

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DAR BANT UVB, UVA1 VE PUVA TEDAVİLERİNİN MELANOSİTİK
NEVUSLARIN DERMATOSKOPIK BULGULARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FULYA KARACA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MURAT ORHAN ÖZTAŞ**

**ANKARA
ŞUBAT-2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DAR BANT UVB, UVA1 VE PUVA TEDAVİLERİNİN MELANOSİTİK
NEVUSLARIN DERMATOSKOPİK BULGULARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FULYA KARACA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MURAT ORHAN ÖZTAŞ**

**ANKARA
ŞUBAT 2010**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İçindekiler	i
Tablolar dizini	ii
Şekiller dizini	iv
Resimler dizini	v
Kısaltmalar ve simgeler	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Dar Bant UVB Fototerapisi	2
2.2 UVA1 Fototerapisi	4
2.3 PUVA	6
2.4 Melanositik Nevus	11
2.5 Dermatoskopi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1 Olgı seçimi	39
3.2 Kullanılan yöntemler	40
3.3 Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZET	92
9. SUMMARY	94

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. PUVA'nın endikasyonları	8
Tablo 2. Deri tipine göre tavsiye edilen UV dozları	9
Tablo 3. Dermatoskopide ABCD Kuralı	33
Tablo 4. Toplam dermatoskopi skoru hesaplanması	35
Tablo 5. Toplam dermatoskopi skorunun değerlendirilmesi	36
Tablo 6. Tedavi gruplarına göre hastaların demografik özellikleri	45
Tablo 7. Tedavi gruplarına göre nevusların lokalizasyonlar yönünden dağılımı	45
Tablo 8. Tedavi gruplarına göre tanılarının dağılımı	46
Tablo 9. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre alan ölçümleri	47
Tablo 10. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre pigmentasyon değişimi yönünden nevusların dağılımı	48
Tablo 11. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre pigmentasyon değişimi yönünden nevusların dağılımı	50
Tablo 12. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapı yönünden nevusların dağılımı	51
Tablo 13. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapılarda saptanan değişiklikler yönünden nevusların dağılımı	52

Tablo 14. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapı değişikliğine göre nevusların dağılımı	53
Tablo 15. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapılarda saptanan değişiklikler yönünden nevusların dağılımı	55
Tablo 16. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre patern yönünden nevusların dağılımı	56
Tablo 17. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre TDS değerleri	56
Tablo 18. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre TDS değerlerindeki değişimler	57
Tablo 19. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre alan değişimine göre kümülatif UV dozları	57
Tablo 20. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre pigment dermatoskopik yapı değişimine göre kümülatif UV dozları	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Tedavi gruplarına göre nevusların lokalizasyonlar yönünden dağılımı	45
Şekil 2. İzlem zamanlarına göre alan ölçümleri	47
Şekil 3. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre pigmentasyon değişimi yönünden nevusların dağılımı	50

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. PUVA tedavisi alan hastada pigment ağında artış

saptanan nevusun dermatoskopik görüntüleri

54

Resim 2. DUVB tedavisi alan hastada periferik globüllerde artış

saptanan nevusun dermatoskopik görüntüleri

54

KISALTMALAR VE SİMGELER

Ark. : Arkadaş

ICAM-1 : İnterselüler adhezyon molekülü-1

IL : İnterlökin

MED : Minimal eritem dozu

5-MOP : 5-metoksipsoralen

8-MOP : 8-metoksipsoralen

PUVA : Psoralen (P) ve ultraviyole A (UVA)

TDS : Toplam dermatoskopi skoru

TMP : 4,5,8-trimetilpsoralen

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

UV : Ultraviyole

UVA : Ultraviyole A

UVB : Ultraviyole B

dbUVB : Dar bant ultraviyole B

VCAM-1 : Vasküler hücre adhezyon molekülü-1

1.GİRİŞ

Melanositik nevuslar, epidermiste veya epidermis dışında bulunan nevomelanosit yuvalarıyla karakterize lezyonlardır. Nevus prevelansı yaş, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Erken çocukluk döneminde az sayıda nevus bulunurken, zamanla sayıları artmakta ve hayatın üçüncü dekadında en yüksek sayıya ulaşmaktadır (1). Nevus gelişiminde çocukluk dönemindeki ultraviyole(UV) maruziyetinin önemli etkileri bulunmaktadır (2-4). UV ışınları melanositik nevuslar üzerinde klinik, dermatoskopik ve histolojik değişikliklere neden olabilmektedir (5). UV'ye maruz kalan nevuslarda histopatolojik olarak hücresel metabolizma ve mitotik aktivite artışı saptanır (6). Yoğun güneş maruziyeti sonrasında nevus büyüklüğünde artış görülebilir (7).

Elektromanyetik spektrumun bir bölümünü oluşturan ultraviyole ışınlarının dermatolojide foto(kemo)terapi amacıyla yaygın kullanımına rağmen melanositik nevusların morfolojik ve dermatoskopik özelliklerine etkileriyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (8-10).

Bu çalışmada değişik endikasyonlarda dar bant UVB (dbUVB), UVA1 ve PUVA tedavileri başlanan hastaların melanositik nevuslarının tedavi öncesinde, 1. ve 3. aylarda yapılan kontrollerde renk, büyüklük ve yapısal özelliklerindeki değişikliklerin dermatoskopi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Dar Bant UVB Fototerapisi

Elektromanyetik ışık spektrumunun bir bölümünü oluşturan ultraviyole ışınları dermatolojide fototerapi amacıyla kullanılmaktadır. UV ışınları spektrumu içinde UVC olarak adlandırılan 200-290 nm arasındaki dalga boyları stratosfer tabakası tarafından emilmekte, yeryüzüne ulaşmamaktadır. Dalga boyu 290-320 nm arasında olan UV ışınları UVB olarak sınıflandırılır. UV spektrumu içinde dalga boyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalga bandı güneş ışığındaki biyolojik olarak en aktif dalga bandıdır. 1984 yılında 311 nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambaları geliştirilmiştir (11).

2.1.1 Etki Mekanizması

Yapay kaynaklarca, istenen dalga boyuna uygun olarak üretilen UV ışınları dokular tarafından absorbe edildiğinde endojen kromofor olarak adlandırılan yapılarla etkileşir. UVB için en önemli kromofor DNA'dır. UV'nin nükleotidler tarafından absorbe edilmesiyle pirimidin dimerleri oluşur. UVB'nin terapötik etkilerinin çoğu pirimidin dimerlerinin oluşmasıyla ilişkili olan immünsupresif etkilerine bağlıdır. UV kontakt alerjiyi ve geçikmiş tip hipersensitiviteyi baskılar. Langerhans hücrelerinin antijen sunma fonksiyonlarını etkiler. Keratinositlerin ise interlökin-1(IL-1) ve IL-6, prostoglandin E₂ ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi medyatörleri salgılamasını sağlayarak immün cevapta değişikliklere neden olur. Terapötik UVB; IL-12, interferon-gama ve IL-8

gibi proinflamatuvar sitokinlerin T hücreleri tarafından üretimini azaltmaktadır (12).

UVB psoriatik epidermal hücrelerde DNA sentezini azaltır. Tümör supresor geni p53'ün ekspresyonunu indükleyerek hücre siklusunda duraklamaya veya apoptozuna yol açar (12). T hücreleri monosit veya keratinositlere göre UV'ye bağlı apoptozise daha duyarlıdır. Bu nedenle fototerapi atopik dermatit, psoriasis ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi T hücre aracılı hastalıklarda etkili olmaktadır (13).

UVB hücre yüzeyleri ile ilişkili moleküllerin ekspresyonunu da etkilemektedir. Psoriasis hastalarında inflamatuvar ve immün yanıtta önemli rolü olduğu bilinen interselüler adhezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1'in keratinosit yüzeyindeki ekspresyonu UVB'nin etkisiyle azalmaktadır (14).

2.1.2 Endikasyonları

Dar bant UVB fototerapisi psoriasis, mikozis fungoides (Evre Ia, Ib ve IIa), vitiligo, atopik dermatit, graft-versus-host hastalığı, pitriyazis likenoides kronika, lenfomatoid papülozis, seboreik dermatit, pruritus, parapsoriasis, edinsel perforan dermatoz, liken planus, liken simpleks kronikus, lenfomatoid papulozis, yaygın granüloma annulare, numuler dermatit, pitriyazis rozea, pitriyazis rubra pilaris, gebeliğin pruritik follikülitleri, Scnitzler sendromu ve Sneddon-Wilkinson hastalığı tedavilerinde başarıyla kullanılmıştır (15-26).

2.1.3 Yan Etkileri

Dar bant UVB fototerapisinin akut yan etkileri arasında eritem, kuruluğa bağlı kaşıntı, bül gelişimi ve rekürren Herpes simpleks enfeksiyon sıklığında artış bulunmaktadır (22).

Kronik yan etkileri arasında ise fotoyaşlanma ve karsinogenez yer almaktadır. Dar bant UVB tedavisinin karsinojenik potansiyelinin PUVA tedavisine göre daha az olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da dbUVB fototerapisi ile deri kanseri gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (22,27).

2.2 UVA1 Fototerapisi

UV spektrumu içinde 340-400 nm arası dalga boyları UVA1 olarak adlandırılmaktadır. UVA1 fototerapisinde 10-30 J/cm² düşük doz, 40-70 J/cm² orta doz, 70-130 J/cm² yüksek doz olarak kullanılmaktadır (28).

2.2.1 Etki Mekanizması

UVA1 epidermis ve dermisde keratinositleri, Langerhans hücrelerini, T lenfositlerini, fibroblastları, mast hücrelerini ve dermal endotelyal hücreleri etkiler (29). Atopik dermatitte, dermisde Langerhans ve mast hücre sayısını azaltır (28). İn vitro olarak bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını doza bağlı olarak inhibe eder (30). Atopik dermatitli hastalarda artmış olan eozinofil katyonik protein düzeylerini de düşürür (31). Dermisteki T lenfositlerde apoptozisi uyarır. Atopik dermatit ve kutanöz T hücreli lenfomada apoptozisin inhibisyonunda rol oynayan protoonkogen bcl-2 ekspresyonu azalır (32).

UVA1 ile oluşan oksidatif stres sitoplazmik membranlarda lipid peroksidasyonunu başlatır, DNA hasarına neden olur (33). Oluşan serbest oksijen radikalleri T hücre apoptozisini uyarır (29, 34-37).

UVA1 IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , ve ICAM-1 salınımını artırarak hücrenin immün fonksiyonunu etkiler (38). Sistemik lupus eritematozus patogeneğinde rol oynayan interferon-gama salınımını da azalttığı bildirilmiştir (39).

Morfea plaklarında kollajenaz salınımını artırmaktadır (28,40,41).

2.2.2 Endikasyonları

UVA1 fototerapisinin atopik dermatit, lokalize skleroderma, kutanöz T hücreli lenfoma, sistemik skleroz, sklerödem, nekrobiosis lipoidika, sklerodermoid graft versus host hastalığı, foliküler musinöz, sistemik lupus eritematozus, hipereozinofilik sendrom, kutanöz sarkoidoz, ekstragenital liken sklerozus, pitriyazis likenoides, ürtikerya pigmentoza, dishidrotik el egzeması, granuloma annulare tedavisinde kullanımında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Polimorf ışık erupsiyonu profilaksisinde de etkili olabileceğı bildirilmiştir (11,28,31,39-60).

2.2.3 Yan Etkiler

Akut yan etkileri arasında eritem, kahverengi pigmentasyon, polimorf ışık erupsiyonu, kaşıntı, Herpes simpleks enfeksiyonları bulunmaktadır. Tedavi

öncesinde minimal eritem dozu testinin yapılarak tedavi dozuna karar verilmesi eritem şikayetini azaltmaktadır (28).

Potansiyel kronik yan etkileri ise fotoyaşlanma ve deri kanseridir. UVA1 ile dermal fibroblastlardan kollajenaz salınımının artması fotoyaşlanmanın indüklenmesinde rol almaktadır. Farelerde yüksek doz UVA1'in skuamöz hücreli karsinomayı indüklediği bildirilmiştir (49). İnsanlarda da benzer etkilerinin olup olmadığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (28).

2.3 PUVA

Dalga boyu spektrumu 320-400 nm arasındaki UV ışınları UVA olarak sınıflandırılır. Psoralen ve UVA'nın birlikte uygulandığı rejim PUVA olarak adlandırılmaktadır (61).

MÖ 2000'li yıllarda Mısır ve Hindistan'da Ammi majus, Psoralea corylifolia gibi doğal psoralen içeren bazı bitki ekstrelerinin kullanımından sonra güneş ışınlarına tutularak vitiligolu hastaların tedavisinin yapıldığı bilinmektedir. Modern anlamda psoralenlerin kullanımı ile ilgili ilk uygulama ise Mısırlı El Mofty tarafından vitiligolu hastalarda başlatılmıştır. 1974'de oral psoralen alımından sonra UVA uygulamalarının psoriasisde etkili olduğu gösterilmiştir (22, 62).

Psoralenler bitkilerden elde edilen lineer furokumarinlerdir. PUVA tedavisinde ultraviyole A maruziyeti öncesinde oral veya topikal olarak uygulandıklarında fotosensitizasyona neden olurlar. PUVA tedavisinde 8-metoksipsoralen (8-MOP, metoksalen); 4,5,8-trimetilpsoralen (TMP, trioksalen)

ve 5-metoksipsoralen (5-MOP) olmak üzere 3 farklı psoralen kullanılmaktadır. En sık kullanılan psoralen 8-MOP'dur (61).

2.3.1 Etki Mekanizması

Psoralenle fotosensitize olan deride UVA ile birbirinden bağımsız 2 ayrı fotoreaksiyon gerçekleşir.

Tip 1: Anoksik reaksiyonda, psoralenler oksijen gerektirmeden nükleik asitlerdeki pirimidin bazları arasına kovalan fotobağlanma yaparak mono ve bifonksiyonel bileşikler oluşturur. Psoralenlerin oluşturduğu majör fotokimyasal reaksiyondur. Psoralenlerle epidermal DNA arasındaki bu etkileşim mitozu, DNA sentezini dolayısıyla epidermal turnover'ı azaltır. Psoralenlerin, DNA'da çapraz bağlanmalara yol açmaları, terapötik etkisi yanında karsinogenezis için potansiyel etkiden de sorumludur (63).

Tip 2: Fotodinamik reaksiyon oksijen bağımlıdır, moleküler oksijene enerji transferi sonucu serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu bileşikler, süperoksit anyonu ve tek yüklü oksijen olup DNA'daki guanin rezidülerinin oksidasyonuna, hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Bu reaksiyonla cildin fotosensitizasyona yanıtı olan eritem ve ödem gelişir (63).

PUVA ayrıca sitokinlerde ve sitokin reseptörlerinde değişikliklere neden olur, bazı lenfosit ve antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını ve adhezyon molekül ekspresyonunu etkiler, epidermisdeki Langerhans hücrelerinin sayısını azaltır. Bozulmuş keratinosit farklılaşmasını düzenler, proliferen olan epidermal

hücre sayısını azaltır. Lenfosit veya polimorfonükleer lökositler gibi hücrelerin apoptozuna neden olur (64).

2.3.2 Endikasyonları

PUVA, tedavide veya profilakside kullanılabilir. PUVA'nın endikasyonları Tablo 1'de liste halinde verilmiştir (61).

Tablo 1. PUVA'nın endikasyonları

Tedavi	Profilaksi
Psoriasis	Polimorf ışık erupsiyonu
Mikozis Fungoides(Evre 1A, 1B)	Hidroa vaksinoforme
Vitiligo	Solar ürtiker
Atopik dermatit	Eritropoietik protoporfiri
Jeneralize liken planus	Kronik aktinik dermatit
Ürtikerya pigmentoza	
Kutanöz graft-versus-host hastalığı	
Jeneralize granuloma annulare	
Pitriyazis likenoides	
Lenfomatoid papülozis	
Pitriyazis rubra pilaris	
Lokelize skleroderma	

Oral PUVA'da tedavi protokolünde 8-MOP 0.6-0.8 mg/kg dozda oral yolla verildikten 2 saat sonra minimal fototoksik doz veya deri tipine göre UVA verilir (Tablo 2) (65).

Tablo 2. Deri Tipine Göre Tavsiye Edilen UV Dozları

Deri fototipi	Doz (J/cm ²)
I Daima yanar, bronzlaşmaz	0,5
II Daima yanar, bazen bronzlaşır	1
III Bazen yanar, daima bronzlaşır	1,5
IV Asla yanmaz, daima bronzlaşır	2
V Hafif pigmente	2,5
VI Siyah	3

2.3.3 Yan Etkiler

PUVA uygulamalarının akut ve kronik yan etkileri bulunmaktadır.

2.3.3.1 Akut Yan Etkiler

Akut görülen yan etkiler sistemik olarak kullanılan 8-MOP intoleransına bağlı olabileceği gibi, UVA'nın kombine etkilerine de bağlı olabilir. Oral 8-MOP 0.6–0.8 mg/kg dozlarında kullanımına bağlı olarak görülen bulantı hastaların %30'unda, kusma şikayeti ise %10'unda görülür. 5-MOP uygulamalarında bulantı görülmemektedir. Diğer sık görülen akut yan etkileri ise eritem, yanık ve kaşıntıdır. Polimorf ışık erupsiyonu benzeri döküntüler, fototoksik reaksiyona bağlı olarak tırnak yatağında subungual hemoraji, yüzde oluşan hipertrikoz diğer nadir görülen yan etkileridir. Tedavi kesildiğinde lezyonlar gerilemektedir (61,64,66).

2.3.3.2 Kronik Yan Etkiler

PUVA'nın kronik yan etkileri arasında fotoyaşlanma, PUVA lentigoları, katarakt gelişimi ve fotokarsinogenez bulunmaktadır (61).

PUVA'nın fotokarsinojenik etkileri DNA hasarına bağlıdır. Fakat PUVA'ya bağlı immünsupresyonun da karsinogeneze etkileri bulunur (61).

PUVA tedavisi alan hastalarda doza bağlı skuamöz hücreli kanser gelişme riski artmıştır (67). Hastaların çoğu PUVA tedavisi öncesinde arsenik, UVB, antimetabolit tedavisi gibi karsinojenik riski olan diğer tedavileri kullandığından PUVA'nın etyolojideki tek faktör olmadığı düşünülmektedir (22,68). Önceden katran ve UVB tedavileri alan erkek hastaların genital bölgelerinin PUVA'nın karsinojenik etkilerine daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Sadece PUVA tedavisi alanlarda ise risk artmamıştır (61).

PUVA tedavisi UVA kümülatif dozu ile orantılı olarak kutanöz melanom riskini de artırabilmektedir. 250 seans ve üzerinde tedavi alanlarda risk daha yüksektir. Bu hastaların takiplerinde, PUVA'dan sonra geçen süreye paralel olarak risk artmaktadır (69,70).

2.3.4 Kontrendikasyonlar

PUVA tedavisinde her hasta için yarar/risk oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olanlarda, lupus eritematozus, porfiria (eritropoetik protoporfiria hariç) ve kseroderma pigmentozum hastalarında kontrendikedir. Kronik aktinik hasarı, anamnezde deri kanseri öyküsü, öncesinde arsenik kullanımı olanlarda ve iyonize

radyasyona maruz kalanlarda melanom dışı deri kanseri gelişimi riski artmıştır. İmmunsuprese hastalarda önerilmemektedir. Afaki ve kataraktı olanlarda uygun göz koruması sağlandığında PUVA kontrendike değildir (61).

2.4 Melanositik Nevus

Melanositik nevuslar, nöral yarıktan epidermise göç eden melanoblastlardan gelişen melanositlerin benign proliferasyonlarıdır. Epidermiste ve/veya epidermis dışında oluşan nevomelanosit yuvalarıyla karakterize lezyonlardır (1).

2.4.1 Epidemiyoloji

Edinsel melanositik nevuslar genellikle doğumdan sonra ortaya çıkar, simetrik olarak büyüyüp daha sonra stabil hale gelir veya gerileyebilirler. Nevus prevalansı yaş, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Erken çocukluk döneminde az sayıda nevus bulunurken, puberte döneminde hızlı bir artış gözlemlenebilir. Üçüncü dekada en yüksek sayıya ulaşırlar. İlerleyen yaşla birlikte ise nevuslarda gerileme görülebilir. (71).

Melanositik nevusların sayıları açık ten renkli, mavi veya yeşil gözlü, açık kahve ya da sarı saçlı, kolay yanan, çillenme eğilimi olanlarda daha fazladır. Güneş maruziyetinin daha yüksek olduğu coğrafi alanlarda da nevus yoğunluğu daha erken yaşlarda pik yapmaktadır (2). Özellikle çocukluk dönemindeki güneş maruziyeti nevus gelişiminde önemlidir (2-4). UV ışınlarını bloke eden güneşten koruyucuların kullanımı çocuklarda nevus sayısını azalttığı yönünde görüşler

bulunsa da güneşten koruyucu kullanımıyla güneşe maruz kalınan zamanın ve nevus sayısının arttığı yönünde veriler de bulunmaktadır (72, 73).

Nevus sayıları ırklar arasında da farklılık göstermektedir. Melanositik nevus prevelansı siyah ırkta beyaz ırka göre daha düşüktür (1). Akral bölgedeki, tırnak yatağındaki ve konjunktivadaki melanositik nevus prevalansı ise siyah ırkta ve Asyalılarda beyaz ırka göre daha fazladır (71).

Türkiye’de çocuklarda edinsel melanositik nevus prevelansı %73.5 olarak saptanmıştır. Açık ten rengine sahip olanlarda ve erkeklerde sayılarının daha fazla olduğu ve yaşla birlikte nevus sayısının arttığı gözlenmiştir (74).

Melanositik nevusların gelişiminde genetik faktörler de rol oynamaktadır. Aynı aile bireylerinde nevus büyüklüğü, sayısı ve dağılımları benzer olabilmektedir (1). İkizlerde yapılan çalışmalarda nevus sayısı ve yoğunluğunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Monozigot ikizlerde nevus sayıları arasındaki korelasyon dizigot ikizlere göre daha fazladır (75).

İmmün sistemin nevus proliferasyonunu sınırlamada önemli etkileri bulunmaktadır. İmmüsuprese hastalarda immün sistemin melanosit proliferasyonunu kontrol edememesi sebebiyle spontan olarak aynı anda çok sayıda nevusun geliştiği, eruptif nevus fenomeni görülebilmektedir (76).

Hormonal faktörler de melanositik nevus gelişimini etkileyebilmektedir. Gebelikte nevuslar büyüyebilmekte veya renginde koyulaşma saptanabilmektedir (77).

2.4.2 Etyopatogenez

Nevusların kökeni hakkında farklı hipotezler bulunmaktadır. İlk olarak 1893’de Unna tarafından melanositik nevus hücrelerinin epidermal melanositlerden köken aldığı, daha sonra bu hücrelerin dermise göç ettiği ileri sürülmüş, bu sürece Almanca damlama anlamına gelen “Abtropfung” adı verilmiştir. Bu görüşe göre nevusların başlangıçta dermoepidermal bileşkede melanositik proliferasyon olarak belirdiği, bileşik nevusa ilerlediği, sonrasında ise intradermal nevusu oluşturduğu düşünülmektedir (78).

1951’de Masson dual orijin (çift köken) görüşünü öne sürmüştür. Bu görüşe göre epidermisdeki ve üst dermisdeki nevomelanositler epidermal melanositlerden köken alırken, derin dermisdeki nevomelanositler Schwann hücrelerinden köken almaktadır (78).

Nevusların bir çok hücre tipini içeren hamartomatöz oluşumlar olduğu yönünde hipotezler bulunsa da son çalışmalar nevomelanositik nevusların klonal olduğunu ve spesifik B-RAF mutasyonlarının nevus gelişiminde rolü olabileceğini göstermiştir (78,79). Bu da nöral yarık kökenli melanoblastlardaki bir bozukluktan kaynaklanan benign neoplastik bir proliferasyon olduğu görüşünü desteklemektedir (80,81).

2.4.3 Klinik Özellikler

Melanositik nevuslar nevomelanosit yuvalarının lokalizasyonuna göre sınıflandırılabilir. Dermal nevusda nevomelanosit yuvaları dermiste,

bileşik nevusda hem epidermisde hem de dermisde, bileşke tipi nevusda ise dermoepidermal bileşkede bulunur (82,83).

Melanositik nevuslar homojen yüzeyli, yuvarlak ya da oval, düzgün kenarlı, keskin sınırlı lezyonlardır. Papillomatöz, kubbe şekilli, saplı veya düzgün yüzeyli olabilirler (1). Seboreik keratoza benzer şekilde verrüköz yüzeyleri bulunabilir. Genellikle gövdede bulunan papillomatöz, koyu renkli seboreik keratoza benzer belirgin hiperkeratozu bulunan nevuslar Unna nevusu olarak da adlandırılır. Yüzde bulunan düzgün yüzeyli noduler lezyonlar ise Miescher nevusu olarak adlandırılır (83).

Renkleri ten rengi, pembe ya da kahverengi olabilir. Eleve lezyonlar genellikle daha açık renkliken, düz nevusların renkleri daha koyudur. Eleve ve daha açık renkli olan kazanılmış melanositik nevuslarda intradermal nevus komponenti daha belirgindir. Düz yerleşimli ve koyu renkli nevuslarda junctional komponent ön plana geçmektedir. Açık tenli bireylerde melanositik nevuslarda çok koyu kahverengi ve siyah renk nadiren gözlenir. Koyu tenlilerde ise koyu renk sıktır. Nevusda mavi, gri, kırmızı ve beyaz alanlar tipik değildir ve melanom gelişimi açısından şüpheyile yaklaşılmalıdır. Nevus yüzeyi çevre deriye göre daha az, eşit veya daha fazla kıl içerebilir. Palmoplantar bölgedeki lezyonlar genellikle kılsızdır (1).

Tırnağın pigmente nevusları açık veya koyu kahverengi olup tırnak matriksinden tırnak yatağının distal kenarına kadar uzanır. Pigmentasyonun proksimal tırnak katlantısına veya distal tırnak oluşunun ötesine uzanması durumunda melanomdan şüphelenilmelidir (1).

2.4.4 Histopatoloji

Epidermisdeki nevomelanositlerin nukleuslarının büyüklüğü epidermal melanositlerinkine benzerdir. Nevomelanositler epidermisde çevresinde retraksiyon defekti bulunan yuvalar oluştururlar. Nevus hücrelerinin sitoplazması ve nukleusları soluk boyanır, nukleolus da genellikle gösterilebilir (1).

Üstteki epidermis genellikle normaldir, ancak lentiginöz paternde kalınlaşma (rete çıkıntılarında uzama, sopa şeklinde rete çıkıntıları), seboreik keratoz görünümüne benzer şekilde boynuzsu kistler veya epidermal nevusda olduğu gibi epidermal verrüköz hiperplazi bulunabilir (1).

Nevusun dermal komponentinde büyük epiteloid hücreler epidermis ve yüzeysel papiller dermisde, daha küçük hücreler ise derin dermisde bulunur, yukarıdan aşağı doğru düzenli yapı izlenir (1).

Stabil olan nevusda inflamatuvar hücresel infiltrat azdır veya bulunmaz. Melanin içeren makrofajlar genellikle nevusda superfisyal papiller dermisde bulunur ve sayıları melanin üretimiyle orantılıdır. Kan damarı proliferasyonu, eozinofilik fibröz ve lamellar fibroplazi gibi atipik melanositik nevuslarda görülen özellikler tipik kazanılmış nevusda belirgin değildir. Langerhans hücre sayısı tipik kazanılmış nevusda ve atipik nevusda komşu deriye oranla daha fazladır (1).

İntradermal nevusda, junctional yuvalanma az sayıdadır veya yoktur. Epidermis altında nevomelanositlerin bulunmadığı grenz zonu bulunmaktadır (1).

2.4.5 Ayırıcı Tanı

Düz yüzeyle nevusları solar lentigo, lentigo simpleks, cafe au lait gibi lezyonlardan ayırmak zor olabilir. Klinik olarak kazanılmış melanositik nevusların melanoma, mavi nevus, dermatofibrom, Kaposi sarkomu, pigmente bazal hücreli karsinom, pigmente aktinik keratoz, mastositom, benign pigmente keratoz, seboreik keratoz, epidermal nevus, Becker nevu, subungual hematom, aksesuar meme, iç hücreli nevus, piyojenik granülom, sklerozan hemanjiom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1,82).

2.4.6 Komplikasyonlar

Melanom riski nevusların sayısına ve tipine göre değişmektedir. Erişkinlerde 100'den fazla nevus bulunması melanom riskini artırmaktadır (1). Nevus çoğu zaman premalign lezyondan ziyade artmış riskin genetik belirteçidir. 1606 melanom hastasında lezyonların sadece %26'sı histolojik olarak nevusla ilişkili bulunmuş (84).

2.4.7 Prognoz

Nevuslar yedinci ve onuncu dekadlar arasında gerileyebilmektedir (1). Nevusun gerilemesinin nöroid, fibröz, musinöz ve yağ dejenerasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir (85). Nevomelanositlerin transepidermal eliminasyonla gerileyebildiği yönünde de görüşler bulunmaktadır. Nevus ayrıca inflamatuvar halo fenomeniyle de gerilemekte, humoral ve hücreli immünite nevus yıkımına neden olmaktadır (1).

2.4.8 Tedavi

Çoğu melanositik nevus tedavi gerektirmez. Benign görünümlü lezyonların eksizyonu kozmetik nedenlerle veya devamlı irritasyona maruz kalması nedeniyle yapılmaktadır. Klinik olarak şüpheli lezyonlar ise histopatolojik inceleme için eksize edilebilir. Dermatoskopi benign ve potansiyel olarak malign özellikler gösteren lezyonların ayırımında kullanılır (1).

2.5 Dermatoskopi

Dermatoskopi (dermoskopi, deri yüzey mikroskopisi, epiluminesans mikroskopisi) pigmente deri lezyonlarının tanısal kesinliğini arttıran invaziv olmayan bir tekniktir (86). Dermatoskopik inceleme çıplak gözle görülemeyen morfolojik özellikleri görünür kılarak tanısal doğruluğu artırmanın yanı sıra, klinik ile mikroskopik dermatopatoloji arasında bir bağ kurmaktadır (87). Dermatoskopinin çıplak gözle değerlendirmeye göre %10–27 oranında sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (88).

2.5.1 Tarihçe

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

dermatolog Johann Saphier tarafından kullanılmıştır. Deri renginin epidermisdeki diffüz renge ek olarak rete çıkıntılarındaki pigment birikiminden oluştuğunu saptamıştır. Melanositik nevusları incelemiş ve ilk kez globülleri tanımlamıştır. Goldman 1950’lerde pigmente deri lezyonlarında kullanmaya başlamış, ilk taşınabilir dermatoskopu üretmiştir. 1971’de Rona Mac Kie, yüzeysel mikroskopi yöntemini pigmente deri lezyonlarının benign ve malign ayrımı için kullanmıştır. 1981’de P. Fritsch ve R. Pechlaner benign ve malign deri lezyonlarını çeşitli pigment ağı özellikleri tanımlayarak ayırt etmeye çalışmışlardır (86,89). Bunu 1987’de H. Pehamberger ve ark.’larının pigmente deri lezyonlarının tanısında patern analizi yöntemini ortaya atmaları izlemiştir. 1989’da H.P. Soyer ve ark.’ları altta yatan histopatolojik özelliklerle dermatoskopik kriterlerin ilişkisini yayınlamışlardır. 1994’te W. Stolz ve ark.’ları erken melanom tanısı için dermatoskopide yeni ve pratik metod olarak ABCD kuralını tanımlamışlardır. 1996’da Menzies ve ark.’ları Menzies’in skorlama yöntemini, 1998’de ise Argenziano ve ark.’ları melanom tanısı için dermatoskopide 7 özellik kontrol listesini önermişlerdir. Son olarak 2004 yılında H.P. Soyer ve ark.’ları melanomun erken tanısında 3 özellik kontrol listesini yayınlamışlardır (86).

2.5.2 Teknik

Derinin optik dansitesinin ve kırılma indeksinin havadan farklı olması sebebiyle görünen ışığın büyük kısmı deri yüzeyinden geri yansımakta ve çıplak gözle daha derindeki yapılar izlenememektedir. İmmersiyon sıvısı kullanılarak stratum korneumda bulunan hava miktarı azaltılır böylelikle ışığın yansımaları en

aza indirilerek epidermis translüsent hale getirilir, daha derindeki yapıların izlenebilmesi mümkün olur. Cam lam ile bası uygulanması ile de deri yüzeyi daha düz hale getirilerek lezyonlar daha iyi değerlendirilebilir. Dermatoskopta bulunan büyütücü optik sistem dermal-epidermal ve dermal yapıların değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır. 1980’li yılların sonlarında geliştirilen ve rutin muayenede en sık kullanılan dermatoskop x10’luk büyütme sağlayan el dermatoskopudur (90).

Dermatoskopi için kullanılan immersiyon sıvıları su, mineral yağlar, alkol ve jelleri içerir. %70 etanolün en iyi immersiyon sıvısı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bakteriyal enfeksiyonları azaltması da önemli avantajdır. Göz veya mukozalara yakın bölgelerde ise ultrason jelleri önerilmektedir. Tırnaktaki lezyonları değerlendirme de ultrason jelleri kullanılmaktadır (91–93).

Sıvı temas ortamı kullanmak yerine dermatoskopik etki ışık polarizasyonu kullanılarak da sağlanabilir. Polarizasyon derecesini ayarlayarak kullanıcı yüzeyel inspeksiyon veya dermatoskopik inspeksiyon yapabilmektedir (90).

2.5.3 Dermatoskopi Aletleri

2.5.3.1 El Dermatoskopu

En sık kullanılan dermatoskop x10’luk büyütme sağlayan ve lezyon hakkında yeterli bilgi vermeye yeten el dermatoskopudur. Görüntü ve bilgi depolayamaması, bu sebeple aynı hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlayamaması dezavantajıdır. Hem ucuz hem de kullanımı kolay olan bu aletlere Dermatoscope Delta®10-20 (Heine), DermoGenius® (LINOS Photonics Inc),

Episcope® (Welch Allyn), DermLite Platinum® (3Gen, LLC) örnek verilebilir. DermLite Platinum ile dermatoskopik inceleme yapılırken immersiyon sıvısı kullanılmamakta, polarize ışıktan yararlanılmaktadır. Dermatoskopun kameraya (Dermaphot®) takılmasıyla fotoğrafik belgeleme de yapılabilir (86,90,94).

2.5.3.2 Stereomikroskop

Epidermal ve subepidermal yapıların üç boyutlu ve yüksek kalitede görüntüsünü alabilen binoküler optik mikroskoptur. x6 ile x40 arasında büyütme yapabilir. Dijital fotokamera takılarak görüntüleri belgelenebilir (90).

2.5.3.3 Videodermatoskoplar

Yüksek çözünürlüklü bir videokamera, bağlı olduğu prob ile alınan görüntüleri monitöre yansıtmaktadır. Bu görüntüler aynı zamanda dijital olarak veri bankasına gönderilmekte, bilgisayar analizleri ve takipleri yapılabilmektedir. Hasta takibini kolaylaştırması ve bilgisayar ağı ile telekonsültasyona imkan tanınması diğer avantajlarıdır. Elektronik dermatoskoplara DermoGenius Ultra®, Fotofinder Dermascope®, Molemax III®, MicroDERM®, DB-Derma Mips®, NevusScan®, SolarScan®, VideoCap 100® örnek gösterilebilir (90).

Dermatoskopi ile epidermis, dermoepidermal bileşke ve yüzeyel dermis değerlendirilebilir. Ayrıca yüzeyel vasküler pleksustaki damarların yapı ve büyüklükleri de kolaylıkla incelenebilir. Günümüzde dermatoskopi geniş çaplı kullanılan bir yöntem olup sadece pigment lezyonların değerlendirilmesinde sınırlı kalmayarak; amelanotik melanom, bazal hücreli karsinom, Bowen

hastalığı, dermatofibrom, melanom metastazları, keratoakantom, sebase hiperplazi, seboreik keratoz, otoimmün hastalıklarda tırnak kıvrımının incelenmesinde, çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda da kullanılabilmektedir (95).

2.5.4 Dermatoskopik Kriterler

2.5.4.1 Renk

Dermatoskopinin kullanımı ile çıplak gözle farkedilemeyen çok sayıda yapı ve renk tespit edilebilmektedir. Açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah, mavi, mavi-gri, kırmızı, sarı ve beyaz renkler izlenebilir. Melanositik neoplazilerdeki en önemli kromofor melanindir. Melanin deride bulunduğu lokalizasyona göre farklı renklerde görülebilir. Eğer stratum korneum ve üst epidermiste bulunuyorsa siyah, epidermiste ise açık veya koyu kahverengi, papiller dermiste ise gri-mavi, retiküler dermiste ise çelik mavisi renkte görülür (86,96). Regresyon alanları ve skar benzeri değişiklikler beyaz; artmış vaskülarite veya travma kırmızı renk verir (86).

2.5.4.2 Dermatoskopik Yapılar

2.5.4.2.1 Pigment Ağı

Pigment ağı bal peteği görünümünde pigmente çizgiler ve hipopigmente deliklerden oluşmaktadır. Ağ yapısı rete çıkıntılarındaki melanin birikimine, hipomelanotik delikler dermal papillalar ve üzerindeki epidermin suprapapillar kısmına karşılık gelmektedir.(86,96-99)

Pigment ağ yapısı tipik veya atipik olabilir. Tipik pigment ağında düzenli, üniform, homojen renkte ağ yapısı izlenir, lezyon periferinde pigment ağı gittikçe inceler. Atipik pigment ağında ise daha koyu renkte ve kalın ağ telleri, düzensiz, farklı büyüklüklerde ağ gözleri bulunmaktadır. Pigment ağı periferde genellikle daha koyu renktedir ve birdenbire kesilerek sonlanır (86,97,100,101).

Rete çıkıntıları kısa ve daha az pigment içeriyorsa pigment ağı izlenmeyebilir. Pigment ağının gözlenmediği ve aynı zamanda regresyon işaretlerinin de bulunmadığı bölgeler yapısız alanlar olarak adlandırılmaktadır (86,102).

2.5.4.2.2 Noktalar

Kahverengi, siyah, gri, gri-mavi renkte, çapı 0.1 mm'den küçük yuvarlak yapılardır (86,87,96). Siyah noktalar stratum korneum ve epidermisin üst tabakalarındaki pigment birikimini, kahverengi noktalar ise dermoepidermal bileşkedeki fokal melanin birikimini göstermektedir (86). Gri-mavi veya mavi granüller melanofajlar içindeki veya derin papiller dermis veya retiküler dermisde serbest bulunan melanin parçalarına bağlıdır (98).

2.5.4.2.3 Globüller

Kahverengi, siyah veya kırmızı renkte, simetrik, yuvarlak veya oval, iyi sınırlı, genellikle 0.1 mm'den büyük yapılardır; histopatolojik olarak epidermisin alt tabakalarında, dermoepidermal bileşkede veya papiller dermisde bulunan

pigmente benign veya malign melanosit yuvalanmalarını ve melanin kümelerini ve/veya melanofajları göstermektedir (86,97).

Nokta ve globüller benign ve malign melanositik lezyonlarda bulunabilir. Benign lezyonlarda özellikle merkezde yerleşen düzenli aynı büyüklükte nokta ve globüller bulunur (86,97). Melanomda ise farklı büyüklük ve şekillerde olurlar ve sıklıkla lezyon periferinde yerleşirler (103).

Kırmızı globüller yeni tanımlanmış bir kriter olup oval, iyi sınırlı, küçük kümeler halinde yerleşmiş bulanık kırmızı globüllerdir. Histopatolojik olarak dermiste pigmente olmayan melanosit yuvalarına karşılık geldiği düşünülmektedir (97).

2.5.4.2.4 Dallanmış Uzantılar

Bozulmuş ağ yapısını gösterir. Epidermis veya papiller dermisdeki köprüleşen melanosit yuvalarının ve pigmente retelerin kalıntısıdır. Renk köprüleşen yuvaların derinliği ile ilgilidir (86).

2.5.4.2.5 Işınsal Çizgilenme

Lezyon periferinde radyal ve asimetric olarak yerleşmiş paralel lineer uzantılardır. Histolojik olarak birbiriyle birleşmiş melanosit yuvalarını gösterir. Pigmente içsi hücreli nevusda (Reed nevus) bulunur (86,96,104,105).

2.5.4.2.6 Psödopodlar

Lezyon periferindeki kahverengi-siyah parmaklı uzantılardır. Uçları tokmak şeklinde olabilir ve pigment ağıyla bağlantılı olabilir. Birbiriyle birleşmiş melanosit yuvalarını göstermektedir. Yüzeyel yayılan melanomun en spesifik bulgularındandır (96,106).

2.5.4.2.7 Yapısız Alanlar

Yapısız alanlar belirgin bir dermatoskopik yapının gözlenmediği alanlardır. Bu alanlar hipopigmente veya depigmente olabilir (86).

2.5.4.2.8 Leke

Epidermis ve/veya dermis boyunca yoğun melanin birikimi nedeniyle alttaki yapılar değerlendirilememektedir (86,97,98,107).

2.5.4.2.9 Regresyon Yapıları

Deri renginden daha açık renkte skar benzeri depigmentasyon izlenir. Bazen hipopigmente alan içinde çok sayıda beneklenme şeklinde mavi-gri granüller bulunur, biber ekilmiş görüntüsü vardır. Histolojik olarak fibrozis, pigmentasyon kaybı, epidermal incelme, rete çıkıntılarının silinmesi görülür ve melanin granülleri dermiste serbest halde veya papiller dermiste melanofajlar içinde bulunabilir (86,107).

2.5.4.2.10 Mavi-Beyaz Tül

Altındaki koyu mavi pigment yapılarının, üzerinde ‘buzlu cam’ varmış gibi flu görünmesidir. Pigmentasyon tüm lezyonu kaplamamaktadır, genellikle lezyonun eleve kısmına karşılık gelmektedir. Histopatolojik olarak kompakt ortokeratozla birlikte dermiste yoğun pigmentli hücre veya melanin toplulukları bulunmaktadır. Sıklıkla malign melanom lezyonlarında görülmektedir (86,87,96,107,108).

2.5.4.2.11 Vasküler Yapılar

Pigmente deri lezyonlarında dermatoskopik olarak virgül benzeri, noktasal, dallanmış, çelenk benzeri ve firkete damarlar izlenebilir. Dallanmış damarlar özellikle pigmente bazal hücreli karsinomda; çelenk benzeri damarlar sebase hiperplazilerde; virgül benzeri damarlar dermal nevüslerde; noktasal damarlar ince malign melanomda; aktinik keratozda, Bowen hastalığı gibi epitelyal tümörlerde; firkete damarlar seboreik keratozda, keratoakantomda ve skuamöz hücreli karsinomlarda izlenebilir. Atipik vasküler yapılarda lineer, noktasal veya globüler kırmızı yapılar lezyon içinde düzensiz olarak dağılmışlardır. Bazı vasküler yapılar neovaskülarizasyonu gösterir. Vasküler yapıları değerlendirirken damarların komprese olmaması için lezyon üzerine mümkün olduğunca az basınç uygulanmalıdır. İmmersiyon için ultrason jelinin kullanılması ile deri lezyonunun değerlendirilebilmesi için gerekli olan basınç miktarı azaltılabilir (86,87).

2.5.4.2.11 Milia Benzeri Kistler

Seboreik keratoz lezyonlarında gözlenen beyazımsı veya sarımsı yuvarlak yapılardır. Histopatolojik olarak intraepidermal keratin ile dolu kistleri gösterir. Bazen konjenital nevuslarda ve papillomatöz melanositik nevuslarda izlenebilir (86,87,99).

2.5.4.2.12 Komedon Benzeri Açıklıklar

Sıklıkla seboreik keratoz lezyonlarında bulunmakla birlikte nadiren papillomatöz melanositik nevuslarda da bulunabilir. Histopatolojisinde epidermisde hiperkeratinize yarıklar görülür (86,87,99).

2.5.4.2.13 Beyin Benzeri Yapılar

Seboreik keratozda düzensiz, lineer keratinle dolu fissürler bulunur. Çok sayıda fissür lezyona beyin benzeri görünüm verir (86,87,109).

2.5.4.2.14 Parmak İzi Benzeri Yapılar

Bazı düz seboreik keratozlarda parmak izine benzer şekilde paralel ince sırtlanmalar bulunur (86,87,110).

2.5.4.2.15 Güve Yeniği Kenar

Özellikle yüzde bulunan bazı düz seboreik keratozlarda bulunabilir, sınırları güve yeniği şeklinde konkavdır (86,109,110).

2.5.4.2.16 Yaprak Benzeri Alanlar

Akça ağacı yaprağına benzetilen bu yapılar pigment ağı yokluğunda bazal hücreli karsinomayı düşündürür. Kahveden gri-maviye değişen renkte bulböz yapılardır. Genellikle lezyon periferinde yerleşirler (86,87,99,111,112).

2.5.4.2.17 Tekerlek Benzeri Alanlar

Daha koyu renkli santral bir eksenle birleşen iyi sınırlı kahverengi, gri-mavi renkteki uzantılardır (86,87,111).

2.5.4.2.18 Büyük Mavi-Gri Ovoid Yuvalar

Büyük pigmente tümör gövdesine bağlı olmayan globüllerden büyük pigmente ovoid alanlardır. Ağ yapısının olmadığı lezyonlarda bazal hücreli karsinomayı düşündürür (86,87,111).

2.5.4.2.19 Multipl Mavi-Gri Globüller

Yuvarlak, iyi sınırlı yapılar ağ yapısının bulunmadığı lezyonlarda bazal hücreli karsinomayı düşündürür (86,87,111).

2.5.5 Pigmente Deri Lezyonlarında Ayırıcı Tanı

Pigmente deri lezyonlarına yaklaşımda kullanılan dermatoskopik algoritmada öncelikle lezyonun melanositik olup olmadığı ayırt edilmelidir. Pigmente bir deri lezyonunda pigment ağının, dallanmış uzantıların, pigmente agregat globüllerin, psödoağ yapısının, homojen mavi pigmentasyonun veya

paralel paternin (avuç içi, ayak tabanı ve mukozal yüzeylerde) varlığı lezyonun melanositik olduğunu göstermektedir. Fakat mavi nevüs için tanısıl olan homojen mavi pigmentasyon intradermal melanom metastazlarında, nadiren de hemanjiom ve pigmente bazal hücreli karsinomda görülebilmektedir. Ayrıca mavi nevsde izlenen homojen mavi pigmentasyon melanomda görülen mavi-beyaz tl yapısından farklıdır. Sıklıkla melanomda izlenen mavi-beyaz tlde düzensiz, sınırları belirsiz pigmentasyon ve buzlu cam varmış gibi puslu görünüm mevcuttur ve pigmentasyon tüm lezyonu kaplamamaktadır. Dermatoskopik olarak melanositik lezyonların bulgularını içermeyen lezyonlar seboreik keratoz, hemanjiom, bazal hücreli karsinom yönünden değerlendirilmelidir. Komedon benzeri açıklıklar, beyin benzeri görünüm, çok sayıda milia benzeri kist, açık kahverengi parmak izi benzeri görünüm, düzensiz kriptler, güve yeniği kenarların varlığı seboreik keratozu düşündürür. Bazal hücreli karsinomda dallanmış damarlar, yaprak benzeri alanlar, tekerlek benzeri alanlar, büyük mavi-gri ovoid yuvalar, multipl mavi-gri globüller veya ülserasyon gibi dermatoskopik özellikler görülmektedir (113).

Lezyonun melanositik olduğu düşünülüyorsa ikinci aşamada ise lezyonun benign ya da malign olduğuna karar verilir. Bu aşamada Patern analizi, ABCD kuralı, Menzies'in skorlama yöntemi, 7 özellik kontrol listesi ve 3 özellik kontrol listesi kullanılabilmektedir (113).

2.5.5.1 Patern Analizi

1987’de Pehamberger ve ark.’ları tarafından tanımlanmıştır. Pigment ağı, nokta ve globüller, dallanmış uzantılar, mavi-beyaz tül, regresyon alanları, hipopigmente alanlar, leke ve vasküler yapılar gibi dermatoskopik yapıların yerleşimi, konsantrasyonu ve dağılımı global olarak bazı paternlerin oluşmasını sağlamaktadır. Lezyonlar melanositik/nonmelanositik olarak ayrıldıktan sonra global olarak retiküler, globüler, kaldırımtaş, homojenöz, patlayan yıldız, paralel ve nonspesifik patern açısından değerlendirilir (114).

En sık görülen patern retiküler paterndir. Retiküler paternde lezyonun büyük bir kısmında pigment ağı bulunmaktadır. Retiküler patern akkiz melanositik nevuslarda, lentigo simpleksde, solar lentigoda, seboreik keratozun prekürsör lezyonlarında izlenebilir. Yüz bölgesinde ise rete çıkıntılarının olmaması ve çok sayıda folliküler infundibulanın bulunması sebebiyle bu bölgedeki melanositik nevuslarda psödoağ yapısı izlenmektedir. Psödoağ yapısı epidermis veya papiller dermisin diffüz pigmentasyonu ve kıl folikül açıklıklarının oluşturduğu hipopigmente alanlardan oluşur (115). Yüzdeki melanositik nevuslarda, solar lentigoda, retiküle tip seboreik keratozda, Miescher nevusda, lentigo malignada, liken planus benzeri keratozlarda, aktinik keratozlarda görülebilmektedir. Psödoağ yapısının özellikle lezyon periferinde genişlemesi ve belirginleşmesi, folikül çevresinde asimetrik düzensiz pigmentasyonun bulunması, çok sayıda siyah, gri noktanın varlığı tanıda lentigo malignayı düşündürür (116).

Globüler paternde çok sayıda çeşitli büyüklüklerde, kahverengi, gri-siyah renkte yuvarlak veya oval yapılar bulunmaktadır. Akkiz melanositik nevuslarda ve Unna nevusunda (papillomatöz dermal nevus) izlenebilmektedir (115).

Kaldırımtaşı paterninde büyük köşeli çok sayıda globül bir arada bulunur, globüler paterne göre globüller daha büyük ve daha sıkı toplanmıştır. Papillomatöz dermal nevusda, konjenital nevusda ve bazen bileşik nevusun dermal kısmında görülmektedir (115).

Homojen paternde pigment ağı veya diğer yapıların fark edilemediği diffüz kahverengi, gri-mavi, gri-siyah veya kırmızımsı siyah pigmentasyon bulunur. Özellikle mavi renkteki homojen patern mavi nevusda izlenmektedir. Akkiz melanositik nevusda, dermal nevusda, nodüler ve metastatik melanomlarda, tromboze hemanjiomlarda, subungual hematomlarda ve subkorneal kanamalarda da izlenebilmektedir. Nadiren pigmente bazal hücreli karsinomda ve dövmelede de bulunabilmektedir (115).

Patlamış yıldız paterninde lezyon periferinde radyal olarak yerleşmiş pigmente uzantılar bulunur, Spitz nevusda izlenmektedir. Bazen malign melanom lezyonlarında da izlenebilmektedir (104,115).

Paralel patern el içi ayak tabanında bulunur. Akral melanositik lezyonlarda paralel oluk paterni, fibriller patern, kafes paterni izlenirken; melanomda paralel sırt paterni görülmektedir (117).

Bazı lezyonlarda ise 3 veya daha fazla paternin kombinasyonu da aynı anda bulunabilmekte ve multikomponent paterni olarak adlandırılmaktadır. Bu paternin izlendiği lezyonlarda malign melanomdan şüphelenilmelidir.

Multikomponent patern bazal hücreli karsinomda da izlenilmektedir. Akkiz ve konjenital nevuslarda, seboreik keratoz ve anjiokeratom gibi melanositik olmayan lezyonlarda ise nadirdir (115).

Yukarıda anlatılan paternlerden hiçbirini içermeyen lezyonlar için ise nonspesifik patern terimi kullanılmıştır, melanomla ilişkili olabilir (115).

Patern analizinde genel özellikler değerlendirildikten sonra lokal olarak pigment ağı, nokta/globüller, ışınal yapı, mavi-beyaz tül yapısı, regresyon yapıları, hipopigmentasyon, leke, vasküler yapılar değerlendirilerek ayırıcı tanıya ulaşılır (114,118).

Lentigo simpleksde tipik açık veya koyu kahverengi retiküler paternde pigment ağı bulunur. Merkezde noktalar bulunabilir. Genellikle diğer spesifik paternler izlenmez.(114)

Bileşke tipi nevusda düzenli retiküler patern bulunur. Düzenli nokta ve globüller lezyon merkezinde olabilir (119).

Bileşik nevusde retiküler veya globüler patern görülebilir, merkezde düzenli nokta ve globüller bulunabilir. Bazen merkezde düzenli hipopigmentasyon bulunur (119).

Dermal nevusda globüler, kaldırımtaş veya homojen patern görülür. Hipopigmente alanlar bulunabilir. Yüzdeki lezyonlarda psödoag yapısı ve virgül benzeri damarlar izlenir (119).

Mavi nevusda çelik mavisi renkte homojen patern görülür (119).

Reed/spitz nevusda patlayan yıldız paterni bulunur. Lezyonu simetrik olarak saran düzenli uzantılar ve lezyon merkezinde düzenli leke bulunur (119).

Displastik nevüsde retiküler patern ya da çok sayıda patern bir arada bulunabilir. Pigment ağı atipikdir ve düzensiz yerleşmiş nokta ve globüller görülebilir. Regresyon alanları, diffüz hipopigmentasyon, düzenli lekeler görülebilir. Bazı displastik nevusler sıklıkla melanomda izlenen dermatoskopik bulguları içerebilir, bu lezyonların histolojik inceleme olmadan benign olarak sınıflaması yapılamaz (119).

Melanomda üç veya daha fazla patern bir arada bulunabilir (multi komponent patern). Erken invaziv melanomda atipik pigment ağı, düzensiz nokta ve globüller, düzensiz uzantılar (psödopodlar ve ışınsal yayılım), düzensiz lekeler, regresyon yapıları (karabiber ekilmiş görünüm) ve mavi-beyaz tül sıklıkla bulunur (118, 120). İnvaziv melanomda mavi-beyaz peçe ve atipik vasküler yapı daha sık bulunur. Kalın invaziv melanomda ise regresyon yapıları daha sık izlenir (119).

Melanositik olmayan lezyonlarda ise spesifik paternler genellikle izlenmez. Seboreik keratozda sıklıkla spesifik olmayan veya homojen patern bulunur (119).

Pigmente bazal hücreli karsinomda da spesifik olmayan veya multikomponent patern bulunur. Merkezde düzensiz hipopigmentasyon ve düzensiz lekeler bulunabilir. Dermataskopi sırasında lezyona çok fazla baskı uygulanmazsa farklı çaplardaki dallanmış damarlar görülebilir. Yaprak benzeri alanlar, tekerlek benzeri alanlar, büyük mavi-gri ovoid yuvalar, multipl mavi-gri globüller ve ülserasyon pigmente bazal hücreli karsinomun tanı kriterleridir (119).

2.5.5.2 ABCD Kuralı

1994’de Stolz ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. ABCD kuralları melanositik bir deri lezyonunun benign, şüpheli (borderline) veya malign olup olmadığı sorusuna cevap vermek için geliştirilmiştir. A(Asimetri), B(Border-Kenar), C (Color-Renk) ve D(Differential structures-farklı yapılar) kriterlerine göre lezyon değerlendirilerek puanlama yapılır (121).

Tablo 3. Dermatoskopide ABCD kuralı

	Puan
Asimetri	0-2
0,1 veya 2 eksenle renk, yapı ve şekil asimetrisi	
Sınır	0-8
0-8 segmentte pigment paterninde ani sonlanma	
Renk	1-6
Beyaz, kırmızı, açık kahverengi, koyu kahverengi, mavi-gri, siyah renklerinin varlığı	
Farklı yapılar	1-5
Pigment ağı, yapısız alanlar, noktalar, globüller, uzantılar gibi yapıların bulunması	

2.5.5.2.1 Asimetri

Asimetri değerlendirilirken en az asimetriyi oluşturacak şekilde birbirine 90 derece ile kesen 2 eksenle iki eşit parçaya ayrılır. Çoğu şüpheli lezyonun şekil olarak simetrik olması nedeniyle, renk ve yapı asimetrisinin de değerlendirilmesi

gerekmektedir. Her iki ekseninde asimetri yoksa 0, 1 ekseninde asimetri varsa 1, her iki ekseninde asimetri varsa 2 olarak puanlama yapılır (121).

2.5.5.2.2 Sınır

Sınır değeriendirilmesi, lezyonun çevresindeki pigment sonlanma paterninin keskin ve aniden veya azalarak ve belirsiz olmasına dayanmaktadır. Sınır değeriendirilmesinde lezyon 8 eşit parçaya ayrılır. Her parçada ani sonlanma varsa skor 8, tüm parçalarda kademeli sonlanma varsa skor 0 olarak hesaplanır (121).

2.5.5.2.3 Renk

Renk değeriendirilmesinde dermatoskop ile belirlenen beyaz, kırmızı, açık kahverengi, koyu kahverengi, mavi-gri ve siyah olarak 6 renk tanımlanmıştır. Dört renk (dermoepidermal bileşkedeki melanin açık ve koyu kahverengi, stratum korneum veya üst granüler tabakadaki melanin siyah, papiller dermisteki melanin mavi-gri) melaninin derideki yerleşim seviyesine göre belirlenmiştir. Beyaz renk regresif değışiklikler nedeniyle, kırmızı ise inflamasyon veya yeni damar oluşumu nedeniyle meydana gelmektedir. Renk skorlaması belirtilen renklerin varlığına göre 1 ile 6 arasında olacak şekilde hesaplanır (121).

2.5.5.2.4 Farklı yapılar

Farklı yapısal komponentlerin varlığı için lezyonlar yapısız alanlar, pigment ağı, uzantılar, noktalar ve globüllerin varlığı yönünden değeriendirilir.

Yapısal içerikteki çeşitlilik arttıkça lezyonun malign olma olasılığı artmaktadır. Melanositik nevusların %90'ından fazlasında üç veya daha az dermatoskopik yapı bulunmaktadır. Melanomların ise %73'ünden fazlasında dört veya daha fazla dermatoskopik yapı bulunmaktadır. Yapısız alanlar %10'dan fazla ise, nokta ve uzantılar ikiden fazla ise, globüller birden fazla ise ABCD puanlamasında değerlendirmeye alınır (121).

Melanositik bir deri lezyonunun benign, şüpheli veya malign olup olmadığı sorusuna cevap vermek için ABCD kuralına göre belirlenen puanlar daha önceden belirlenmiş katsayı ile çarpılır, hesaplanan en düşük değer 1.0 en yüksek değer ise 8,9'dur (Tablo 4). Elde edilen sonuca toplam dermatoskopi skoru (TDS) denir (121).

Tablo 4. Toplam dermatoskopi skoru hesaplanması

Kriter	Puan	Katsayı
Asimetri	(0-2)	x 1.3= 0,0-2,6
Sınır	(0-8)	x 0.1= 0,0-0,8
Renk	(1- 6)	x 0.5= 0,5-3,0
Dermatoskopik yapılar	(1-5)	x 0.5= 0,5-2,5
Toplam dermatoskopi skoru = 1,0-8,9		

Toplam dermatoskopi skoru hesaplandıktan sonra bulunan sonuca göre lezyonun malignite şüphesi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Elde edilen TDS değeri 4,75'ten küçükse lezyon benign, 4,80-5,45 arasında ise şüpheli ve 5,45'ten büyük olduğu durumlarda ise malign olarak değerlendirilmektedir

(Tablo 5). Bu skor hastanın izlenmesi veya lezyonun eksizyon kararının verilmesinde önemlidir (121).

Tablo 5. Toplam dermatoskopi skorunun değerlendirilmesi

TDS	Değerlendirme
1.0-4.75	Benign melanositik nevüs
4.75-5.45	Şüpheli lezyon
>5.45	Melanom

Kittler ve ark.'ları tarafından ABCD kuralına lezyonda morfolojik değişikliklerin varlığını gösteren beşinci parametrenin eklenmesi önerilmiştir. Bu parametrenin eklenmesiyle tanısal kesinlik artırılabilceğini belirtmişlerdir (122).

2.5.5.3 Menzies'in Skorlama Yöntemi

Patern analizinin modifiye halidir, dermatoskopide izlenen kriterlerin analizinin basitleştirilmesi hedeflenmiştir. Dokuzu pozitif ve ikisi negatif özellik olmak üzere 11 özellik tanımlanmıştır. Negatif özellikler; pigmentasyon paterninde simetri ve tek renk varlığıdır. Tanımlanan dokuz pozitif özellik ise; mavi-beyaz tül, multipl kahverengi noktalar, psödopodlar, ışınal çizgilenme, skar benzeri depigmentasyon, periferik siyah nokta veya globüller, 5 veya 6 renk(açık kahverengi, koyu kahverengi, siyah, mavi, kırmızı, gri), multipl mavi-gri noktalar ve genişlemiş pigment ağıdır. Bu skorlama sisteminde beyaz, renk olarak değerlendirmeye alınmamaktadır. Pigmente bir lezyonun melanom tanısı alması

için negatif kriterlerin hiçbirini taşımaması ve bir veya daha fazla pozitif kriter bulundurması gerekmektedir (123).

Menzies metodundaki tüm kriterler var ya da yok olarak skorlanmaktadır. Bu sayede kriterlerin derecelendirildiği diğer metodlara göre klinisyenler arası hata en aza indirgenmektedir. Menzies algoritmasıyla yanlış negatif melanom tanı oranı ise %8 dir (123).

2.5.5.4 7 Özellik Kontrol Listesi

Argenziano ve ark.'ları melanomda en sık görülen özellikleri tespit ederek patern analizini basitleştirmiş, daha az kriter kullanarak değerlendirme yapılabileceğini göstermişlerdir. Bu algorithmada 3 major ve 4 minör kriter bulunmaktadır. Majör kriterler; atipik pigment ağı, gri-mavi alanlar ve atipik vasküler paterndir. Minör kriterler ise düzensiz uzantılar, düzensiz pigmentasyon, düzensiz nokta ve globüller ve regresyon yapılarından oluşur. Her bir majör kriter için 2 puan, her bir minör kriter için 1 puan verilmektedir. Toplam skorun 3 veya üzerinde olması ile melanom tanısı konmaktadır (86,100).

2.5.5.5 3 Özellik Kontrol Listesi

Dermatoskopik olarak asimetri (renk ve yapı olarak), atipik pigment ağı ve mavi-beyaz yapılar (mavi-beyaz tül ve regresyon yapıları) olmak üzere üç kriter değerlendirilir. Birden fazla kriterin varlığı lezyonun melanom açısından şüpheli olduğunu göstermektedir (124, 125).

2001’de internet üzerinden çok sayıda katılımcıyla gerçekleştirilen dermatoskopi uzlaşma toplantısında (2001 Consensus Net Meeting on Dermatoscopy) 108 pigmente deri lezyonu 4 algoritma ile değerlendirilmiş, patern analizinin tanıda en iyi algoritma olduğu, diğer algoritmaların da sensitivitesinin yüksek olduğu fakat spesifitelerinin patern analizine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (87). Dermatoskopinin tanısal duyarlılığı önemli ölçüde klinisyenin deneyimine bağlıdır, patern analizinde çok sayıda dermatoskopik özellik tanımlanmakta bu sebeple uzman olmayan kişiler tarafından değerlendirilmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Skorlama sistemleri ise az sayıda dermatoskopik özelliğin değerlendirildiği patern analizinin basitleştirilmiş versiyonlarıdır ve daha az deneyimli klinisyenler tarafından kullanımı daha kolaydır (126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

1 Eylül 2007 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı fototerapi ünitesinde çeşitli endikasyonlarda db UVB, UVA1 ve PUVA tedavileri başlanan toplam 55 hasta çalışmaya alındı. Güneş maruziyetini en aza indirmek amacıyla tedaviye Haziran-Temmuz-Ağustos aylarında başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar çalışma süresince güneş maruziyetinden uzak kalmaları gerektiği konusunda bilgilendirildi. Son 3 ay içerisinde yapay UV'ye maruz kalan hastalar çalışmaya alınmadı.

Dar bant UVB tedavisi alan 21 hastaya UV 7001(TL-01) Waldmann cihazı ile haftada iki seans tedavi verildi. Birinci ayın sonunda kümülatif doz ortalama $11,1 \pm 7,8 \text{ J/cm}^2$; 3. ayın sonunda ortalama $35,3 \pm 18,5 \text{ J/cm}^2$ oldu. UVA1 tedavisi alan 18 hastaya Medisun (TL-10R) cihazı ile haftada beş seans tedavi verildi. Birinci ayın sonunda kümülatif doz ortalama $411,7 \pm 213,9 \text{ J/cm}^2$; 3. ayın sonunda ortalama $465,0 \pm 279,5 \text{ J/cm}^2$ oldu. PUVA tedavisi alan 16 hastaya ise UV8001(F85) Waldmann cihazı ile haftada iki seans tedavi verildi. PUVA tedavisi alan hastalara 0,6-0,8 mg/kg/gün dozda 8-MOP'un (Geroxalane®) oral alımından 2 saat sonra UVA uygulandı. Birinci ayın sonunda kümülatif doz ortalama $22,3 \pm 20,8 \text{ J/cm}^2$, 3. ayın sonunda ortalama $65,6 \pm 31,2 \text{ J/cm}^2$ oldu.

Dar bant UVB tedavisi başlanan 21 hastada toplam 233 melanositik nevus, UVA1 tedavisi başlanan 18 hastada toplam 233 melanositik nevus ve PUVA tedavisi başlanan 16 hastada toplam 229 nevus değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye gövde, alt ve üst ekstremitelerde güneş görmeyen bölgelerde

bulunan nevuslar alındı. Baş ve boyun gibi güneş gören bölgelerde bulunan melanositik nevuslar değerlendirmeye alınmadı. Çalışmaya dahil edilen melanositik nevusların hiçbirisi klinik ve dermatoskopik olarak malign özellikler göstermemekteydi.

3.2 Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma ile ilgili etik kurul onayı ve tüm deneklerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı.

Tüm melanositik nevusların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan sonraki 1. ve 3. ayda yapılan dermatoskopik değerlendirmelerinde lezyonları 30 kat büyütebilen dijital dermatoskop (MoleMax III, DermaInstruments, Vienna Austria) kullanıldı. MoleMax III cihazı ile lezyonların görüntüleri JPEG formatında, 640 x 480 piksel rezolüsyonda ve 24 bit renk derinliğinde kaydedilmektedir. Çalışmamızın sonunda her bir nevusun ardışık iki görüntüsü bilgisayar ekranında yan yana yerleştirilerek; büyüklük, pigmentasyon ve yapısal özelliklerdeki değişiklikler yönünden değerlendirildi.

Melanositik nevusların büyüklükleri Molescore skorumla programıyla hesaplandı.

Tüm nevuslar için patern analizi ve ABCD skoruması yapıldı.

Pigment ağı, nokta ve globüller, dallanmış uzantılar, mavi-beyaz peçe, regresyon alanları, hipopigmentasyon, leke ve vasküler yapılar gibi dermatoskopik yapıların yerleşimi, konsantrasyonu ve dağılımı global olarak bazı paternlerin oluşmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda melanositik nevuslar global olarak retiküler,

globüler, kaldırımtaş, homojen, patlayan yıldız, paralel ve nonspesifik patern varlığı yönünden değerlendirildi (114).

ABCD skorlamasına göre asimetri (A) değerlendirilirken en az asimetriyi oluşturacak şekilde birbirine 90 derece ile kesen 2 eksenle iki eşit parçaya ayrıldı. Lezyonlar şekil, renk ve yapı asimetrisi bakımından değerlendirildi. Her iki eksenle şekil, renk veya yapısal olarak asimetri yoksa 0, sadece 1 eksenle asimetri varsa 1, her iki eksenle asimetri varsa 2 olarak puanlama yapıldı (121).

Sınır (border, B), yönünden değerlendirme için lezyon pasta dilimi şeklinde 8 eşit parçaya bölündükten sonra pigment paterninde devamlılık olmayan segment sayısı sayıldı ve 0 ile 8 arasında bir skor verildi (121).

Renk (colors, C) kriteri için kırmızı, beyaz, açık ve koyu kahverengi, mavi-gri ve siyah renklerin varlığı değerlendirildi. Her rengin varlığı için 1 puan verilerek toplamda 1 ile 6 arasında bir puan verildi (121).

Farklı yapısal komponentlerin varlığı (Different Structural Components, D) için lezyon noktalar, globüller, yapısız ya da homojen alanlar, pigment ağı ve dallanmış çizgilerin varlığı yönünden değerlendirildi. Yapısız ya da homojen alanların dikkate alınabilmesi için bu alanların tüm lezyonun % 10'undan daha büyük olmasına dikkat edildi. Bu yapıların her birinin varlığı için bir puan verilerek toplam skor 1 ile 5 arasında değerlendirildi (121).

ABCD ile ilgili skorlama işlemi tamamlandıktan sonra toplam dermatoskopik skor hesaplamak için literatürdeki $(A \times 1,3) + (B \times 0,1) + (C \times 0,5) + (D \times 0,5) = TDS$ şeklindeki formül kullanıldı. Elde edilen TDS değeri 4,75'ten

küçükse lezyon benign, 4,80-5,45 arasında ise şüpheli ve 5,45'ten büyük olduğu durumlarda ise malign olarak değerlendirildi (121).

3.1 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Gruplar içerisinde dermatoskopik yapı ve patern değişimi yönünden istatistiksel olarak izlem zamanlarına göre anlamlı değişimin olup olmadığı McNemar testiyle değerlendirildi. Alanda ve TDS'de zamana göre anlamlı değişimin olup olmadığı ise Friedman testiyle araştırıldı.

Alan ve TDS değişimlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda anlamlı farkın görülmesi halinde çoklu karşılaştırma testi kullanılarak anlamlı farka neden olan gruplar belirlendi.

Gruplar içerisinde dermatoskopik yapı değişimi ile kümülatif UV dozları arasında anlamlı birliktelik olup olmadığı Mann Whitney U testi ile patern

değişimi ile kümülatif UV dozları arasında anlamlı birliktelik olup olmadığı ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dbUVB tedavisi başlanan 12'si kadın (%57,1), 9'u erkek (%42,9) 21 hasta; UVA1 tedavisi başlanan 11'i kadın (%61,1), 7'si erkek (%38,9) 18 hasta; PUVA tedavisi başlanan 15'i kadın (%93,8), 1'i erkek (%6,3) 16 hasta olmak üzere toplam 55 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 11 ile 66 arasında (Dar bant UVB tedavisi alanlar için yaş $35,9 \pm 13,6$; UVA1 tedavisi alanlar için yaş $44,9 \pm 10,5$, PUVA tedavisi alanlar için yaş $36,4 \pm 3,3$) değişmektedir. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Hastalarda izlenen deri tipleri Fitzpatrick sınıflamasına göre tip II, III, IV olarak değerlendirilmiştir. Tüm hasta gruplarında izlenen en sık deri tipi Fitzpatrick sınıflamasına göre Tip III olmuş, dbUVB grubunda hastaların 12'sinde (%57,1), UVA1 grubunda hastaların 10'unda (%55,6), PUVA grubunda hastaların 10'unda (%62,5) saptanmıştır. Dar bant UVB, UVA1, PUVA tedavilerini alan hasta grupları arasında deri tipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

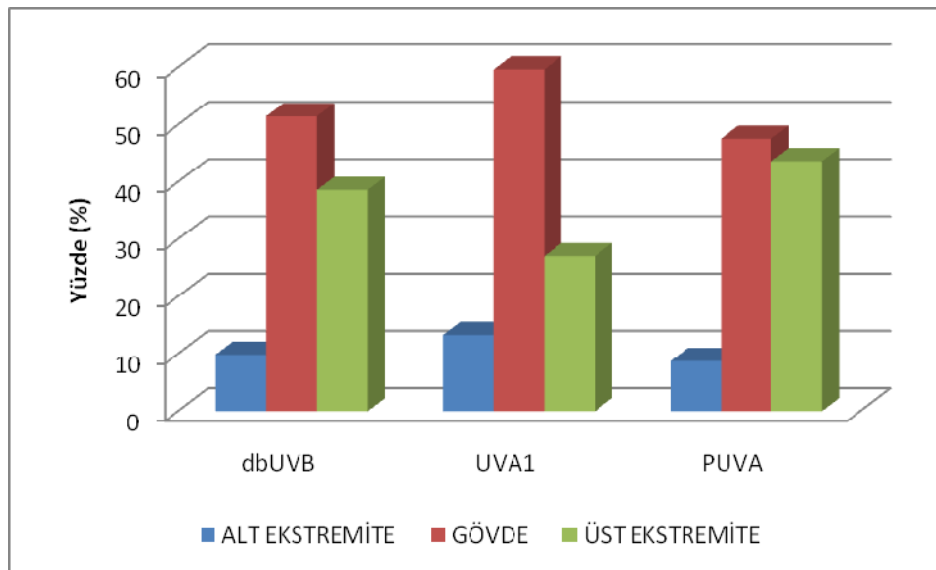
Melanositik nevusların lokalizasyonlarına göre tedavi grupları arasında dağılımları değerlendirildiğinde, tüm gruplarda en sık gövdede yerleştiği saptanmıştır. Melanositik nevusların dbUVB grubunda %51,5'i; UVA1 grubunda %59,7'si; PUVA grubunda %47,6'sı gövdede yerleşmiştir (Tablo 7) (Şekil 1).

Tablo 6. Tedavi gruplarına göre hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	dbUVB (n=21)	UVA1 (n=18)	PUVA (n=16)	Toplam (n=55)	P
Yaş	35,9±13,6	44,9±10,5	36,4±13,3		0,060
Cinsiyet					0,039
Erkek	9 (%42,9)	7 (%38,9)	1 (%6,3)	17(%30,9)	
Kadın	12 (%57,1)	11 (%61,1)	15 (%93,8)	38(%69,1)	
Deri Tipi					0,720
Tip II	8 (%38,1)	5 (%27,8)	4 (%25,0)	17(%30,9)	
Tip III	12 (%57,1)	10 (%55,6)	10 (%62,5)	32(%58,2)	
Tip IV	1 (%4,8)	3 (%16,7)	2 (%12,5)	6(%10,9)	

Tablo 7. Tedavi gruplarına göre nevusların lokalizasyonlarının dağılımı

Lokalizasyon	dbUVB (n=233)	UVA1 (n=233)	PUVA (n=229)	Toplam (n=695)
Alt Ekstremité	23 (%9,9)	31 (%13,3)	20 (%8,7)	74(%10,7)
Gövde	120 (%51,5)	139 (%59,7)	109 (%47,6)	368(%52,9)
Üst Ekstremité	90 (%38,6)	63 (%27,0)	100 (%43,7)	253(%36,4)



Şekil 1. Tedavi gruplarına göre nevusların lokalizasyonlar yönünden dağılımı

Tedavi gruplarına göre tanıların dağılımına bakıldığında dbUVB tedavisi alan hasta grubunda en sık psoriasis vulgaris (%47,6), UVA1 tedavisi alan hasta grubunda en sık atopik dermatit (% 44,4) ve PUVA tedavisi alan hasta grubunda ise en sık mikozis fungoides (%50,1) tanısı bulunmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Tedavi gruplarına göre tanıların dağılımı

dbUVB		UVA1		PUVA	
Tanı		Tanı		Tanı	
Alopesi universalis	1(%4,8)	Atopik dermatit	8(%44,4)	Lenfomatoid papulozis	1(%6,3)
Liken planus	1(%4,8)	Liken skleroatrofikus	1(%5,6)	Liken planus	1(%6,3)
Mikozis fungoides	2(%9,5)	Morfea	4(%22,2)	Mikozis fungoides	8(%50,1)
Psoriasis vulgaris	10(%47,6)	Polimorf ışık erupsiyonu	1(%5,6)	Psoriasis vulgaris	3(%18,8)
Vitiligo	7(%33,8)	Sklerödem	4(%22,2)	Sklerödem	3(%18,8)

Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları kendi içerisinde izlem zamanları arasında melanositik nevusların ortalama alan ölçümleri yönünden değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9) (Şekil 2).

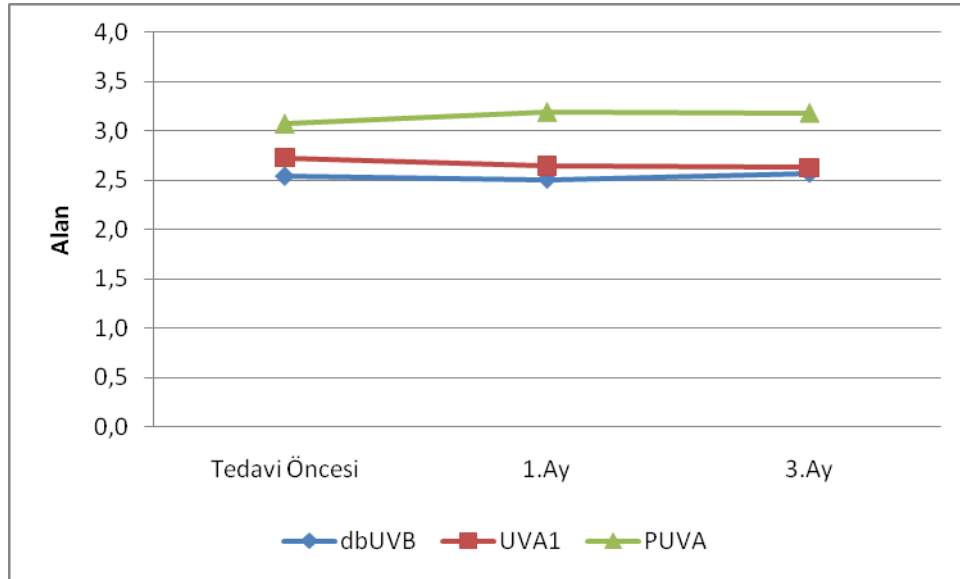
Tedavi grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde PUVA tedavisi alan hasta grubunda pigmentasyon artışı olan melanositik nevus sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ($p<0,001$). Dar bant UVB ve UVA1 tedavilerini alan hasta gruplarında ise pigmentasyon artışı olan melanositik

nevusların sayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır (Tablo 10).

Tablo 9. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre alan ölçümleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (mm ²)	1.Ay (mm ²)	3.Ay (mm ²)	p ^a
dbUVB	2,54±3,33	2,51±3,21	2,57±3,43	0,507
UVA1	2,73±2,87	2,65±2,36	2,63±2,47	0,423
PUVA	3,07±4,12	3,19±4,38	3,18±4,33	0,018

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,017 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2. İzlem zamanlarına göre alan ölçümleri

Tablo 10. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre pigmentasyon değişimi yönünden nevusların dağılımı

Değişkenler	dbUVB (n=233)	UVA1 (n=233)	PUVA (n=229)
1.Ayda			
Pigmentasyon artışı yok	198 (%85,0)	163 (%70,0)	188 (%82,1)
Pigmentasyon artışı var	35 (%15,0)	70 (%30,0)	41 (%17,9)
3.Ayda			
Pigmentasyon artışı yok	189 (%81,1)	154 (%66,1)	169 (%73,8)
Pigmentasyon artışı var	44 (%18,9)	79 (%33,9)	60 (%26,2)
p^a	0,022	0,253	<0,001

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,006 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi grupları arasında değerlendirme yapıldığında 1. ayda pigmentasyon artışı olan melanositik nevuslar UVA1 grubunda dbUVB ve PUVA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (p<0,001). Üçüncü ayda ise pigmentasyon artışı olan melanositik nevuslar UVA1 grubunda dbUVB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanırken, UVA1 ile PUVA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PUVA grubu ile dbUVB grubu arasında da pigmentasyon artışı olan melanositik nevus sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 3) (Tablo 11).

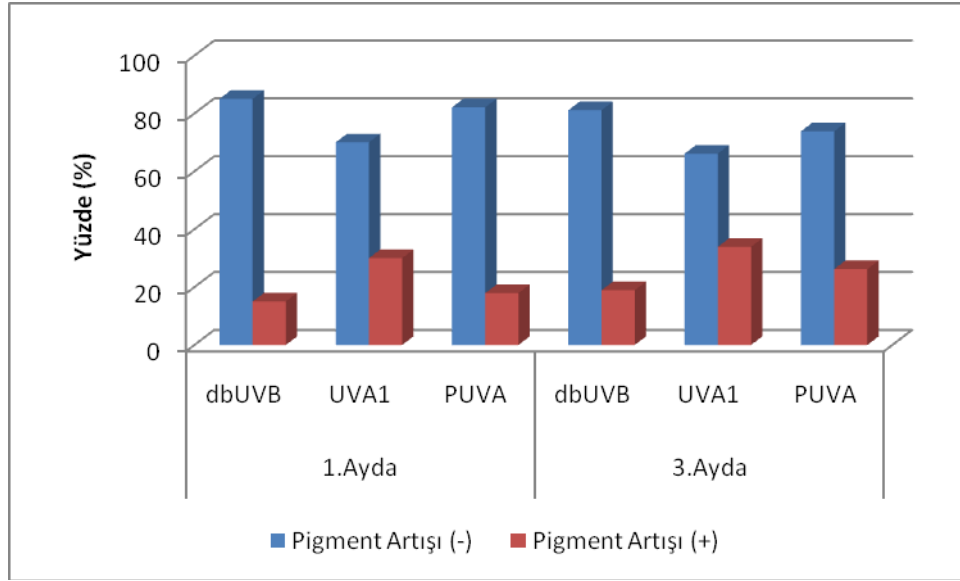
Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerini alan hastaların melanositik nevusları dermatoskopik yapıların varlığı açısından değerlendirildiğinde, tüm gruplarda en sık globül yapısı izlenmiştir (Dar bant UVB için %59,2; UVA1 için %48,9; PUVA için %73,8). Pigment ağı, nokta, dallanmış uzantı, yapısız alan, leke diğer izlenen dermatoskopik yapılarıdır. Tedavi grupları kendi içerisinde

değerlendirildiğinde dbUVB grubunda tedavi öncesine göre 3. ayda nokta yapısı izlenen melanositik nevus sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,002$). Tedavi gruplarında izlem zamanlarına göre globül, dallanmış uzantı, yapısız alan, pigment ağı veya leke yapıları izlenen nevus sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 12).

Birinci ve 3. ayda yapılan değerlendirmelerde dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin dermatoskopik yapılarda istatistiksel olarak anlamlı derecede değişikliğe neden olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 13). Melanositik nevuslarda dermatoskopik olarak saptanan en sık değişiklik nokta ve globül sayısındaki artış olmuştur (Tablo 14). PUVA tedavisi alan hastada pigment ağındaki artış saptanan nevusun dermatoskopik görüntüleri resim 1’de, dbUVB tedavisi alan hastada periferik globüllerde artış saptanan nevusun dermatoskopik görüntüleri ise resim 2’de verilmiştir.

Tedavi grupları arasında 1. ve 3. ayda yapılan değerlendirmelerde dermatoskopik yapılarda değişiklik saptanan melanositik nevus sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 15).

Melanositik nevuslar tedavi öncesinde global olarak patern yönünden değerlendirildiğinde en sık globüler patern (Dar bant UVB grubu için %57,5; UVA1 grubu için %48,1; PUVA grubu için %69,0), ikinci sıklıkta retiküler patern (Dar bant UVB grubu için %40,3; UVA1 grubu için %42,1; PUVA grubu için %25,3) izlenmiştir. Tedavi grupları kendi içerisinde izlem zamanlarına göre nevuslarda izlenen paternlerin dağılımı yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 16).



Şekil 3. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre pigmentasyon değişimi yönünden nevusların dağılımı

Tablo 11. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre pigmentasyon değişimi yönünden nevusların dağılımı

Değişkenler	dbUVB (n=233)	UVA1 (n=233)	PUVA (n=229)	p ^a
1. Ayda				<0,001
Pigmentasyon artışı yok	198(%85,0)	163 (%70,0)	188(%82,1)	
Pigmentasyon artışı var	35 (%15,0) ^c	70 (%30,0) ^{c,d}	41 (%17,9) ^d	
3. Ayda				<0,001
Pigmentasyon artışı yok	189(%81,1)	154 (%66,1)	169 (%73,8)	
Pigmentasyon artışı var	44 (%18,9) ^c	79 (%33,9) ^c	60 (%26,2)	

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,006 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

c dbUVB grubu ile UVA1 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

d UVA1 grubu ile PUVA grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002).

Tablo 12. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapı yönünden nevusların dağılımı

Gruplar	Tedavi Öncesi	1.Ay	p ^{a,d}	3.Ay	p ^{b,d}	p ^{c,d}
Globül						
dbUVB (n=233)	138 (%59,2)	139 (%59,7)	1,000	138 (%59,2)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	114 (%48,9)	114 (%48,9)	1,000	111 (%47,6)	0,250	0,250
PUVA (n=229)	169 (%73,8)	167 (%72,9)	0,500	167 (%72,9)	0,500	1,000
Dallanmış Uzantı						
dbUVB (n=233)	3 (%1,3)	3 (%1,3)	1,000	3 (%1,3)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	12 (%5,2)	12 (%5,2)	1,000	13 (%5,6)	1,000	1,000
PUVA (n=229)	18 (%7,9)	20 (%8,7)	0,500	19 (%8,3)	1,000	1,000
Yapısız Alan						
dbUVB (n=233)	2 (%0,9)	3 (%1,3)	1,000	3 (%1,3)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	38 (%16,3)	41 (%17,6)	0,375	39 (%16,7)	1,000	0,500
PUVA (n=229)	27 (%11,8)	26 (%11,4)	1,000	26 (%11,4)	1,000	1,000
Nokta						
dbUVB (n=233)	85 (%36,5)	92 (%39,5)	0,016	95 (%40,8)	0,002	0,375
UVA1 (n=233)	81 (%34,8)	81 (%34,8)	1,000	81 (%34,8)	1,000	1,000
PUVA (n=229)	126 (%55,0)	126 (%55,0)	1,000	127 (%55,5)	1,000	1,000
Pigment Ağı						
dbUVB (n=233)	97 (%41,6)	97 (%41,6)	1,000	97 (%41,6)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	110 (%47,2)	110 (%47,2)	1,000	110 (%47,2)	1,000	1,000
PUVA (n=229)	55 (%24,0)	54 (%23,6)	1,000	54 (%23,6)	1,000	1,000
Leke						
dbUVB (n=233)	1 (%0,4)	1 (%0,4)	1,000	1 (%0,4)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	-	-	-	-	-	-
PUVA (n=229)	-	-	-	-	-	-

a Tedavi öncesi ile 1. ay arasında yapılan karşılaştırmalar.

b Tedavi Öncesi ile 3. ay arasında yapılan karşılaştırmalar.

c 1.ay ile 3.ay arasında yapılan karşılaştırmalar.

d Bonferroni düzeltmesine göre p<0,006 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 13. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapılarda saptanan değişiklikler yönünden nevusların dağılımı

Değişkenler	dbUVB (n=233)	UVA1 (n=233)	PUVA (n=229)
1.Ayda			
Dermatoskopik yapı değişikliği yok	188 (%80,7)	188 (%80,7)	184 (%80,3)
Dermatoskopik yapı değişikliği var	45 (%19,3)	45 (%19,3)	45 (%19,7)
3.Ayda			
Dermatoskopik yapı değişikliği yok	170 (%73,0)	174 (%74,7)	157 (%68,6)
Dermatoskopik yapı değişikliği var	63 (%27,0)	59 (%25,3)	72 (%31,4)
p^a	<0,001	<0,001	<0,001

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,006 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta gruplarında melanositik nevuslar ABCD kriterlerine göre değerlendirilmiş ve TDS hesaplanmıştır. Tüm melanositik nevusların hepsi benign melanositik lezyon olarak değerlendirilmiştir. Tedavi grupları kendi içerisinde melanositik nevusların ortalama TDS'lerinde 1. ve 3. ayda yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları arasında izlem zamanlarına göre melanositik nevusların TDS'deki değişiklikleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 14. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapı değişikliğine göre nevusların dağılımı

	DUVB		UVA1		PUVA		Toplam	
	n	%	n	%	N	%	n	%
1.Ayda								
Değişiklik yok	188	79,32	188	80,00	184	78,63	560	79,32
Homojen alanda artma	3	1,27	2	0,85	4	1,71	9	1,27
Homojen alanda azalma	0	0,00	0	0,00	1	0,43	1	0,14
Nokta ve globül sayısında artma	19	8,02	12	5,11	17	7,26	47	6,66
Nokta ve globül sayısında azalma	15	6,33	12	5,11	17	7,26	44	6,23
Pigment ağında artma	3	1,27	6	2,55	0	0,00	10	1,42
Pigment ağında azalma	7	2,95	4	1,70	8	3,42	19	2,69
Pigment ağında kalınlaşma	1	0,42	9	3,83	0	0,00	10	1,42
Dallanmış uzantılarda artma	1	0,42	2	0,85	1	0,43	4	0,57
Dallanmış uzantılarda azalma	0	0,00	0	0,00	2	0,86	2	0,28
Toplam	237	100,00	235	100,00	234	100,00	706	100,00
3.Ayda								
Değişiklik yok	170	69,67	174	74,36	157	65,42	501	69,78
Homojen alanda artma	8	3,28	1	0,43	8	3,33	17	2,37
Homojen alanda azalma	0	0,00	1	0,43	1	0,42	2	0,28
Nokta ve globül sayısında artma	26	10,66	23	9,83	31	12,92	80	11,14
Nokta ve globül sayısında azalma	19	7,79	13	5,55	29	12,08	61	8,49
Pigment ağında artma	5	2,05	8	3,42	1	0,42	14	1,95
Pigment ağında azalma	13	5,32	3	1,28	8	3,33	24	3,34
Pigment ağında kalınlaşma	2	0,82	9	3,85	0	0,00	11	1,53
Dallanmış uzantılarda artma	1	0,41	2	0,85	1	0,42	4	0,56
Dallanmış uzantılarda azalma	0	0,00	0	0,00	4	1,66	4	0,56
Toplam	244	100,00	234	100,00	240	100,00	718	100,00



Resim 1. PUVA tedavisi alan hastada pigment ağında artış saptanan nevusun tedavi öncesinde (1a), 1. ayda (1b) ve 3. Aydaki (1c) dermatoskopik görüntüleri



Resim 2. Dar bant UVB tedavisi alan hastada periferik globüllerde artış saptanan nevusun tedavi öncesinde (2a), 1. ayda (2b) ve 3. Aydaki (2c) dermatoskopik görüntüleri

Tablo 15. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapılarda saptanan değişiklikler yönünden nevusların dağılımı

Değişkenler	dbUVB (n=233)	UVA1 (n=233)	PUVA (n=229)	p ^a
1.Ayda				0,994
Dermatoskopik yapı değişikliği yok	188 (%80,7)	188 (%80,7)	184 (%80,3)	
Dermatoskopik yapı değişikliği var	45 (%19,3)	45 (%19,3)	45 (%19,7)	
3.Ayda				0,319
Dermatoskopik yapı değişikliği yok	170 (%73,0)	174 (%74,7)	157 (%68,6)	
Dermatoskopik yapı değişikliği var	63 (%27,0)	59 (%25,3)	72 (%31,4)	

a Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi grupları kendi içerisinde 1. ve 3. ayda alan değişimlerine göre kümülatif UV dozları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19).

Tedavi grupları kendi içerisinde melanositik nevuslarda görülen dermatoskopik yapı değişimine göre kümülatif UV dozları değerlendirildiğinde PUVA grubunda 1. ayda dermatoskopik yapı değişikliği saptanan melanositik nevuslar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kümülatif dozlarda UV almıştır ($p = 0,004$). UVA1 ve dbUVB gruplarında 1. ve 3. ayda dermatoskopik yapı değişimine göre alınan kümülatif UV dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo20).

Tablo 16. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre patern yönünden nevusların dağılımı

Gruplar	Tedavi Öncesi	1.Ay	p ^{a,d}	3.Ay	p ^{b,d}	p ^{c,d}
Globüler						
dbUVB (n=233)	134 (%57,5)	134 (%57,5)	1,000	134 (%57,5)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	112 (%48,1)	111 (%47,6)	1,000	110 (%47,2)	0,625	1,000
PUVA (n=229)	158 (%69,0)	160 (%69,9)	0,500	159 (%69,4)	1,000	1,000
Retiküler						
dbUVB (n=233)	94 (%40,3)	94 (%40,3)	1,000	94 (%40,3)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	98 (%42,1)	96 (%41,2)	0,687	99 (%42,5)	1,000	0,250
PUVA (n=229)	58 (%25,3)	55 (%24,0)	0,250	54 (%23,6)	0,219	1,000
Homojen						
dbUVB (n=233)	-	-	-	-	-	-
UVA1 (n=233)	22 (%9,4)	25 (%10,7)	0,375	23 (%9,9)	1,000	0,625
PUVA (n=229)	6 (%2,6)	7 (%3,1)	1,000	9 (%3,9)	0,250	0,500
Kaldırım Taşı						
dbUVB (n=233)	5 (%2,1)	5 (%2,1)	1,000	5 (%2,1)	1,000	1,000
UVA1 (n=233)	-	-	-	-	-	-
PUVA (n=229)	7 (%3,1)	7 (%3,1)	1,000	7 (%3,1)	1,000	1,000

a Tedavi Öncesi ile 1. ay arasında yapılan karşılaştırmalar.

b Tedavi Öncesi ile 3. ay arasında yapılan karşılaştırmalar.

c 1. ay ile 3. ay arasında yapılan karşılaştırmalar.

d Bonferroni düzeltilmesine göre p<0,006 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 17. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre TDS değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi	1.Ay	3.Ay	p ^a
dbUVB	1,56±0,57	1,58±0,58	1,59±0,57	0,062
UVA1	1,65±0,76	1,66±0,77	1,66±0,77	0,447
PUVA	1,80±0,73	1,80±0,73	1,81±0,72	0,882

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,017 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 18. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre TDS değerlerindeki değişimler

Değişkenler	dbUVB	UVA1	PUVA	p ^a
Tedavi Öncesi – 1.Ay	0,02±0,15	0,01±0,13	-0,002±0,03	0,047
Tedavi Öncesi – 3.Ay	0,02±0,18	0,004±0,18	0,004±0,12	0,140
1.Ay – 3. Ay	0,002±0,13	-0,006±0,17	0,007±0,12	0,752

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,017 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 19. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına ve alan değişimine göre kümülatif UV dozları

Alan Değişimleri	dbUVB (n=233) (J/cm ²)	UVA1 (n=233) (J/cm ²)	PUVA (n=229) (J/cm ²)
Tedavi Öncesi – 1.Ay			
Alanda artış yok	12,3±7,0 (1,3-31,2)	379,9±206,3 (150-990)	20,7±14,7 (8-88)
Alanda artış var	11,5±6,3 (1,3-27,6)	398,0±206,7 (150-990)	22,0±15,1 (3-88)
p^a	0,605	0,527	0,405
Tedavi Öncesi – 3.Ay			
Alanda artış yok	40,3±17,1 (6-71)	387,6±228,3 (150-1030)	67,9±19,9 (22-139,5)
Alanda artış var	37,7±17,3 (6-71)	405,1±203,9 (150-990)	68,4±20,0 (14-139,5)
p^a	0,066	0,299	0,865

Tablo 20. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına ve dermatoskopik yapı değişimine göre kümülatif UV dozları

Değişkenler	dbUVB (n=233) (J/cm²)	UVA1 (n=233) (J/cm²)	PUVA (n=229) (J/cm²)
1.Ayda			
Dermatoskopik yapı	11,9±6,5	285,6±184,7	20,5±14,4
değişikliği yok	(1,3-31,2)	(150-990)	(3-88)
Dermatoskopik yapı	12,3±7,9	395,4±281,3	25,0±16,5
değişikliği var	(1,3-27,6)	(150-990)	(12,5-88)
p^a	0,762	0,199	0,004
3.Ayda			
Dermatoskopik yapı	38,9±16,2	400,5±197,5	69,6±18,3
değişikliği yok	(6-71)	(150-1030)	(14-139,5)
Dermatoskopik yapı	39,5±19,5	379,9±269,8	65,0±22,8
değişikliği var	(6-71)	(150-990)	(14-139,5)
p^a	0,717	0,020	0,138

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,006 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Melanositik nevuslar, nöral yarıktan epidermise göç eden melanoblastlardan gelişen melanositlerin benign proliferasyonlarıdır. Epidermiste veya epidermis dışında bulunan nevomelanosit yuvalarıyla karakterize lezyonlardır. Nevus prevelansı yaş, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Erken çocukluk döneminde az sayıda nevus bulunurken, zamanla sayıları artmakta ve hayatın üçüncü dekadında en yüksek sayıya ulaşmaktadır (1) Nevus gelişiminde UV maruziyetinin, önemli etkileri bulunmaktadır (2-4,127). Güneş maruziyetinin daha yüksek olduğu coğrafi alanlarda nevus yoğunluğu daha erken yaşlarda pik yapmaktadır (2).

UV melanositlerde aktivasyona ve melanizasyonda artışa sebep olmaktadır. Pawlowski ve ark.'ları UVB, UVA veya UVA-UVB kombinasyonuna maruz kalan melanositik nevuslarda hücrel metabolizmada ve mitotik aktivitede artış tespit etmişlerdir (6). Histolojik olarak melanositik nevuslarda tek doz UV uygulamasından bir hafta sonra bazal lamina üzerindeki melanosit sayısının, nukleuslarının büyüklüğünün ve aktivasyon belirteci olan HMB-45 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (128). Yaz aylarında eksize edilen nevusların histopatolojisinde kış aylarında eksize edilenlere göre mitoz ve inflamatuvar infiltratın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (129). Yoğun güneş maruziyeti sonrasında melanositlerin aktivasyonuna ve proliferasyonuna paralel olarak nevus büyüklüğünde artış da olabilmektedir (7).

UV ışınlarının dermatolojide foto(kemo)terapi amacıyla yaygın kullanımına rağmen melanositik nevusların morfolojik ve dermatoskopik özelliklerine etkileriyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (8,9,10).

Derviş ve ark.'ları PUVA tedavisi alan hastaların, tedavilerinin 3. ayında melanositik nevusların çapında artış saptamışlardır (9). Kılınç Karaarslan ve ark.'ları da dbUVB ve PUVA tedavisi alan hastaların melanositik nevuslarını dermatoskopik olarak değerlendirmişler, PUVA tedavisi alanlar için ortalama 6 hafta, dbUVB için ortalama 9 hafta süren tedavi sonrasında melanositik nevusların alanında istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. Tedavinin kesilmesinden sonra nevuslarda küçülme saptanması nedeniyle, nevus alanındaki artışın melanosit proliferasyonuna değil, melanin sentezindeki artışa bağlı olduğu düşünülmüştür (8).

Manganoni ve ark.'ları ise eritem oluşturmeyen dozlarda haftada üç kez UVA1 ve dbUVB uygulamalarının 1. ayın sonunda melanositik nevusların çapını artırdığını bildirmişlerdir. UVA1 ve dbUVB tedavisi alan gruplar arasında ise melanositik nevus çapında artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (130).

Çalışmamızda dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları kendi içerisinde izlem zamanlarına göre melanositik nevusların ortalama alan ölçümleri yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması, bu tedavilerin ilk 3 ay içinde melanositik nevusların büyüklüklerini etkilemediğini düşündürmektedir.

UV spektrumu içinde UVA'nın dalga boyu, UVB'ye göre daha uzundur ve deride daha derinlere penetre olabilmektedir. UVA'nın %19-50'sinin, UVB'nin ise %9-14'ünün deride melanositlerin bulunduğu derinliğe ulaşabildiği tahmin edilmektedir. Ayrıca UV spektrumu içinde farklı dalga boylarının farklı biyolojik etkileri bulunmaktadır. Güneş yanıklarının gelişmesinde UVB, UVA'ya göre 1000 kat daha etkili bulunurken, deride pigment koyulaşmasında UVA daha etkili olmaktadır (131).

Çalışmamızda tedavi grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde PUVA tedavisi alan hasta grubunda pigmentasyon artışı olan melanositik nevus sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. UVA1 ve dbUVB tedavilerini alan hasta grubunda ise pigmentasyon artışı olan melanositik nevus sayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu bulgular PUVA'nın melanin sentezinde veya melanosit proliferasyonunda artışa neden olarak melanositik nevuslarda pigmentasyonu artırdığını düşündürmektedir.

Manganomi ve ark.'ları melanositik nevuslarda pigmentasyon artışı açısından dbUVB ve UVA1 tedavilerini karşılaştırdıklarında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (130).

Çalışmamızda ise 1. ayda yapılan değerlendirmede pigmentasyon artışı olan melanositik nevuslar UVA1 grubunda dbUVB ve PUVA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. Üçüncü ayda ise UVA1 grubunda dbUVB grubuna göre pigmentasyon artışı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanırken, UVA1 ile PUVA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. UVA1 ve dbUVB grupları arasında izlenen

bu farka UVA'nın bronzlaştırma etkisinin UVB'den daha fazla olmasının yol açmış olabileceği düşünülmektedir.

UVA1 tedavisinde melaninin prekürsörlerinin ve metabolitlerinin oksidasyonuna bağlı olarak hızlı bir şekilde pigment artışı gelişirken, daha düşük dozlarda uygulanan geniş bant UVA'da ise eritem ve melanin polimerlerinin oluşmasına bağlı olarak gecikmiş bronzlaşma görülmektedir (33). Birinci ayda UVA1 grubunda PUVA grubuna göre pigmentasyon artışı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanırken, 3. ayda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasının PUVA'da izlenen gecikmiş bronzlaşma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

PUVA ve dbUVB grubunda pigmentasyon artışı olan nevus oranları literatürdeki verilere göre daha düşük bulunmuştur. Derviş ve ark.'ları PUVA tedavisi alan hastalarda 3. ayın sonunda değerlendirilen 14 melanositik nevusun 9'unda (%64.3) pigmentasyonda artış tespit etmişlerdir (9). Kılınç Karaarslan ve ark.'ları ortalama 6 hafta süren PUVA tedavisi sonrasında toplam 48 melanositik nevusun %70,8'inde, dbUVB grubunda ise toplam 69 melanositik nevusun %65,2'sinde pigmentasyon artışı tespit etmişler; her iki grup arasında ise pigmentasyon artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (8). Çalışmamızda takip süresinin literatürdeki çalışmalarla benzer olması nedeniyle bu farklılığın nedeni değerlendirmeye aldığımız melanositik nevus sayısının daha fazla olmasına bağlanabilir.

UV maruziyetinin melanom gelişimindeki en önemli çevresel faktör olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar özellikle çocukluk ve adolesan

dönemde aralıklı yoğun güneş maruziyetinin, güneş yanıklarının melanom etiyojisindeki önemini göstermektedir (132). Fakat melanom patogeneğinde UVR'nin hangi dalga boyunun primer rol oynadığı bilinmemektedir (131).

Güneş yanıklarından temel olarak UVB'nin sorumlu olması ve güneş yanıkları ile kutanöz melanom gelişimi arasındaki ilişki kutanöz melanoma sebep olan ışık spektrumunun esas olarak UVB olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte UVA'nın da etkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Dünya'ya ulaşan UVR'nin %90-95'ni oluşturan UVA, melanositlere UVB'den daha büyük oranda ulaşır, UVR etkilerinin bir kısmının UVA'dan kaynaklanması da mümkün olabilir (132). Son yıllarda güneşten koruyucuların yaygın kullanımıyla ilişkili olarak melanom insidansının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Güneşten koruyucu kullanımı ile eritemojenik olan UVB'ye korunma sağlanırken, güneş altında geçirilen zamanın artmasına bağlı olarak UVA maruziyeti artmaktadır (133). Hayvan modellerinde de UVA'nın kutanöz melanom oluşumunda önemli etkilileri olduğu gösterilmiştir. Balıklara 302, 313, 365, 405 ve 436 nm dalga boylarında UV uygulandığında, melanomun 365, 405 ve 436 nm dalga boylarıyla indüklendiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak güneş ışığının kutanöz melanoma neden olan etkilerinin UVA'dan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (134). Ley ve ark.'ları ise hayvan modellerinde 81 hafta süren UVB ve UVA uygulamaları sonunda her iki grupta melanositik hiperplazi prevelansını benzer bulmuşlardır (133).

Epidemiyolojik çalışmalar da bronzlaştırıcı kabinleri kullananlarda melanom insidansının arttığını ve UVA'nın melanom gelişiminde önemli

etkilerinin bulunabileceğini göstermektedir. PUVA ve UVB gibi yapay ışık kaynaklarının da melanom gelişiminde etkilerinin bulunduğu dair kanıtlar bulunmaktadır (131).

Çalışmamızda dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevuslar üzerinde displastik etkilerinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla patern analizinden ve ABCD kuralından yararlanılmıştır.

Patern analizinde melanositik nevuslar öncelikle pigment ağı, nokta ve globüller, dallanmış uzantılar, mavi-beyaz tül, regresyon alanları, hipopigmentasyon, leke ve vasküler yapılar gibi dermatoskopik yapıların yerleşimi, konsantrasyonu ve dağılımı yönünden değerlendirilmektedir (114).

Çalışmamızda dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerini alan hastaların melanositik nevusları dermatoskopik yapıların varlığı açısından değerlendirildiğinde, tüm gruplarda en sık globül yapısı izlenmiştir. Pigment ağı, nokta, dallanmış uzantı, yapısız alan ve leke ise diğer izlenen dermatoskopik yapılardır. Çoğunlukla melanomda bulunan psödopodlar, mavi-beyaz tül, regresyon alanları gibi yapılar ise izlenmemiştir. Dar bant UVB grubunda tedavi öncesine göre 3. ayda nokta izlenen nevus sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Noktalar histopatolojik olarak stratum korneum, epidermisin üst tabakaları veya dermoepidermal bileşkedeki fokal melanin birikimini göstermektedir. UVB'nin dalga boyunun UVA'ya göre daha kısa olması ve deride etkilerinin daha yüzeysel olması nedeniyle dbUVB grubunda nokta izlenen nevus sayısında artış saptandığı düşünülmektedir. İzlem zamanlarına göre dbUVB,

UVA1 ve PUVA gruplarında globül, dallanmış uzantı, yapısız alan, pigment ağı, leke izlenen nevus sayısında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

UV melanin sentezini ve melanosit proliferasyonunu artırarak melanositik nevuslarda dermatoskopik olarak yeni yapıların gelişmesine sebep olabildiği gibi mevcut olan yapıların sayısında, büyüklüğünde de değişikliklere neden olabilmektedir (5,9,10,130,135). Melanositik nevusların yaz aylarındaki dermatoskopik incelemelerinde kış aylarına göre pigment ağına kalınlaşma ve nokta sayısında artış olduğu gösterilmiştir (135). Hofmann-Wellenhof ve ark.'ları 2 MED UV maruziyeti sonrasında nevus rengine koyulaşma, hipopigmente alanlarda küçülme, globül sayısında artma, pigment ağının rengine açılma gibi dermatoskopik değişikliklerin geliştiğini bildirmişlerdir. Pigment ağının daha soluk saptanması ise UV maruziyeti sonrası kan akımındaki ve inflamatuvar infiltrattaki artış sonucu görülen eritemle ilişkilendirilmiştir (5). Dobrosavljevic ve ark.'ları da yoğun güneş maruziyeti sonrasında bazı nevuslarda pigment ağının, nokta ve dallanmış uzantıların daha az belirgin olduğu bulanık görünüm tespit etmişler; bu durumun UV'ye bağlı melanositlerdeki aktivite artışı ve keratinositik hiperpigmentasyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (7).

PUVA tedavisinin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada da 3. ayın sonunda pigment ağına genişleme, fokal dallanmış uzantıların oluşması ve kahverengi globüllerin sayı ve büyüklüğünde artış gibi değişiklikler saptanmıştır (9).

Çalışmamızda da dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevuslarda izlenen dermatoskopik yapılarda istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe

neden oldukları görülmüştür. Saptanan en sık değişiklik ise nokta ve globül sayısındaki artış olmuştur. Tedavi grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapılarda değişiklik saptanan nevus oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kılınç Karaarslan ve ark.'ları dbUVB ve PUVA tedavilerinin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, dbUVB tedavisinde korunmayan melanositik nevuslarda korunan melanositik nevuslara göre nokta ve globül sayısında belirgin artış saptarken, PUVA tedavisinde benzer etki saptamamışlardır. Nokta ve globüllerdeki azalma, pigment ağındaki incelme veya kalınlaşma gibi gözlenen diğer değişiklikler ise hem PUVA hem de dbUVB tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (8).

Manganoni ve ark.'ları da dbUVB ve UVA1 tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki grupta melanositik nevuslarda dermatoskopik olarak pigment ağında artış, dallanmış uzantıların oluşması, nokta ve globüllerin sayı ve büyüklüğünde artış gibi değişiklikleri benzer bulmuşlardır (130).

Dermatoskopik yapıların yerleşimi, konsantrasyonu ve dağılımına bakılarak lezyonlar global olarak retiküler, globüler, kaldırımtaş, homojen, patlayan yıldız, paralel ve nonspesifik patern yönünden değerlendirilmiştir. En sık globüler patern, 2. sıklıkta retiküler patern izlenmiştir. Çoğunlukla malign lezyonlarda izlenen 3 veya daha fazla paternin kombinasyonu olan multikomponent patern hiçbir melanositik nevusda izlenmemiştir. Tedavi grupları içerisinde izlem zamanlarına göre patern yönünden nevusların dağılımı

değerlendirildiğinde; dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevuslarda patern değişikliğine neden olmadığı saptanmıştır.

ABCD kriterlerine göre lezyonlar değerlendirilerek puanlama yapıldığında melanositik nevusların hepsinde total dermatoskopik skorun 1 ile 4.75 arasında ve benign melanositik lezyon olduğu görülmüştür. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevusların ortalama TDS'lerinde istatistiksel olarak anlamlı farka yol açmadığı saptanmıştır. Tedavi grupları arasında izlem zamanlarına göre melanositik nevusların TDS'lerindeki değişiklikler yönünden karşılaştırma yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. UV'nin displastik etkilerinin geç dönemde geliştiği bilinmektedir (70). Çalışmamızda takip süresinin kısa olması nedeniyle melanositik nevuslarda displastik etkilerin görülmediği düşünülmektedir.

Dobrosavljevic ve ark.'ları da yoğun güneş maruziyetinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında günde 4 saat, ortalama 17.3 gün güneş maruziyeti sonrası melanositik nevusların TDS'lerinde belirgin değişiklik saptamamışlardır (7).

Stern ve ark.'ları PUVA tedavisi alanlarda UVA kümülatif dozu ile orantılı olarak kutanöz melanom gelişme riskinin arttığını özellikle 250 seans ve üzerinde tedavi alanlarda riskin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (70). Çalışmamızdaki takip süresinin daha kısa olması nedeniyle melanositik nevuslar üzerinde displastik etkiler saptanmamış olabilir. Uzun süreli tedavi alanlarda melanom açısından dikkatli takip yapılmalıdır. Melanositik nevuslar çoğu zaman premalign lezyondan ziyade risk artışının genetik belirticidir. Erişkinlerde

100'den fazla çocuklarda 50'den fazla tipik görünümlü melanositik nevus bulunması melanom riskini artırmaktadır (136). 1606 melanom hastasında yapılan değerlendirmede melanom lezyonlarının sadece %26'sı histolojik olarak nevusla ilişkili bulunmuştur (137). Bu sebeple PUVA tedavisi alan hastalarda özellikle yeni gelişen pigment lezyonların da dermatoskopik olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Literatürdeki dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevusların dermatoskopik bulguları üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda alınan kümülatif UV dozları değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinde melanositik nevusların alan ölçümlerindeki değişime göre alınan kümülatif UV dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Melanositik nevuslarda görülen dermatoskopik yapı değişimine göre kümülatif UV dozları değerlendirildiğinde PUVA grubunda 1. ayda dermatoskopik yapı değişikliği saptanan melanositik nevusların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kümülatif dozlarda UV aldığı saptanmıştır. UVA1 ve dbUVB gruplarında ise 1. ve 3. Ayda dermatoskopik yapı değişimine göre alınan kümülatif UV dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçların çalışmamızdaki takip süresinin kısa olması ve kümülatif UV dozlarının düşük düzeylerde olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kümülatif UV dozlarının melanositik nevusların dermatoskopik bulgularına etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin dermatoskopik yapılar da değişikliklere neden olduğu, özellikle dbUVB tedavisinde yeni nokta yapılarının geliştiği ve buna ek olarak PUVA tedavisinde melanositik nevusların pigmentasyonunun arttığı görülmüştür. Bu bulgular UV'nin melanositik nevuslarda pigmentasyon, yapısal özellikler ve olası displastik etkileri yönünden dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları kendi içerisinde izlem zamanları arasında melanositik nevusların alan ölçümleri yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması bu tedavilerin kısa dönemde melanositik nevusların büyüklüklerini etkilemediğini düşündürmektedir.

2. PUVA tedavisi alan hasta grubunda pigmentasyon artışı saptanan melanositik nevuslar istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0,001$). UVA1 ve dbUVB tedavilerini alan hasta gruplarında ise pigmentasyon artışı saptanan melanositik nevus sayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu bulgular PUVA' nın melanositik nevuslarda pigmentasyonu artırdığını düşündürmektedir.

3. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları karşılaştırıldığında pigmentasyon artışı izlenen melanositik nevuslar UVA1 grubunda dbUVB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır ($p<0,001$). UVA1 ve dbUVB grupları arasında izlenen bu farka UVA'nın bronzlaştırma etkisinin UVB'den daha fazla olması yol açmış olabilir.

4. Birinci ayın sonunda yapılan değerlendirmede UVA1 grubunda PUVA grubuna göre pigmentasyon artışı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanırken ($p=0,002$), 3. ayda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. UVA1 tedavisinde melaninin prekürsörlerinin ve metabolitlerinin oksidasyonuna bağlı olarak hızlı bir şekilde pigment artışı gelişirken, daha düşük dozlarda uygulanan geniş bant UVA'da ise eritem ve melanin polimerlerinin

oluşmasına bağlı olarak gecikmiş bronzlaşma görülmektedir. Bu sonuçların PUVA'da izlenen gecikmiş bronzlaşmanın yanında UVA1 tedavisinin PUVA'ya göre daha kısa süreyle ve daha yüksek dozlarda uygulanmasıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

5. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları içerisinde izlem zamanlarına göre dermatoskopik yapılar yönünden nevusların dağılımı değerlendirildiğinde dbUVB grubunda tedavi öncesine göre 3. ayda nokta izlenen nevus sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,002$). Noktalar histopatolojik olarak stratum korneum, epidermisin üst tabakaları veya dermoepidermal bileşkedeki fokal melanin birikimini göstermektedir. UVB'nin dalga boyunun UVA'ya göre daha kısa olması, deride etkilerinin daha yüzeysel olması nedeniyle dbUVB grubunda nokta izlenen nevus sayısında artış saptandığı düşünülmektedir.

6. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevuslarda izlenen dermatoskopik yapılarda istatistiksel anlamlı değişikliklere neden oldukları görülmüştür ($p<0,001$). Bu şekilde melanositik nevuslarda fototerapiye bağlı dermatoskopik olarak saptanan en sık değişikliğin nokta ve globül sayısındaki artış olduğu ortaya konulmuştur.

7. Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında dermatoskopik yapılarda değişiklik saptanan nevus sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması kısa dönemde UV'nin farklı dalga boylarının dermatoskopik yapılara etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

8. Bu çalışma dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevuslarda istatistiksel olarak anlamlı patern değişikliğine neden olmadığını göstermektedir.
9. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları içerisinde melanositik nevusların ortalama TDS'lerinde 1. ve 3. ayda yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi grupları arasında da melanositik nevuslarda saptanan TDS değişiklikleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar dbUVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin 3 aylık takipte melanositik nevuslar üzerinde displastik etkilerinin olmadığını düşündürmektedir.
10. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinde kümülatif UV dozlarının melanositik nevusların alan ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığı ortaya konulmuştur.
11. Melanositik nevuslarda görülen dermatoskopik yapı değişimine göre kümülatif UV dozları değerlendirildiğinde PUVA grubunda 1. ayda dermatoskopik yapı değişikliği saptanan melanositik nevusların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kümülatif dozlarda UV aldığı ($p= 0,004$), UVA1 ve dbUVB gruplarında ise 1. ve 3. ayda dermatoskopik yapı değişimine göre alınan kümülatif UV dozlarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı ortaya konulmuştur. Bu da fototerapi alan hastaların melanositik nevuslarının olası displastik değişiklikler açısından dikkatli takibini gerekli kılmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Grichnik JM, Rhodes AR, Sober AJ. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008; 1099-122.
2. Gallagher RP, McLean DI. The epidemiology of acquired melanocytic nevi. A brief review. *Dermatol Clin* 1995; 13(3): 595-603.
3. Dulon M, Weichenthal M, Bettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R et al. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *Clin Epidemiol* 2002; 55(11): 1075-81.
4. Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H. The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol* 2005; 141(5): 579-86.
5. Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Wolf IH, Smolle J, Reischle S, Rieger E et al. Ultraviolet radiation of melanocytic nevi: a dermoscopic study. *Arch Dermatol* 1998; 134(7): 845-50.
6. Pawlowski A, Pawlowski MD, Lea PJ. Effects of UV radiation on the ultrastructure of human common pigmented naevi and lentigines. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(2): 113-7.
7. Dobrosavljevic D, Brasanac D, Apostolovic M, Medenica L. Changes in common melanocytic naevi after intense sun exposure: digital dermoscopic study with a 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(6): 672-8.

8. Kilinc Karaarslan I, Teban L, Dawid M, Tanew A, Kittler H. Changes in the dermoscopic appearance of melanocytic naevi after photochemotherapy or narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(4): 526-31.
9. Dervis E, Koc K, Karaoglu A. Influence of PUVA therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi. *Eur J Dermatol* 2004; 14(4): 230-4.
10. Hofmann-Wellenhof R, Wolf P, Smolle J, Reimann-Weber A, Soyer HP, Kerl H. Influence of UVB therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4): 559-63.
11. Özdemir E, Kundakçı N. Dar bant UVB ve UVA1 fototerapileri. *T Klin J Dermatol* 2002; 12(1): 44-51.
12. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21(5): 260-6.
13. Krutmann J, Morita A. Therapeutic Photomedicine: Phototherapy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008; 2243-49.
14. Cabrijan L, Lipozencić J, Batinac T, Lenković M, Stanić Zgombić Z. Influence of PUVA and UVB radiation on expression of ICAM-1 and VCAM-1 molecules in psoriasis vulgaris. *Coll Antropol*. 2008; 32 Suppl 2: 53-6.
15. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Wainwright NJ, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus

- ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148(6): 1194-204.
16. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84(2): 132-7.
 17. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B(TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139(3): 325-8.
 18. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008; 26(5): 464-76.
 19. Gökdemir G, Barutcuoğlu B, Sakız D, Köşlü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(7): 804-9.
 20. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(5): 413-7.
 21. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143(5): 578-84.
 22. Hönigsmann H, Scharz T. Ultraviolet Therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd edition. Spain: Mosby, Elsevier, 2008; 2053-69.

23. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9273): 2012-6.
24. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143(5): 964-8.
25. Lebwohl M. Should we switch from combination UVA/UVB phototherapy units to narrowband UVB? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18(1): 44-6.
26. Samson Yashar S, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19(4): 164-8.
27. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84(5): 370-4.
28. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148(4): 626-37.
29. Oğuz O, Özdemir M. Fototerapi ve fotokemoterapi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 2251-58.

30. Krönauer C, Eberlein-König B, Ring J, Behrendt H. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol* 2003; 77(5): 531-534.
31. Krutmann J, Diepgenn TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N et al. High- dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(4): 589-93.
32. Breuckmann F, von Kobyletzki G, Avermaete A, Kreuter A, Altmeyer P. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy on the expression of bcl-2 in atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma in vivo: a comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18(5): 217-22.
33. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol* 2004; 4(1): 11-24.
34. Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, Pieck C, Stücker M, Hoffmann K et al. UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo. *Photodermatol Photimmunol Photomed* 2000; 16(6): 271-7.
35. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol* 1999; 112(1): 3-12.
36. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic

- mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997; 186(10): 1763-8.
37. Yamauchi R, Morita A, Yasuda Y, Grether-Beck S, Klotz LO, Tsuji T et al. Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T cells toward ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2): 477-83.
 38. Morita A, Grewe M, Grether-Beck S, Olaizola-Horn S, Krutmann J. Induction of proinflammatory cytokines in human epidermoid carcinoma cells by in vitro ultraviolet A1 irradiation. *Photochem Photobiol* 1997; 65(4): 630-5.
 39. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál K, Sipka S et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44(7): 925-31.
 40. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1(340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4): 670-4.
 41. De Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 2003; 207(3): 298-301.
 42. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S et al. High-dose UVA1 radiation for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(6 Pt 1): 938-44.

43. Sawada H, Isogai Z, Morita A. Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340–400 nm) phototherapy: Immunohistochemical analysis of 3 cases. *BMC Dermatol* 2003; 3: 2-5.
44. Mempel M, Schmidt T, Boeck K, Brockow K, Stachowitz S, Fesq H et al. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000; 142(3): 473-80.
45. Zane C, Leali C, Airò P, De Panfilis G, Pinton PC. “High-dose” UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(4): 629-33.
46. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T e al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(1): 47-50.
47. Eberlein-König B, Vogel M, Katzer K, Hein R, Köhn FM, Ring J et al. Successful UVA1 phototherapy in a patient with scleredema adultorum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(2): 203-4.
48. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elments C et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22(5): 247-53.
49. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, De Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(6): 1017-30.

50. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlöber P, Peter RU, Kerscher M et al. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 1): 134-6.
51. Ständer H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5): 799-800.
52. Von Kobyletzki G, Kreuter JA, Nordmeier R, Stücker M, Altmeyer P. Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy. *Dermatology* 2000; 201(1): 76-7.
53. Menon Y, Mc Carthy K, Mc Grath H Jr. Reversal of brain dysfunction with UV-A1 irradiation in a patient with systemic lupus. *Lupus* 2003; 12(6): 479-82.
54. Plötz SG, Abeck D, Seitzer U, Hein R, Ring J. UVA1 for hypereosinophilic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(3): 221.
55. Graefe T, Konrad H, Barta U, Wollina U, Elsner P. Successful ultraviolet A1 treatment of cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2001; 145(2): 354-5.
56. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: Results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(2): 251-5.
57. Kreuter A, Jansen T, Stücker M, Herde M, Hoffmann K, Altmeyer P et al. Low-dose ultraviolet-A1 phototherapy for lichen sclerosis et atrophicus. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(1): 30-2.

58. Pinton PC, Capezzera R, Zane C, De Panfilis G. Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(3): 410-4.
59. Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM et al. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(4): 679-84.
60. Schmidt T, Abeck D, Boeck K, Mempel M, Ring J. UVA1 irradiation is effective in treatment of chronic vesicular dyshidrotic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1998; 78(4): 318-9.
61. Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R. Photochemotherapy and photodynamic therapy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008; 2249-62.
62. Ceyhan AM, Yıldırım M. PUVA Tedavisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004; 11(2): 30-3.
63. Türsen Ü, Gürgey E. PUVA'nın terapötik etki, yan etkileri ve dermatolojideki yeri. *T Klin J Dermatol* 1999(1): 51-60.
64. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(4): 343-50.
65. Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Photochemotherapy and photodynamic therapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick*

- Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003; 2477-93.
- 66.** Lowe NJ, Chizhevsky V, Gabriel H. Photo(chemo)therapy: general principles. Clin Dermatol 1997; 15(5): 745-52.
- 67.** Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90(17): 1278-84
- 68.** Lim JL, Stern RS. High Levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. J Invest Dermatol 2005; 124(3): 505-13.
- 69.** Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. J Am Acad Dermatol 2001; 44(5): 755-61.
- 70.** Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen(psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). N Engl J Med 1997; 336(15): 1041-5.
- 71.** Barnhill RL, Rabinovitz H. Benign melanocytic neoplasms. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd edition. Spain: Mosby, Elsevier, 2008: 1713-40.
- 72.** Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Goldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(22): 2955-60.

73. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MF, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F et al. Sunscreen use, wearing clothes and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(24): 1873–80.
74. Akyol M, Atlı AG, Özçelik S, Çınar Z, Çığ FA, Bircan H. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. *Eur J Dermatol* 2008; 18(4): 422-6.
75. Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH, Saunders CL, Randerson-Moor JA, Eldridge A et al. Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol* 2001; 117(2): 348-52.
76. Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res* 2009; 19(2): 63-8.
77. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Hormones, nevi and melanoma: An approach to the patient. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(6): 919-31.
78. Krengel S. Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 2005; 27(5): 456-65.
79. Hui P, Perkins AS, Glusac EJ. Assessment of clonality in melanocytic nevi. *J Cutan Pathol* 2001; 28(3): 140-4.
80. Gill M, Tok Çelebi J. B-RAF and melanocytic neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1): 108-14.
81. Takata M, Saida T. Genetic alterations in melanocytic tumors. *J Dermatol Sci* 2006; 43(1): 1-10.

- 82.** Öztaş MO. Benign melanositik neoplazmlar. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 1865-80.
- 83.** Melanocytic lesions. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. Dermatology. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 1518-52.
- 84.** Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. Arch Dermatol 2003; 139(12): 1620-4.
- 85.** Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. J Am Acad Dermatol 1997; 37(4): 620-4.
- 86.** Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 2005; 52(1): 109-21.
- 87.** Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48(5): 679-93.
- 88.** Rubegni P, Burroni M, Andreassi A, Fimiani M. The role of dermoscopy and digital dermoscopy analysis in the diagnosis of pigmented skin lesions. Arch Dermatol 2005; 141(11): 1444-6.
- 89.** Stolz W, Braun-Falco O, Semmelmayr U, Kopf AW. History of skin surface microscopy and dermoscopy. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of dermoscopy. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 1-6.

- 90.** Binder M, Braun RP. Principles of dermoscopy. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of dermoscopy. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 7-12.
- 91.** Stauffer F, Kittler H, Forstinger C, Binder M. The dermatoscope: a potential source of nosocomial infection? *Melanoma Res* 2001; 11(2): 153-6.
- 92.** Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. Clinical and laboratory investigations an evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. *Br J Dermatol* 2003; 149(1): 59-63.
- 93.** Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard AM, Barrut D et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; 138(10): 1327-33.
- 94.** Sanchez Negron FA, Kopf AW, Marghoob AA. Dermoscopy and beyond: the instruments. The evolution from the dermoscope to computer analysis of dermoscopic images. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of dermoscopy. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 13-21
- 95.** Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoog AA, Hofmann-Wellenhof R et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology* 2006; 212(1): 7-18.
- 96.** Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy. 2nd edition. Sydney: McGraw-Hill Book Company, 2003.

- 97.** Massi D, De Giorgi V, Soyer HP. Histopathologic correlates of dermoscopic criteria. *Dermatol Clin* 2001; 19(2): 259-68.
- 98.** Soyer HP, Kenet RO, Wolf IH, Kenet BJ, Cerroni L. Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy. *Eur J Dermatol* 2000; 10(1): 22-8.
- 99.** Kenet RO, 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(2): 157-74.
- 100.** 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 dermoscopy and a new 7-Point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134(12): 1563-70.
- 101.** Kaya G, Braun RP. Histopathological correlation in dermoscopy. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. *Atlas of dermoscopy*. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 23-7.
- 102.** Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(4): 551-9.
- 103.** Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000; 136(3): 316-20.

- 104.** Argenziano G, Scalvenzi M, Staibano S, Brunetti B, Piccaolo D, Delfino M et al. Dermatoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz naevi from cutaneous melanomas. *Br J Dermatol* 1999; 141(5): 788-93.
- 105.** Steiner A, Pehamberger H, Binder M, Wolff K. Pigmented Spitz nevi: Improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(5 Pt 1): 697-701.
- 106.** Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol* 1995; 131(4): 436-40.
- 107.** Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, Silverman M, Grin-Jorgensen C. Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993; 15(4): 297-305.
- 108.** Massi D, De Giorgi V, Carli P, Santucci M. Diagnostic significance of the blue hue in dermoscopy of melanocytic lesions: a dermoscopic-pathologic study. *Am J Dermatopathol* 2001; 23(5): 463-9.
- 109.** Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, Kreusch J, Oliviero M, Naldi L et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol* 2002; 138(12): 1556-60.
- 110.** Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB et al. Improvement early recognition of lentigo maligna using dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 1): 25-32.
- 111.** Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136(8): 1012-6.

- 112.** Soyer HP, Argenziano G, Ruocco V, Chimenti S. Dermoscopy of pigmented skin lesions (part 2). *Eur J Dermatol* 2001; 11(5): 483-98.
- 113.** Braun RP, Sautart JH. Differential diagnosis of pigmented lesions of the skin. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. *Atlas of dermoscopy*. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 43-54.
- 114.** Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(4): 571-83.
- 115.** Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V. Dermoscopy of pigmented lesions. *Eur J Dermatol* 2001; 11(3): 270-7.
- 116.** Cognetta AB Jr, Stolz W, Katz B, Tullos J, Gossain S. Dermatoscopy of lentigo maligna. *Dermatol Clin* 2001; 19(2): 307-18.
- 117.** Oguchi S, Saida T, Koganehira Y, Ohkubo S, Ishihara Y, Kawachi S. Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. A videomicroscopic analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134(5): 563-8.
- 118.** Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(4): 584-91.
- 119.** Dawid M, Pehamberger H, Braun RP, Rabinowitz H. Pattern analysis. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. *Atlas of dermoscopy*. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 118-27.

- 120.** Weismann K, Lorentzen HF, Sand C. Dermoscopy. 1st edition. Hørsholm, 2005; 73-5.
- 121.** Semmelmayr U, Burgdorf WHC, Stolz W. The ABCD rule. In: Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of dermoscopy. 1st edition. United Kingdom: Taylor & Francis Group, 2005; 91-8.
- 122.** Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: A useful extension of the ABCD rule for dermoscopy. J Am Acad Dermatol 1999; 40(4): 558-62.
- 123.** Johr RH. Dermoscopy: Alternative melanocytic algorithms-The ABCD rule of dermoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist. Clin Dermatol 2002; 20(3): 240-7.
- 124.** Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology 2004; 208(1): 27-31.
- 125.** Johr R, Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Scalvenzi M. Dermoscopy -The Essentials. 1st edition. China:Elsevier Limited, 2004; 1-32.
- 126.** Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002; 3(3): 159-65.
- 127.** Stierner U. Melanocytes, moles and melanoma. A study on UV effects. Acta Derm Venereol 1991; 168: 1-31.
- 128.** Tronnier M, Smolle J, Wolff HH. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. J Invest Dermatol 1995; 104(4): 475-8.

- 129.** Larsen TE, Mogensen SB, Holme I. Seasonal variations of pigmented naevi: intercorrelations of clinical and histological variables with special reference to seasonal variation. *Acta Derm Venereol* 1990; 70(2): 115-20.
- 130.** Manganoni AM, Tucci G, Venturini M, Farisoglio C, Calzavara-Pinton PG. Repeated equally effective suberythemogenic exposures to ultraviolet (UV)A1 or narrowband UVB induce similar changes of the dermoscopic pattern of acquired melanocytic nevi that can be prevented by high-protection UVA-UVB sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5): 763-8.
- 131.** Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW et al. Ultraviolet A and melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5): 837-46.
- 132.** Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73(2): 198-203.
- 133.** Ley RD. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. *Cancer Res* 1997; 57(17): 3682-4.
- 134.** Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(14): 6666-70.
- 135.** Stanganelli I, Rafanelli S, Bucchi L. Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy patterns in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(3): 460-4.
- 136.** Paek SC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous Melanoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ,

editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008; 1134-57.

- 137.** Bevona C, Goggins W, Qinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. Arch Dermatol 2003; 139(12): 1620-4.

8. ÖZET

Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA Tedavilerinin Melanositik Nevusların Dermatoskopik Bulguları Üzerine Etkileri

UV ışınları melanositlerde aktivasyonu veya proliferasyonu artırarak melanositik nevuslarda klinik ve dermatoskopik olarak değişikliklere neden olabilmektedir.

UV ışınlarının dermatolojide foto(kemo)terapi amacıyla yaygın kullanımına rağmen melanositik nevusların morfolojik ve dermatoskopik özelliklerine etkileriyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevusların dermatoskopik bulguları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza çeşitli endikasyonlarda dar bant UVB tedavisi başlanan 21 hasta, UVA1 tedavisi başlanan 18 hasta ve PUVA tedavisi başlanan 16 hastada olmak üzere toplam 55 hasta dahil edilmiştir. Dar bant UVB grubunda toplam 233, UVA1 grubunda toplam 233 ve PUVA grubunda toplam 229 melanositik nevus tedavi öncesinde, tedaviye başladıktan 1 ve 3 ay sonra dermatoskopik olarak büyüklük, pigmentasyon, yapı ve patern değişikliği yönünden değerlendirilmiştir. Tüm melanositik nevuslar ABCD kuralına göre değerlendirilmiş ve TDS hesaplanmıştır.

Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin melanositik nevusların büyüklüğünde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır. PUVA tedavisi alan hasta grubunda pigmentasyon artışı olan melanositik nevus sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Dar bant UVB, UVA1 ve

PUVA tedavilerinin melanositik nevuslarda izlenen dermatoskopik yapılarda istatistiksel anlamlı değişikliğe neden oldukları görülmüştür. Dar bant UVB grubunda tedavi öncesine göre 3. ayda nokta izlenen nevus sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Tüm melanositik nevuslarda dermatoskopik olarak saptanan en sık değişiklik nokta ve globül sayısındaki artış olmuştur. Dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavisi alan hasta grupları içerisinde melanositik nevuslarda paternde ve TDS'de de istatistiksel olarak anlamlı derecede değişiklik saptanmamıştır.

Tüm bu sonuçlar dar bant UVB, UVA1 ve PUVA tedavilerinin 3 ay süren takiplerinde melanositik nevusların dermatoskopik bulgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede değişikliklere neden olabileceğini göstermekte olup, fototerapi alan hastaların melanositik nevuslarının olası displastik değişiklikler açısından dikkatli takibini gerekli kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: dermatoskopi, fototerapi, melanositik nevus

9. SUMMARY

Effects of Narrowband UVB, UVA1 and PUVA Treatments on Dermatoscopic Features of Melanocytic Nevi

UV radiation can lead to clinical and dermatoscopic changes by causing activation and proliferation of melanocytes.

Although UV radiation has widespread usage in the treatment of several skin diseases, only few studies of its effect on dermatoscopic features of melanocytic nevi have been performed to date. The present study was designed to determine the effects of narrowband UVB, UVA1 and PUVA treatments on dermatoscopic features of melanocytic nevi.

The study included total 55 patients who referred to our phototherapy unit for the treatment of miscellaneous skin disorders; 21 patients took narrowband UVB, 18 patients took UVA1 and 16 patients took PUVA treatment. Dermatoscopic images of 233 melanocytic nevi in narrowband UVB group, 233 melanocytic nevi in UVA1 group and 229 melanocytic nevi in PUVA group were evaluated for the alterations of size, pigmentation, dermatoscopic structures and patterns before the treatment, first and thirteenth months of the treatments. Total dermatoscopic scores were calculated according to ABCD rule.

It was demonstrated that narrowband UVB, UVA1 and PUVA treatments did not cause significant changes in the size of melanocytic nevi. Increase in pigmentation of melanocytic nevi in PUVA group was statistically significant. Narrow band UVB, UVA1, PUVA treatments cause statistically significant changes in dermatoscopic structures of melanocytic nevi. At the thirteenth month of the

treatment there was a statistically significant increase in the number of the melanocytic nevi in narrowband UVB group which had got dots. The nevus rates that had changes in dermoscopic structures did not statistically differ between the groups. Increase in the number of the dots and globules was the most commonly detected change in the groups. Also there wasn't statistically significant difference between the groups for changes in dermoscopic patterns and TDS of melanocytic nevi.

In summary our results show that narrowband UVB, UVA1 and PUVA treatments have statistically significant effects on dermoscopic features of melanocytic nevi in 3 months. So we should be careful about probable dysplastic changes of UV on melanocytic nevi of the patients who took phototherapy.

Key words: dermoscopy, phototherapy, melanocytic nevi