda dermoskopi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:51-57.
32. Borlu M. Mukoza hastalıklarında dermoskopi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3: 58-63.
33. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard AM, Barrut D, Colin C, Thomas L. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002;138:1327-1333.

34. Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, Lacroix C, Benderdouche M, Dubertret L, Morel P, Feuilhade de Chauvin M, Petit A. Accuracy of standart dermoscopy for diagnosis scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:53-62.
35. Crotty KA, Menzies SW. Dermoscopy and its role in diagnosing melanocytic lesions: A guide for pathologist. *Pathology*. 2004;36:470-477.
36. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions. Sydney: McGraw-Hill Book Company, 2003.
37. Massi D, De Giorgi V, Soyer HP. Histopathologic correlates of dermoscopic criteria. *Dermatol Clin*. 2001;19:259-268.
38. Soyer HP, Kenet RO, Wolf IH, Kenet BJ, Cerroni L. Clinicopathologic correlatian of pigmented skin lesions using dermoscopy. *Eur J Dermatol*. 2000;10:22-28.
39. Argenziano G, Scalvenzi M, Staibano S, Brunetti B, Piccolo D, Delfino M, De Rosa G, Soyer HP. Dermatoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz nevi from cutaneous melanomas. *Br J Dermatol*. 1999;141:788-793.
40. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol*. 1995;131:436-440.
41. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res*. 1996;6:55-62.
42. Kenet OR, Kang S, Kenet BJ, Fitzpatrick TB, Sober AJ, Barnhill RL. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy. Grading protocol and atlas. *Arch Dermatol*. 1993;129:157-174.
43. Kreusch J, Koch F. Incident light microscopic characterization of vascular patterns in skin tumors. *Hautarzt*. 1996;47:264-272.
44. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:61-68.
45. Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW. Atlas of dermoscopy. London : Taylor and Francis, 2006.

46. Malvehy J, Puig S, Braun RP, Marghoob AA, Kopf AW. Handbook of Dermoscopy. London: Taylor and Francis, 2006.
47. Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. Clin Dermatol. 2002;20:279-285.
48. Ishihara Y, Saida T, Miyazaki A, Koga H, Taniguchi A, Tsuchida T, Toyama M, Ohara K. Early acral melanoma in situ: Correlation between the paralel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. Am J Dermatopathol. 2006;28:21-27.
49. Kreusch J, Rassner G. Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren. Stuttgart New York: Thieme, 1991.
50. Özdemir F, Karaarslan IK. Benign melanositik neoplazilerde dermoskopi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3:10-23.
51. Şahin MT. Melanoma in situ ve melanomda dermoskopi. Türkiye Klinikleri J Int Dermatol. 2007;3:24-37.
52. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. J Am Acad Dermatol. 2001;45:260-276.
53. Stenn K. What are nevus cells? Am J Dermatopathol. 1990;12:93-102.
54. Fitzpatrick TB, Freedberg IM. Benign Hyperplasias and Neoplasias of Melanocytes. In: Grichnic J, Rhodes A, Sober A, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2003 (vol 1):881-905.
55. Ackerman AB, Magana-Garcia M. Naming acquired melanocytic nevi. Unna's, Miescher's, Spitz's Clark's. Am J Dermatopathol. 1990;12:193-209.
56. Cramer SF. The origin of epidermal melanocytes. Implications for the histogenesis of nevi and melanomas. Arch Pathol Lab Med. 1991;115:115-119.
57. Gren A, Siskind V, Hansen ME. Melanocytic nevi in schoolchildren in Quennsland. J Am Acad Dermatol. 1989;20: 1054-1060.
58. Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P. Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. Am J Epidemiol. 1996;143:248-256.

59. Gallagher RP, McLean DI. The epidemiology of acquired melanocytic nevi. A brief review. *Dermatol Clin*. 1995;13:595-603.
60. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*. 2003;16:297-306.
61. Ellis DL, Wheeland RG, Solomon H. Estrogen and progesterone receptors in melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 1985;121:1282-1285.
62. Pfahlberg A, Kölmel KF, Gefeller O. Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation-induced melanoma. *Br J Dermatol*. 2001;144: 471-475.
63. Hart Y. Regional distribution of melanocytic nevi in relation to sun exposure. *Acta Derm Venerol*. 1993;73:72.
64. Öztaş MO. Benign melanositik neoplazmlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed. *Dermatoloji 3. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008; (vol 2):1865-1880.
65. Walton RG, Jacobs AH, Cox AJ. Pigmented lesions in newborn infants. *Br J Dermatol*. 1976;95: 389-396.
66. Ferrara G, Argenziano G. Blue nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, eds. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. Miami:Springer, 2007:78-86.
67. Rao BK, Wang SQ, Murphy FP. Typical dermoscopic patterns of benign melanocytic nevi. *Dermatol Clin*. 2001;19:269-284.
68. McKee P, Calonje E, Granter S. Melanocytic Nevi. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations* 3rd ed. Elsevier Mosby, 2005;1250-1259.
69. Blessing K. Benign atypical naevi: diagnostic difficulties and continued controversy. *Histopathol*. 1999; 34: 189-198.
70. Ackerman AB. What nevus is dysplastic, a syndrome, and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology*. 1988;13: 241-256.
71. Piepkorn M, Meyer LJ, Goldgar D, Seuchter SA, Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Zone JJ. The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion

- that correlates poorly with clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20: 407-415.
72. Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. Dysplastic nevus, compound type. In: Spahr J, Di Rienzi DA, eds. *Differential Diagnosis in Dermatopathology III*. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993:158-161.
 73. Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Atypical (dysplastic) nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann- Wellenhof R, eds. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. Miami:Springer, 2007:88-96.
 74. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol*. 1948;24: 591-609.
 75. Dal Pozzo V, Benelli C, Restano L, Gianotti R, Cesana BM. Clinical review of 247 case records of spitz nevus (epithelioid cell and/or spindle cell nevus). *Dermatology*. 1997;194: 20-25.
 76. Paniago-Periera C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of large spindle and/or epithelioid cells (Spitz's nevus). *Arch Dermatol*. 1978;114: 1811-1823.
 77. Ackerman AB, Cerroli L, Kerl H. Pitfalls in histopathologic diagnosis of malignant melanoma. Philadelphia: A Waverly Company, 1994;1-234.
 78. Niemann TH, Argenyi ZB. Immunohistochemical study of spitz nevi and malignant melanoma with the use of antibody to proliferating cell nuclear antigen. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:311-314.
 79. Güre MA, Adışen E. Kutanöz melanom. Tüzün Y, Güre MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed. *Dermatoloji 3. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008; (vol 2):1791-1823.
 80. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, Mihm M Jr. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:743-775.
 81. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol*. 2001;137:1493-1496.
 82. Burden AD, Newell J, Andrew N, Kavanagh G, Connor JM, MacKie RM. Genetic and environmental influences in the development of multiple primary melanoma. *Arch Dermatol*. 1999;135:261-265.
 83. Tarhini AA, Agarwala SS. Cutaneous melanoma: available therapy for metastatic disease. *Dermatol Ther*. 2006;19:19-25.

84. Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations-US Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) Program, 1992-2001. *Arch Dermatol.* 2005;141:477-481.
85. Weinstock MA. Cutaneous melanoma: public health approach to early detection. *Dermatol Ther.* 2006;19:26-31.
86. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading melanoma and nodular melanoma. *Hum Pathol.* 1984;15:1147-1165.
87. Niendorf KB, Tsao H. Cutaneous melanoma: family screening and genetic testing. *Dermatol Ther.* 2006;19:1-8.
88. Ley RD. Ultraviolet radiation A induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. *Cancer Res.* 1997;57:3682-3684.
89. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-up study. *N Engl J Med.* 1997;10:1041-1045.
90. Ackerman AB. Malignant melanoma: A unifying concept. *Hum Pathol.* 1980;6:591-595.
91. James WD, Berger TG, Elston DM. Melanoma. In: Hodgson S, Bowler K, eds. *Andrews' Disease of The Skin Clinical Dermatology* 10th ed. Canada: Saunders Elsevier, 2006: 694-699.
92. Lamb LA, Halpern AC, Hwu WJ. Diagnosis and management of stage I/II melanoma. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19:22-31.
93. Nestle OF, Kerl H. Melanoma. In: Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ, eds. *Dermatology* First edition. Edinburgh: Mosby, 2003:1789-1815.
94. Grant KJM, Bason ET, Grin CM. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:539-548.
95. Wolf IH, Smolle J, Soyer HP, Kerl H. Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 1998; 8:425-429.
96. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust.* 1997;167:206-210.
97. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta A, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewing G. The ABCD rule of dermatoscopy. High

- prospective value in diagnosis of melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:551-559.
98. Pizzichetta MA, Talamini R, Piccolo D, Argenziano G, Pagnanelli G, Burgdorf T, Lombardi D, Trevisan G, Veronesi A, Carbone A, Soyer HP. The ABCD rule of dermoscopy does not apply to small melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol.* 2001;137:1376-1378.
 99. Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, Schwabe R, Rassner G, Garbe C. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol.* 2004;151:1029-1038.
 100. Lorentzen HF, Weismann K, Larsen FG. Structural asymmetry as a dermoscopic indicator of malignant melanoma: a latent class analysis of sensitivity and classification errors. *Melanoma Res.* 2001;11:495-501.
 101. Pagnanelli G, Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Barbati R, Bianchi L, Campione E, Carboni I, Carrozzo AM, Chimenti MS, de Simoni I, Falcomatà V, Filipe Neto I, Francesconi F, Ginebri A, Hagman J, Marulli GC, Palamara F, Vidolin AP, Piemonte P, Soda R, Chimenti S. Diagnosis of pigmented skin lesions by dermoscopy: web-based training improves diagnostic performance of non-experts. *Br J Dermatol.* 2003;148:698-702.
 102. Blum A, Rassner G, Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:672-678.
 103. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141:1008-1014.
 104. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions. The importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56: 759-767.
 105. Henning JS, Stein JA, Yeung J, Dusza SW, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf W. CASH algorithm for dermoscopy revisited. *Arch*

Dermatol. 2008;144:554-555.

106. Blum A. Some thoughts on the 'Three-point checklist of dermoscopy' by
Soyer et al. Dermatology. 2004;209:167.