



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlu: Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL

**NONPİGMENTE TÜMORAL DERİ LEZYONLARINDA  
VASKÜLER PATERNLERİN VİDEODERMOSKOPİ VE  
REFLEKTANS KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pınar İNCEL  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2013





**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

**Eğitim ve İdari Sorumlu: Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL**

**NONPİGMENTE TÜMORAL DERİ LEZYONLARINDA  
VASKÜLER PATERNLERİN VİDEODERMOSKOPİ VE  
REFLEKTANS KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Pınar İNCEL  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL  
Tez Danışmanı**

**İSTANBUL – 2013**

## **TEŞEKKÜR**

*Uzmanlık eğitimi sürecimde, öğrencisi olmaktan her daim onur duyduğum ve duyacağım, mesleki prensiplerine titizlikle bağlılığını ve sosyal duruşunu içselleştirmeye gayret ettiğim, eğitim sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, bilimsel ve analitik yaklaşım becerisi ve mesleki etik anlamında katkılarından ötürü hekimlik eğitimi sürecimin dönüm noktası olan, bilgiye ulaşmak yolundaki çağdaş araçları tanımamızı ve benimsememizi sağlayan, fikirlerimizin değerli olduğunu bize hissettiren, yenilikçi, adaletli ve hoşgörülü kişiliğine sonsuz saygı duyduğum, desteğini her daim arkamda hissettiğim ve hissedeceğim değerli hocam, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi ve klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;*

*Hastanemiz yöneticisi Opr. Dr. Özgür Yiğit'e;*

*Mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığı, olumsuz koşullarda güçlü duruşu ile bize kol kanat geren ve örnek olan Uzm. Dr. Ümmühan Kiremitçi'ye;*

*Asistanlığımın ilk gününden itibaren gerek bilimsel gerekse manevi anlamda sonsuz desteğini gördüğüm, çalışkanlığı, azmi ve sabrı ile mesleki hayatımda örnek almaya çalışacağım, bu çalışmanın da her aşamasına emek vermiş olan Uzm. Dr. Aslı Erdemir'e;*

*Bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra manevi değerleri ve insani vasıfları ile de saygı duyduğum Uzm. Dr. Sevgi Erdoğan'a;*

*Birlikte çalışma fırsatı bulduğum süre içerisinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik uzmanlarımız Uzm.Dr.Füsun Bilgin Karahallı ,Uzm.Dr.Mustafa Yıldırım'a; Uzm.Dr.Ayşe Esra Koku Aksu ve Uzm.Dr.Ebru Sarıkaya'ya*

*Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik Şefi Uzm. Dr. Muzaffer Fincancı, 3. Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Emin Pişkinpaşa, Patoloji Bölümü Şefi Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt ve S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Klinik Şefi Op. Dr.Semra Hacikerim Karşıdağ'a,*

*Birlikte çalışmaktan son derece keyif aldığım, dostluk ortamı içerisinde verimli çalışmamı sağlayan, desteklerini benden esirgemeyen tüm değerli asistan arkadaşlarıma,*

*Araştırmanın yürütülmesi esnasında emeği geçen İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği tüm personel ve çalışanların,*

*Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme;*

*Ve son olarak uzmanlık eğitim sürecimde tanıma şansını elde ettiğim, pratik ve bilimsel kişiliğini örnek alacağım, tüm çalışmalarına çarpıcı ve radikal fikirleri ile katkıda bulunmuş olan değerli hekim, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı Dr.Ahmet Cem Yardımcı'ya*

*Teşekkür ve şükranlarımı sunarım.*

**Dr.Pınar İNCEL**  
**İstanbul, 2013**

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| KISALTMALAR .....  | XI  |
| TABLOLAR.....  | XII |
| ŞEKİLLER VE RESİMLER.....  | XIV |
| ÖZET.....  | 1   |
| ABSTRACT .....   | 3   |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....  | 5   |
| GENEL BİLGİLER.....  | 8   |
| 2.1 MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİNDE NONİNVAZİV<br>GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ ..... | 9   |
| 2.1.1 Yüksek Frekans Ultrasonografi (YFU) ve Doppler Sonografi .....           | 10  |
| 2.1.2 Optik Koherans Tomografi .....   | 11  |
| 2.1.3 Yakın İnfrared, Diffüz Reflektans ve Raman Spektroskopisi.....           | 13  |

|  |    |
|--|----|
| 2.1.4 Floresans Görüntüleme.....   | 14 |
| 2.1.5 Terahertz Görüntüleme.....   | 15 |
| 2.1.6 Elektriksel Empedans .....   | 15 |
| 2.1.7 BT, PET ve MR.....   | 15 |
| 2.1.8 Dermoskopi .....   | 16 |
| 2.1.9 Reflektans Konfokal Mikroskopisi .....   | 21 |
| 2.2 DERMOSKOPI İLE VASKÜLARİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ   | 37 |
| 2.2.1 Teknik Faktörler .....   | 37 |
| 2.2.2.Genel Faktörler.....   | 38 |
| 2.2.3 Dermoskopi ile Vaskülarizasyon Değerlendirme Basamakları.....                                    | 39 |
| 2.3. VİDEODERMOSKOPI İLE NONPİGMENTE TUMÖRAL<br>LEZYONLARDA SAPTANAN VASKÜLER PATERNLER VE ÖNEMİ ..... | 45 |
| 2.3.1 Benign Nonmelanositik Lezyonlarda Vasküler Paternler .....                                       | 45 |
| 2.3.2. Malign Nonmelanositik Lezyonlarda Vasküler Paternler .....                                      | 47 |
| 2.3.3 Diğer Nadir Benign ve Malign Tümörlerde Vasküler Paternler: .....                                | 51 |
| 2.3.4 Amelanotik Melanomda ve Melanom Metastazında Dermoskopik<br>Vasküler Paternler: .....            | 52 |

|  |    |
|--|----|
| 2.4. REFLEKTANS KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE SAPTANABİLEN VASKÜLER ÖZELLİKLER.....                          | 54 |
| GEREÇ VE YÖNTEM .....  | 57 |
| 3.1.ÇALIŞMA PROTOKOLÜNÜN OLUŞTURULMASI .....   | 58 |
| 3.2.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....  | 58 |
| 3.2.1.Çalışmaya alınma kriterleri .....  | 58 |
| 3.2.2.Çalışmaya alınmama kriterleri .....  | 59 |
| 3.2.3.Çalışmadan çıkarılma kriterleri .....  | 59 |
| 3.3.ÖLÇME-DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ.....   | 59 |
| 3.4.VİDEODERMOSKOPİ İLE DEĞERLENDİRİLECEK VASKÜLER PARAMETRELERİN BELİRLENMESİ.....                    | 60 |
| 3.5.RKM VASKÜLER PARAMETRELERİNİN GELİŞTİRİLMESİ .....   | 61 |
| 3.5.1. RKM Vasküler Patern Parametrelerinin Belirlenmesi .....   | 61 |
| 3.5.2. RKM Değerlendirme Parametreleri .....   | 61 |
| 3.5.3.RKM Vasküler Morfoloji Parametrelerinin Gözlemciler Arasındaki Uyumluluğunun Test Edilmesi ..... | 65 |



|  |    |
|--|----|
| 3.6. NONPİGMENTE TÜMÖRAL LEZYONLARIN DERMOSKOPİ VE RKM İLEBELİRLENEN VASKÜLER ÖZELLİKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.....                 | 66 |
| 3.7.DEĞERLENDİRME-ÖLÇME VE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....   | 68 |
| BULGULAR .....   | 70 |
| 4.1.DEMOGRAFİK VERİLER .....   | 70 |
| 4.1.1. Konu ve İçerik .....  | 70 |
| 4.1.2. Demografik zellikler:.....   | 70 |
| 4.2. REFLEKTANS KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE GÖZLENEN VASKÜLER MORFOLOJİK TANIMLARIN ARAŞTIRMACILAR ARASI UYUMLULUK ANALİZİ .....                                     | 74 |
| 4.3. DERMOSKOPİ İLE SAPTANAN VASKÜLER MORFOLOJİ, DAĞILIM ÖZELLİKLERİ VE EK KRİTERLERİN SIKLIK VE TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK TANILARINA GÖRE DAĞILIM ANALİZİ ..... | 76 |
| 4.4. RKM İLE SAPTANAN VASKÜLER MORFOLOJİLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK TANILARINA GÖRE DAĞILIM ANALİZİ .....                                 | 83 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.5. DERMOSKOPİ VE RKM İLE BİRDEN FAZLA VASKÜLER MORFOLOJİ GÖSTEREN LEZYONLARIN BENİGN-MALİGN POTANSİYELLERİ VE HİSTOPATOLOJİK TANILARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI ..... | 87  |
| 4.6. RKM İLE SAPTANABİLEN DİĞER VASKÜLER ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....   | 89  |
| 4.7. DERMOSKOPİ VE RKM İNCELEMENİN NONPİGMENTE TÜMÖRAL LEZYONLARIN TANISINDAKİ GÜCÜ VE YETERLİLİĞİNE İLİŞKİN ÖLÇÜTLERİN ARAŞTIRILMASI .....                         | 92  |
| TARTIŞMA.....   | 96  |
| SONUÇLAR .....  | 109 |
| KAYNAKLAR.....  | 112 |
| EKLER .....   | 131 |

## KISALTMALAR

**RKM:** Reflektans Konfokal Mikroskopi

**BHK:** Bazal hücreli karsinom

**IEK:** İntraepidermal karsinom

**SHK:** Skuamoz hücreli karsinom

**OKT:** Optik koherens tomografi

**YFU:** Yüksek frekanslı ultrason

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**MR:** Manyetik Rezonans

**DEB:** Dermoepidermal Bileşke

**AK:** Aktinik keratoz

**SK:** Keratoz

**KA:** Keratoakantom

**UV:** Ultraviyole

**SG:** Stratum Granulozum

**SS:** Stratum Spinozum

**µm:** Mikrometre

## TABLolar

|  |    |
|--|----|
| Tablo I: Dermoskopi ile Tanınabilen Deri Tümörleri .....   | 21 |
| Tablo II: RKM Görüntülerinin Teknik Özelliklerini Tanımlayan Terimler .....                                  | 27 |
| Tablo III: Normal Deriyi Tanımlamada Kullanılan RKM Terimleri .....  | 31 |
| Tablo IV: Dermoskopi ile Gözlenen Vasküler Morfolojilerin Tanımları,<br>Diagramları ve Klinik örnekleri..... | 40 |
| Tablo V: Dermoskopi ile İzlenebilen Vasküler Dağılım Tanımları, Diagramları ve<br>Klinik Örnekler .....      | 44 |
| Tablo VI: Dermoskopi ve RKM ile Tanı Koymada Kullandığımız Kriterler<br>(105,202-207) .....                  | 64 |
| Tablo VII: Olguların Cinsiyet ve Deri Tiplerine Göre Dağılımı.....   | 72 |
| Tablo VIII: Deri Tümörleri Tiplerinin Deri Tipleri ile Karşılaştırılması .....                               | 74 |

|   |    |
|---|----|
| Tablo IX: İki Araştırmacının RKM İncelemede Vasküler Morfoloji Değerlendirmeleri Kappa Uyumluluk Analizi..... | 75 |
| Tablo X: Dermoskopik İncelemede İzlenen Vasküler Morfolojik Özelliklerin Sıklığı.....                         | 77 |
| Tablo XI: RKM İncelemede İzlenen Vasküler Morfolojik Paternlerin Sıklığı.....                                 | 84 |
| Tablo XII: Dermoskopi ve RKM Tekniğinin Tanısal Yeterlilik ve Güvenilirlik ölçütleri.....                     | 93 |

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1: Ultrason cihazının şematize hali. ....  | 10 |
| Şekil 2: Reflektans konfokal mikroskopi, optik yolun ve fokal düzlemin şematik diyagramı ..... | 24 |
| Resim 1: RKM el cihazı (VivaScope 3000).....   | 26 |
| Şekil 3: Refraktil yapıların azalan parlaklık sırasına göre sıralanması .....                  | 29 |
| Şekil 4: Dermoskopi ile vasküler yapıları değerlendirme basamakları.....                       | 40 |
| Şekil 5: Kıvrık lineer damarlar .....  | 67 |
| Şekil 6: Dallanan damarlar .....   | 67 |
| Şekil 7: Tübüler/kanaliküler damarlar .....  | 67 |
| Şekil 8: Düz lineer damarlar .....   | 67 |
| Şekil 9: Yuvarlak damarlar.....  | 68 |

|  |    |
|--|----|
| Şekil 10:Polimorfik/atipik damarlar .....  | 68 |
| Şekil 11: Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımları.....   | 71 |
| Şekil 12: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve deri tiplerine göre dağılımları .                                | 71 |
| Şekil 13: Nonpigmente deri tümörlerinin yerleşim yerlerine göre dağılımı .....                                     | 72 |
| Şekil 14: Nonpigmente deri tümörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı .....   | 73 |
| Şekil 15: Dermoskopik vasküler morfolojik paternlerin tümör tiplerine göre dağılımı .....                          | 79 |
| Şekil 16: Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında izlenen dermoskopik vasküler morfolojik paternlerin dağılımı..... | 80 |
| Şekil 17: Tümör tiplerine göre vasküler dağılım paternlerinin sıklığı .....  | 81 |
| Şekil 18:Vasküler dağılım paternlerini içerisindeki tümörlerin sıklığı .....                                       | 82 |
| Şekil 19: Dermoskopik incelemede tümör alt tiplerinde ek kriterlerin izlenme sıklığı .....                         | 83 |
| Şekil 20: RKM ile saptanan vasküler morfolojilerin tümörlere göre dağılımı.....                                    | 85 |
| Şekil 21: Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında RKM ile izlenen vasküler morfolojik paternlerin dağılımı.....     | 86 |
| Şekil 22:Tümör tiplerine göre dermoskopi ve RKM ile polimorfik patern izlenme oranları. ....                       | 87 |

|   |    |
|---|----|
| Şekil 23: Dermoskopi ile polimorfik patern izlenen lezyonlar içerisinde benign ve malign tümör dağılımı .....                       | 88 |
| Şekil 24: RKM ile polimorfik patern izlenen lezyonlar içerisinde benign ve malign tümör dağılımı .....                              | 88 |
| Şekil 25: Vasküler morfolojik tiplere göre RKM ile ölçülen en geniş damar çaplarının ortanca değerleri. ....                        | 89 |
| Şekil 26: Deri tümörü tiplerine göre RKM ile ölçülen en geniş damar çaplarının ortanca değerleri .....                              | 90 |
| Şekil 27: RKM incelemede zıt yönlü vasküler akım varlığının benign ve malign alt gruplara göre dağılımı.....                        | 91 |
| Şekil 28: Tümör tiplerine göre RKM incelemede zıt yönlü vasküler akım varlığı   | 92 |
| Şekil 29: Tümör tiplerine göre klinik ve dermoskopik tanının RKM ile oluşturulan ön tanı ile doğru yönde değiştirilme oranları..... | 94 |
| Şekil 30: Nonpigmente tümöral lezyonların noninvaziv tanısında dermoskopi ve RKM'nin tanısal doğruluk oranları.....                 | 95 |



## ÖZET

Nonpigmente tümöral deri lezyonlarının noninvaziv yöntemlerle tanısına imkân sağlayan teknikler sürekli geliştirilirken güvenilirlik ve yeterlilikleri üzerine çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada deri tümörü ile başvuran 114 gönüllünün 122 tümöral lezyonu vasküler yapılar açısından videodermoskopi ve reflektans konfokal mikroskopisi (RKM) ile değerlendirilmiştir. Videodermoskopi ile vasküler morfolojiler noktasal damarlar, virgül damarlar, dallanan damarlar, mikrodallanan damarlar, glomerüler damarlar, tortuöz ve mikrotortuöz damarlar, saç tokası damarlar ve düzensiz lineer damarlar olacak biçimde 8 alt tip olarak incelenirken, dağılım paternleri de kümesel, çizgisel, ışınsal, düzenli, düzensiz, dallanan, ip merdiven paterni olacak biçimde 7 alt tipte incelenmiştir.

Oluşturduğumuz RKM vasküler morfolojileri tanımlayan terminolojideki 6 tipten 4'ünde gözlemciler arası uyumluluk analizinde mükemmel uyum izlenirken, yuvarlak damarlarda çok kuvvetli uyum, atipik/polimorfik damarlarda ekseriyetle uyum tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulundu.

Nonpigmente tümörlerin 56'sı bazal hücreli karsinom (BHK), 13'ü seboreik keratoz (SK), 8'i aktinik keratoz (AK), 7'si Bowen hastalığı, 11'i skuamöz hücreli

karsinom (SHK), 3'ü keratoakantom (KA) idi. Bu grupların dışındaki nadir tümörler diğer grubu içerisinde değerlendirildi.

Dermoskopik incelemede plak ve nodül şeklinde izlenen nonpigmente bazal hücreli karsinom (BHK) lezyonları için mikrodallanan damarlar yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermekle birlikte %66,7 pozitif prediktif değere sahipti ( $p<0,001$ ). İrrite seboreik keratoz (SK) lezyonlarında dermoskopide saç tokası damar sıklığı anlamlı olarak ( $p<0,05$ ) skuamoz hücreli karsinom/keratoakantom (SHK/KA) lezyonlarından fazla bulundu. Dermoskopide glomerüler damar izlenmesi tüm nonpigmente tümörler içerisinde AK/Bowen hastalığı lezyonları için %42,1 olarak yüksek pozitif prediktif değere sahipti ( $p<0,001$ ).

RKM incelemede dallanan damar morfolojisi izlemenin BHK lezyonları için yüksek prediktif değere sahipti ( $p<0,001$ ). Buna ek olarak vasküler polimorfizmde bu lezyonlarda anlamlı oranda yüksek sıklıkta izlenmekteydi ( $p<0,05$ ). Nonpigmente tümöral lezyonlarından RKM incelemede vasküler polimorfizm gösterenlerin malign olma olasılığı yüksekti ( $p<0,05$ ). Ayrıca RKM incelemede zıt yönlü akım gösteren damar izlenmesi de malign tümörler için yüksek prediktif değere sahipti ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak RKM ile nonpigmente tümöral deri lezyonlarında vasküler özellikler değerlendirilebilir. Uygun lezyonlarda vasküler morfolojik ve akım özellikleri belirlenebilir. Buna ek olarak damarların çap, uzunluk, derinlik ve sayılarına ilişkin kantitatif veriler de elde edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Nonpigmente tümör, deri tümörleri, vasküler morfoloji, reflektans konfokal mikroskopisi, dermoskopi.

**INVESTIGATION OF VASCULAR STRUCTURES IN  
NONPIGMENTED TUMORAL SKIN LESIONS BY  
VIDEODERMOSCOPY AND REFLECTANCE CONFOCAL  
MICROSCOPY**

**ABSTRACT**

While techniques that allow noninvasive diagnosis of skin tumors are being developed permanently, there is requirement to studies on reliability and accuracy of them.

In this study, 114 volunteers with 122 tumoral lesions have been evaluated via videodermoscopy and reflectance confocal microscopy (RCM) in terms of their vascular structures. By videodermoscopy vascular morphologies were investigated as dotted, comma, arborizing, microarborizing, glomerular, tortuous and microtortuous vessels, hairpin and linear irregular vessels in 8 subgroups whereas vascular distribution patterns were investigated as clustered, linear, radial, homogenous, irregular, arborizing and rope ladder in 7 subgroups.

While excellent compliance was obtained in inter-observer analysis among observers in 4 of 6 terminologies that define RCM vascular morphologies we developed, and also good compliance in round vessels and moderate compliance in atypical/polymorphic vessels ( $p < 0,05$ ).

Nonpigmented tumors were mainly composed of 56 basal cell carcinoma, 13 seborrheic keratosis, 8 actinic keratosis, 7 Bowen disease, 11 squamous cell carcinoma, 3 keratoacanthoma. Other rare tumors were included in other group.

In dermoscopic examination, for nonpigmented basal cell carcinoma (BCC) lesions presented as plaque and nodule, micro-arborizing vessels demonstrated high sensitivity and specificity, and also had a positive predictive value ( $p < 0,001$ ) of 66,7%. Frequency of hairpin-like vessels was significantly higher ( $p < 0,05$ ) in irritated seborrheic keratosis (SK) lesions than in squamous cell carcinoma/keratoacanthoma (SHK/KA) lesions. Glomerular vessels had a high positive predictive value of 42,1% for actinic keratosis/Bowen (AK/Bowen) lesions among all non-pigmented tumors ( $p < 0,001$ ).

In RCM, arborizing vessels had a high predictive value for BCC ( $p < 0,001$ ). Additionally vascular polymorphism of these lesions in a significantly high frequency was also found ( $p < 0,05$ ). In RCM examination of non-pigmented tumoral lesions, malignancy possibility of the ones showing vascular polymorphism was found high ( $p < 0,05$ ). Furthermore observing vessels which have flow in opposite directions had high predictive value for malign tumors ( $p < 0,05$ ).

Consequently, vascular properties can be evaluated in non-pigmented tumoral skin lesions via RCM. In appropriate cases qualitatively vascular morphologies and flow properties can be determined. Additionally diameter, length, depth and count of vessels can be obtained as quantitatively.

**Key words:** Non-pigmented tumor, skin tumors, vascular morphology, reflectance confocal microscopy, dermoscopy.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Nonpigmente tümöral deri lezyonları kavramı, bazal hücreli karsinom (BHK), aktinik keratoz (AK), Bowen hastalığı, skuamoz hücreli karsinom (SHK), amelanotik melanom, seboreik keratoz (SK) ve deri eki tümörleri gibi çok sayıda antiteyi kapsayan klinik bir tanımlamadır. Bu grupta benign inflamatuvar lezyonlardan agresif malign melanom ya da merkel hücreli karsinoma kadar klinik olarak birbirinden farklı özelliklere ve prognozlara sahip tümörler yer alır. Bu nedenle bu lezyonlara klinik olarak tanı koymak zor olabilir.

Son yıllarda melanom dışı deri kanserlerinin insidansında dünya çapında bir artış görülmesiyle bu tümöral deri lezyonlarının erken dönemde doğru şekilde tanısını koymak daha da önem kazanmıştır. Bu nedenle invazif biyopsi işlemleri yanında noninvaziv yöntemlerle tanı koyma çalışmaları önem kazanmıştır. Non invaziv araçlar pigmente olanların yanında nonpigmente lezyonların da benign-malign ayırımının yapılmasında, tedavi takibinde ve rekürrenslerin erken belirlenmesi amacı ile giderek daha çok kullanılmaktadır(1-4).

Dermoskopi, derinin çıplak gözle görülemeyen morfolojik özelliklerinin saptanmasında kullanılan non-invaziv bir tanı aracıdır. Son yıllarda pigmente lezyonlarda olduğu kadar nonpigmente epitelyal deri kanserleri, enflamatuar lezyonlar ve enfeksiyöz hastalıklar gibi nonpigmente lezyonlarda da tanı ve tedavi takibi amacı ile sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır(3,5).

Reflektans konfokal mikroskopi (RKM) yüksek çözünürlükle derideki hücresel yapıları ve morfolojiyi horizontal planda in vivo görüntüleyebilmektedir. Epidermis ile süperfisyel dermisin hücresel detaylarını histopatolojik çözünürlükte görüntüleme imkânı sağlayan RKM tekrarlanabilir ve non-invazif özellikleriyle genel dermatolojide, dermatolojik onkoloji pratiğinde ve kozmetik dermatolojide giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır. Bu yöntemle rutin histolojiden daha hızlı bir şekilde doku hakkında gerçek zamanlı bilgi elde edilmekte, işlemin tekrarlanabilir olması ile de hastalık veya tedavi takibine de olanak sağlamaktadır(6).

RKM, nonmelanositik pigmente ve nonpigmente neoplastik lezyonların tanısında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (7-10). Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında, dermoskopi ve RKM ile tanı koymada lezyonların vasküler özellikleri birincil öneme sahiptir. Dermoskopi ile bu lezyonların vasküler morfolojilerini, patern analizlerini ve dağılımlarını tanımlayan çok sayıda çalışma ve olgu bildirimleri mevcuttur(11-14). Ancak RKM ile nonpigmente tümöral lezyonların vasküler özelliklerinin tanımlanmasına ve araştırılmasına yönelik sınırlı sayıda ve olgu bildirimleri şeklinde çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada, RKM ile izlenen vasküler yapıları tanımlayan bir terminoloji oluşturulabilmesi ve nonpigmente tümöral deri lezyonlarında vasküler özelliklerin dermoskopi ve RKM ile saptanması amaçlanmıştır.

RKM üzerinden geliştirilmesi hedeflenen vasküler morfoloji terminolojisi ve bu tümör alt gruplarına özgü vasküler özelliklerin saptanması sayesinde, nonpigmente

benign tümöral deri lezyonlarının tanısında gereksiz biyopsi işlemlerinin önüne geçilebilmesi, nonpigmente malign lezyonların ise daha erken evrede tanınabilmesi, tedavi sonrası rezidü ve nüks lezyonların saptanması mümkün olabilecektir.



## GENEL BİLGİLER

Benign neoplastik oluşumlardan agresif deri malignitelerine kadar çok çeşitli nonpigmente tümöral deri lezyonları pembeden kırmızıya değişen tonlarda eritemli, sarımsı turuncumsu yahut morumsu renkte melanin pigmentasyonu içermeyen plak, papül veya nodül şeklinde karşımıza çıkabilir. Klinik ve dermoskopik primer morfolojik ipuçlarının yetersizliği bu lezyonlarda, ayırıcı tanıda güçlük yaşanmasına yol açar.

Sebase hiperplazi, dermal nevüs, SK gibi benign neoplastik ve benign deri eki tümörlerinden, AK gibi premalign lezyonlara, BHK, Bowen hastalığı, SHK, çok daha nadiren de amelanotik melanom gibi oldukça agresif malignitlere kadar çok çeşitli neoplastik proliferasyon nonpigmente tümöral deri lezyonu olarak izlenebildiğinden ayırıcı tanıda kolaylık ve hız kazandıran noninvaziv görüntüleme teknikleri geliştirilmiş ve özellikle son yirmi yıl boyunca bu tekniklerle çok sayıda çalışma yapılmıştır(1,15-18). Bunlar içerisinde RKM, yüksek çözünürlükte gerçek zamanlı görüntü elde etme imkânı sunarak hücre morfolojisinin in vivo değerlendirilmesini kolaylaştırır. Sonuç olarak RKM, melanom dışı deri kanserlerinde erken tanı ve takip amacı ile kullanılabilir oldukça başarılı bir tanı aracıdır.



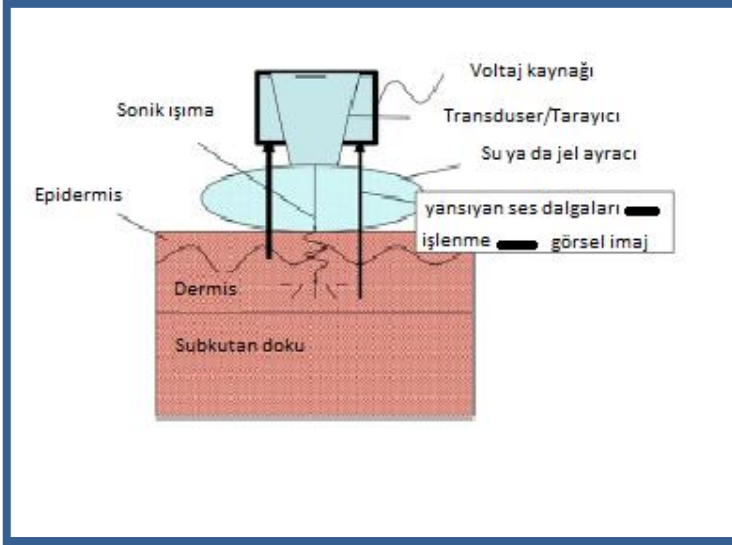
## 2.1 MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİNDE NONİNVAZİV GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Melanom dışı deri kanserlerinin dünya genelinde insidansı giderek artmaktadır. Prognozu belirleyen kritik faktör de erken tanıdır(19-21). Bu tümörlerde biyolojik potansiyelin hafife alınması veya yanlış tanı konması ciddi morbidite ile sonuçlanabilir. Tanıda kullanılan biyopsi işlemi zaman alıcı ve pahalıdır, doku bütünlüğünü bozar, invazif bir işlemdir ve ağrılıdır. Dahası klinikte benign görünümdeki lezyonların ortalama %3 kadarı histopatolojik inceleme ile malign olarak sonuçlanmaktadır(22). Dolayısı ile günümüzde dermatoloji alanında yüksek frekanslı ultrason (YFU), doppler sonografi, dermoskopi, optik koherans tomografi (OKT), in vivo reflektans konfokal mikroskopi, Raman spektroskopisi, floresan görüntüleme, terahertz görüntüleme, elektriksel impedans, pozitron emisyon tomografi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT), ve manyetik rezonans (MR) inceleme gibi noninvaziv tanısal teknikler geliştirilmiştir(23,24).

Tüm tanı teknikleri güvenilirlik ve doğruluk özellikleri ile değerlendirilebilir. Bir diagnostik test aynı örnek üzerinde tekrarlayan kullanımla aynı sonucu veriyor ise test güvenilirdir. Kesinlik ise testin, gerçekte uyumlu doğru ya da yanlış cevabı verme kapasitesine göre belirlenir, bize testin doğru sonuca ulaşmada ne kadar etkili olduğunu gösterir. Güvenilirlik ve kesinlik için referans veya altın standart olarak başka bir yöntem kullanılır ki deri kanserlerinde bu histopatolojik tanı yöntemidir. Bir testin kesinliği sensitivitesi, spesifitesi ve prediktif değerler üzerinden ifade edilebilir (18). Örneğin dermoskopi tekniği ile diagnostik vasküler özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada dallanan damar yapıları BHK lezyonlarının %82'sinde izlenmiş olup pozitif prediktif değeri %94 olarak hesaplanmıştır (12).

### 2.1.1 Yüksek Frekans Ultrasonografi (YFU) ve Doppler Sonografi

Yüksek frekanslı ultrason (YFU), deri kanserleri tanısında ilk olarak 1990lı yılların başlarında kullanılmış, Almanya'da dermatoloji uzmanlık eğitiminin bir parçası haline gelmiştir(25). Çalışma prensibi dokuların keratin, kollajen ve su molekülü içeriğine bağlı olarak kendi vaskülarite ve dansite özelliklerine göre değişen derecelerde ses dalgalarını yansıtması üzerine kuruludur. Düşük frekanslı ve yüksek frekanslı ultrason farklı amaçlarla kullanılır. US'un penetrasyon derinliği ve rezolüsyonu frekansı ile ters orantılıdır ki bu sayede YFU dermatolojide kullanım alanı bulmaktadır. 20 ve 25-MHz ultrason epidermis ve dermisen görüntülenmesine olanak verir(26). Aksiyel rezolüsyonu 20-MHzde 50 µm ve lateral rezolüsyonu 350µmdir.



**Şekil 1: Ultrason cihazının şematize hali (27).**

Geçtiğimiz yıllarda deri tümörlerinin sonografik karakteristikleri geniş çapta araştırılmıştır(28-30). YFU ile tüm deri tümörleri ekojenitesi yüksek çevre dermis içerisinde, düşük ekojenite gösteren fakat yüksek ekojeniteli sınırla çevrili alanlar olarak izlenmektedir. Her ne kadar tümörlerin kendilerine has birkaç ultrasonografik özelliği tanımlanmış da olsa ayırıcı tanı için çok yeterli bir araç değildir(27). Benign ve malign

lezyonların ayırt edilmesinin ötesinde YFU'dan tümöral lezyonların cerrahi öncesinde sınırların değerlendirilmesinde yararlanılmaktadır(31,32). Son yıllarda yapılan bir çalışmada 50 nodüler ve süperfisyel BHK lezyonunun 48'inde YFU tekniği ile tespit edilen subklinik sınır, eksizyon sonrası tespit edilen histopatolojik sınır ile uyumlu bulunmuştur(33).

Lazer doppler perfüzyon görüntüleme ile derinin bir bölgesi üzerinde düşük güçte lazer ışını ile kutanöz perfüzyon taranır. Monokromatik ışık kan hücresi gibi hareketli bir nesne ile etkileşime girerse bu bölgede frekans değişikliği olur ve hareketsiz bölgeden ayırt edilmesini sağlar. Her ölçüm bölgesinde saçılan lazer ışığı fotodetektör yardımı ile toplanır. Tarayıcı lazer ışınması deri yüzeyinden ortalama 0,2 mm derinliğe kadar penetre olur(34).

Doppler teknikleri ile deri tümörü vaskülarizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bazı yazarlara göre Doppler ultrason teknikleri ile tespit edilen tümör vaskülarizasyonunun derecesi tümörün agresivitesine ilişkin bilgi vermektedir. Örneğin avasküler melanomların, hipervasküler melanomlara göre çok daha yavaş büyüme eğiliminde olduğu buna ek olarak hipervasküler melanomların daha kolaylıkla metastaz yaptığı ileri sürülmektedir(35).

### **2.1.2 Optik Koherans Tomografi**

Optik koherans tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. OKT, yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, deriye 2 milimetreye kadar penetre olarak derinlik boyutunu da elde etmektedir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bu sayede dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir (36). OKT, dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar.

Işık hızının çok yüksek olmasından dolayı direkt olarak gecikmeyi ölçmek pek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür(37). Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A mod tarama olarak gösterilir. OKT örnek boyunca tarama yaparak birçok A mod tarama elde edilir ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir(37).

Malign melanom ve melanom dışı deri kanserleri tanısı üzerinde OKT ile yapılan çalışmalarda oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir(38-42). Pilot çalışmalarda OKT'nin melanom dışı deri kanserlerinin tanısında kullanılabileceği ileri sürülmektedir (38-41). Özellikle melanom dışı deri kanserlerinde medikal tedavi takibinde de özel bir önemi olduğu vurgulanmaktadır(43). AK ve BHK'un 2 milimetreden derin olmayan lezyonlarında kalınlık ölçümünde YFU'a göre daha hassas sonuçlar verdiği tespit edilmiştir(44). Başka bir çalışmada 12 BHK lezyonunda OKT görüntülerinde süperfisyel ve nodüler subtiplerin tanımlanabildiği bulunmuştur(45).

OKT görüntülerinde dokuların çift kırılım özellikleri işlenebildiğinde polarizasyon duyarlı OKT ismini alır. Bu teknikle invaziv BHK'un sınırlarının normal deriden ayrılabilirdiği, tümör dokusu ile normal doku arasında kademeli geçiş özelliklerinin ayrıntısı ile bu imajlarda izlenebildiği ve dolayısı ile tümör sınırlarını belirlemede üstün özellikleri olduğu öne sürülmüştür(46).

Korde ve arkadaşları tarafından güneş hasarı ve kanser öncüllerine yönelik yapılan çalışmada minimal ve şiddetli solar elastoza deride OKT ortalama atenuasyon değerleri korele bulunmuştur. Aynı zamanda, aktinik keratoz ve sağlıklı deri karşılaştırıldığında, aktinik keratozları normal deriden ayırt edebilmek %86 sensitivite ve %83 spesifite ile mümkün olmuştur(47).

Son olarak Maier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek çözünürlüklü OKT'nin AK lezyonlarının noninvaziv tanısında konvansiyonel OKT tekniğine göre daha başarılı olduğu ve tedavi monitorizasyonunda kullanılabileceği ileri sürülmüştür(48).

### **2.1.3 Yakın İnfrared, Diffüz Reflektans ve Raman Spektroskopisi**

Deri yüzeyinden penetre olan ışık kromofor adı verilen değişken deri komponentleri tarafından absorbe edilir. Absorbsiyon sonrası radyasyon yayan deri komponentlerine ise florofor adı verilir. Non iyonize elektromanyetik radyasyon ve deri arasındaki etkileşim sonucu optik değerlendirmenin yapılabilmesi mümkün olur(49). Absorbe edilen enerji ısı enerjisi olarak harcanabilir (doku absorpsiyonu), düşük enerjili uzun dalga boylu elektromanyetik radyasyon olarak yeniden yayılabilir (floresans), ya da daha düşük olasılıkla yüksek enerjili radyasyon olarak yeniden yayılabilir (Raman saçılması). Spektroskopi geri dönen ışığı belirli dalga boylarına ayırıştırır ve tayin eder. Raman spektroskopisi lazer ışığı ile etkileşen örnek dokunun moleküler bilgisini sunar.

Melanom dışı deri kanserlerinin Raman spektrumu karakteristiklerine ilişkin birkaç çalışma yapılmıştır(50-53). Malign ve benign değişken lezyonu olan 195 hastanın (33 AK, 32 BHK lezyonu) incelendiği bir çalışmada yakın infrared spektroskopisi ile deri lezyonlarının taranmasında yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada spektrum histopatoloji ile karşılaştırılmıştır. Lezyonlara ait spektrum (AK, BHK, displastik nevus, SK, lentijin, melanositik nevus) ile sağlıklı deri bölgesi arasında ve kendileri arasında, tek değişkenli istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir patern tanıma tekniği kullanılmış ve lezyonların başarıyla ayırt edilebilmesi % 80 üzerinde hassaslıkla sağlanabilmiştir(54).

2008 yılında yapılan bir başka çalışmada Raman mikrospektrometresi ile in vivo olarak SHK, BHK, skar dokusu ve normal doku karakteristikleri incelenmiş, % 100

sensitivite ve % 91 spesifite ile normal dışı değişikler tespit edilirken, sınıflandırma hassasiyeti % 95 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile gerçek zamanlı tanıda üstün olduğu ve cerrahiye kılavuz olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür(55).

#### **2.1.4 Floresans Görüntüleme**

Malign dokuların spesifik otofloresans özellikleri sayesinde lazer radyasyonu, ksenon ışığı ve halojen lamba ile normal dokulardan ayırt edilebilmesi mümkündür(56,57). Bu nedenle dermatolojide de deri tümörü sınırlarının belirlenmesi açısından ilgi çekici bir noninvaziv görüntüleme aracı olmuştur. 21 hastanın 80 BHK lezyonunun incelendiği bir çalışmada BHK floresans yoğunluğu çevre normal deriye göre anlamlı biçimde düşük bulunmuştur(58).

AK, BHK, SHK'lu ve sağlıklı 49 kişinin katıldığı bir çalışmada deri tipi 1-3 arasında lazer ile indüklenen floresan spektrometrelerdeki değişkenlik incelenmiş, melaninin floresanı kuvvetli biçimde absorbe ettiği anlaşılmıştır(51). Tipik olarak normal deri BHK ve SHK'dan daha güçlü floresans ışıması sağlamaktadır. Deri tipi 1 olanlarda melanom dışı deri kanserlerinin sınıflandırılabilme hassasiyeti diğer deri tiplerine göre yüksek bulunmuştur. Floresans özellikleri oldukça değişkenlik gösterdiğinden melanom dışı deri kanserlerinde bir algoritma geliştirilebilmesi güçtür(59).

2010 yılında Marloes ve arkadaşlarının yürüttüğü 36 lezyonun incelendiği bir çalışmada AK ve SHK lezyonlarının floresans özellikleri arasında belirgin farklılık izlenmezken, Bowen hastalığı ve mikroinvaziv SHK'da belirgin artmış floresan yoğunluğu izlenmiştir(60).

### **2.1.5 Terahertz Görüntüleme**

Terahertz (THz) sinyalli görüntüleme(TSG), yeni noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. 0.1-10 THz frekansları arasında elektromanyetik radyasyon sinyali kullanır. Su bu THz değerlerinde güçlü absorpsiyon sağladığından, derinin su içeriği imaj kontrast kaynağıdır(61). Potansiyel kullanım alanı melanom dışı deri kanserleridir.

Normal deri ve BHK arasındaki anlamlı radyasyon farklılığı bildirilmiştir(62,63). Başka bir çalışmada 18 BHK lezyonunun 5 tanesi in vivo ve ex vivo olarak görüntülenmiş, in vivo THz görüntülerin hepsinde kontrast ve histopatoloji ile korelasyon tespit edilmiştir(64).

### **2.1.6 Elektriksel Empedans**

Derinin empedansı kendi içindeki direnci ve tepkisi ile ilişkili olan elektriksel bir antitedir. Bir pilot çalışmada BHK ile normal deri arasında elektriksel empedans açısından oldukça farklı değerler tespit edilmiştir(65). Bu 34 BHK hastasının incelendiği başka bir çalışmada onaylanmıştır(66). BHK ve normal deri arasında elektrik empedansı farkı kanıtlanmış olmasına rağmen BHK'da diagnostik yeterliliği tayin edilememiştir.

### **2.1.7 BT, PET ve MR**

Bilgisayarlı tomografi (BT) X-ışını prensibi ile çalışırken Pozitron Emisyon Tomografi (PET) radyoaktif maddelerden pozitron salınımını yakalar ve kesitsel fizyolojik bir bilgi sunar. PET görüntülemeye 2-deoksi-2-18-floro-D-glukoz (FDG) dokuların metabolik potansiyelini ölçmek için kullanılır. Bu sayede metabolik kapasitesi yüksek olan tümör dokusu tespit edilebilir. FDG-PET melanom dışı deri kanserlerinin tanısında da araştırılmıştır. 2003 yılında yapılan bir çalışmada baş-boyun yerleşimli BHK tanısında özellikle nodüler tipte PET görüntülerinde pozitiflik

saptanmıştır (67). Başka bir çalışmada 56 tümöral lezyonun (43 SHK) yerinin tespitinde PET duyarlılığı % 95 iken spesifitesi %100 bulunmuştur. PET ve BT tanı gücü arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Konvansiyonel metodlara ek olarak PET taramanın %22 oranında ek önemli bilgi sunduğu ortaya konmuştur(68).

İlerlemiş BHK lezyonlarında vismodegib faz 1 doz yükseltme çalışması içerisindeki 14 hastaya PET/BT çekilmiş, BHK lezyonlarında hipermetabolizma tespit edilmiş, bu hastalarda deri, kas, kemik, lenf nodu ve akciğer dokusunda tutulum artmış sıklıkla izlenmiştir. PET/BT'nin ileri evre BHK hastalarının yönetiminde önemli olduğu vurgulanmıştır(69).

Manyetik rezonans(MR) hidrojen nükleusunun manyetik özelliklerini kullanır. Dokuların hidrojen içeriklerindeki değişiklikler ve manyetik relaksasyon zamanlarının varyasyonları görüntülerdeki kontrast farkından sorumludur(70). 33 melanom dışı deri kanserinin (20 BHK, 12 SHK, 1 diğer) incelendiği bir çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen 16'sı derin invazyon göstermiş, 3'ü yüzeysel tümör üzerinde MR'ın diagnostik kestirimi sırası ile %93,7 ve %100 olarak bulunmuştur(71).

Perinöral tutulumun klinik ve histopatolojik olarak kanıtlandığı 35 BHK ve SHK lezyonundan oluşan bir grupta, olguların 18 inde MR ile perinöral tutulum saptanabilmiştir(72).

### **2.1.8 Dermoskopi**

Dermoskopi, dermatoskopi, deri yüzey mikroskopisi ya da epiluminesans mikroskopisi olarak da adlandırılan, deri lezyonlarının tanısında çıplak gözle görülemeyen morfolojik özelliklerin görülebilmesini sağlayan, basit, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Deri yüzeyine ait lezyonların morfolojik özelliklerini, ışık ve büyütme sistemleri kullanarak mercek vasıtasıyla ortaya koyar. El dermoskopları yardımıyla deri yüzeyine ait lezyonlar 10 kat büyütülerek incelenebilmektedir. Dermoskopi



uygulamasında, dermoskobun cam yüzeyi hasta derisine direkt temas etmektedir, yüzeyin parlamasını engellemek ve kornifiye tabakayı translusen hale getirmek için deri yüzeyine mineral veya bitkisel yağ, alkol, su, antiseptik solüsyon, gliserin veya transparan jel uygulanabilir. Videodermoskopi ise dermoskopinin fiberoptik bir sistemle bağlı olduğu monitör üzerinden izleme ve görüntüleri depolama imkânı sağlayan, daha yüksek büyütme olanağına sahip lensler ile geliştirilmiş halidir.

Dermoskopi, dermatoloji pratiğinde son dekad içerisinde rutin bir tanı yöntemi olarak yer almış, dermatoloji biliminde pek çok lezyonun morfolojisine yönelik bilginin artmasını sağlamıştır(73). Ek olarak pigmente ve nonpigmente kutanöz lezyonların klinik tanısında yeterliliği artırdığı gibi, multiple melanositik nevüslü hastalarını yakın takibini de kolaylaştırmıştır(13). Dermoskopi ve videodermoskopinin, proliferatif lezyonlar dışında, vasküler yapıların, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların ayırıcı tanısında ve bazı tedavilerin takibinde kullanımı giderek artmaktadır.

### **2.1.8.1 Tarihçe**

Deri yüzey mikroskopisinin tarihi Johan Kolhaus'un tırnak yatağı damarlarını mikroskopla incelediği 1663 yılına kadar uzanır(74). Alman dermatolog, Unna, 1893'te, deri yüzey mikroskobunda immersiyon yağı kullanımını tariflemiştir(75). "Dermatoskopi" terimi ilk olarak, 1920 yılında, Alman dermatolog Johann Saphier'in deriyi incelemek için yeni bir tanı aracı olarak kullandığı ışık kaynaklı binoküler mikroskop ile yaptığı yayınlarda kullanılmıştır(76). Deri yüzey mikroskopisi, 1950'li yıllarda, Goldman tarafından geliştirilmiş ve ilk kez pigmente deri lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Rona MacKie, 1971'de, pigmente lezyonların preoperatif tanısında ve benign-malign lezyon ayırımında yüzey mikroskopisinin yararlarını göstermiştir(77).

1980'li yıllarda dermoskopi alanında birçok çalışma yayınlandı. 1989'da, Hamburg'da bu alanda kullanılacak ortak bir terminoloji oluşturmak adına, sonuçları daha sonra Bahmer ve ark. tarafından derlenip sunulan bir komite oluşturuldu(78). 1990'larda pek çok farklı grup dermoskopik görünümleri analiz etmek için kullanılabilir farklı tanı metodları geliştirdi. 1993'te Stolz "ABCD kuralını", 1996'da Menzies ve ark. "Menzies metodunu", 1998'de Argenziano ve arkadaşları malign melanom tanısında kullanılabilir, patern analizi yönteminin basitleştirilmiş şekli olan '7 özellik kontrol metodunu' geliştirdi. 2000 yılından günümüze dek dermoskopiye olan global ilgi artışı, çok sayıda dermoskopi temalı kitap, kurs, yayın ve sempozyumun ortaya çıkmasına ve Uluslararası Dermoskopi Topluluğu (International Dermoscopy Society)'nin kurulmasına yol açmıştır(5) .

### **2.1.8.2 Dermoskopi Teknik Özellikler**

Dermoskopi pigmente deri lezyonlarının in vivo gözlenmesinde kullanılan non-invaziv bir tanı aracıdır; yüzey ve yüzey altı yapıların daha iyi görülebilmesini sağlar. Böylece çıplak gözle görülemeyen morfolojik yapıların değerlendirilebilmesine olanak tanır(73).

Doğal ışık, stratum korneum tarafından, kırılma indeksinin ve optik yoğunluğunun havadan farklı olması nedeniyle, yansır, dağılır ya da emilir. Deri yüzeyine immersiyon sıvıları uygulandığında, deri yüzeyi translusen hale gelir ve stratum korneum altındaki yapılar görülebilir. Dermoskopun cam kısmı deri yüzeyini düzleştirirken, optik büyütme sayesinde epidermal, dermal ve dermo-epidermal yapılar incelemeye (76). Dermoskop, spesifik kontak lensleri sayesinde ışık demetini 20° açıyla deri yüzeyine düşüren otoskop benzeri bir alettir. Epidermis ve dermoskobun cam yüzeyi arasına konulan immersiyon sıvısı (yağ, su, jel, alkol- jel ya da gliserin) yardımıyla ışığın yansıması engellenir; böylece derinin farklı katmanlarında, hemoglobin ve melanin tarafından oluşturulan yapılar görünür hale gelir(5).

Dermoskopi ile görülebilen renkler kromoforlara bağlıdır. Ana iki kromofordan biri melanindir ki derinliğine bağlı olarak dermoskop ile siyah, kahverengi, mavi, gri renklerde izlenebilir. Diğer kromofor olan hemoglobin ise derinlik, oksidasyon derecesi ve tromboz varlığına bağlı olarak değişmekle birlikte kırmızı, mavimsi, mor renk tonlarında izlenebilir(79).

Günümüzde kullanılan dermoskoplar ile x6-x400 büyütme sağlanabilmektedir. Klinikte en yaygın kullanım alanı bulan x10 büyütme sağlayan el dermoskopudur (5). Ancak ne yazık ki bu büyütme ile kan damarları güçlkle seçilebilir, optimum görüntüleme için x30 büyütme sağlayan dermoskoplar tercih edilmelidir(13). Videodermoskopi (VD) el dermoskopisinin, fiberoptik sistemle bağlı videokamera vex4-x1000 büyütme sağlayabilen lensler ile geliştirilmiş halini temsil eder. Elde edilen görüntüler yüksek çözünürlüklü bir monitörden izlenir, özel yazılıma sahip kişisel bilgisayarlarda depolanabilir ki bu sayede lezyonların zamanla değişimi tanımlanabilir ve karşılaştırılabilir (80). Dermoskopi ve videodermoskopi pigmente lezyonların ayırıcı tanısı dışında nonpigmente tümöral lezyonlar, enflamatuar lezyonlar, skabiyez gibi parazitozlar, saç ve tırnak anomalileri gibi pek çok dermatolojik hastalıkta ayırıcı tanı yapılması, prognoz tahmini ve tedavi takibinde değişken sonuçlarla kullanılmaktadır(81).

Epidermis, dermo-epidermal bileşke ve yüzeyel dermisin değerlendirilmesine, in-vivo ve non-invaziv olarak sağlayan dermoskopi, adeta klinik dermatoloji ve histopatoloji arasında bir geçiş niteliğindedir(5). Deri lezyonunun tipi ve klinisyenin deneyimine bağlı değişmekle birlikte, klinik inspeksiyona göre %5- 30 arasında değişen tanısal üstünlüğü mevcuttur(76).

### **2.1.8.3 Dermoskopun Kullanım Alanları**

Primer olarak pigmente deri lezyonlarının ayırıcı tanısında videodermoskopi ve dermoskopiden sıklıkla faydalanılmaktadır. Pigmente deri lezyonları dışında nonpigmente deri tümörleri, mikozis fungoides, psöriazis gibi inflamatuvar hastalıklar, skabiyez ve pediküloz gibi paraziter hastalıklar, primer vasküler lezyonlar, alopesi gibi saçlı deri hastalıkları, diskoid lupus eritematozus, konnektif doku hastalıklarında tırnak yatağı kapillerlerinin değerlendirilmesi ve pek çok hastalıkta tedavi monitorizasyonunda da giderek kullanımı yaygınlaşmaktadır(73,81-85).

### **2.1.8.3 Deri Tümörlerinin Tanısında Videodermoskopi**

Melanom göreceli olarak nadir görülen ancak yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir deri tümörüdür. Melanomun sıklıkla karşılaşılan diğer benign melanositik lezyonlardan ayırt edilmesinde ve takip edilmesinde videodermoskopi ve dermoskopi artık standart bir tanı ve takip aracı olarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda inspeksiyonla tanıya göre %10-27 oranında yüksek sensitivite ile tanısız üstünlüğü olduğu kanıtlanmıştır(86,87).

Her ne kadar dermoskopi ve videodermoskopinin nonpigmente deri tümörlerinde kullanımı geleneksel kullanımı alanı olan pigmente deri tümörlerine göre yeni sayılsa da bugün nonpigmente deri tümörlerinde belirleyici dermoskopik özelliklerin ve diagnostik kriterlerin oluşturulmasına yönelik çalışmalar sıkça ortaya konmaktadır. Dermoskopi pek çok deri tipinde, çıplak gözle görülemeyen vasküler yapıların değerlendirilmesine olanak sağlar. Özellikle hipopigmente ve nonpigmente lezyonlarda tipik pigmente yapıların yokluğunda tanıya anahtar rol oynayabilir. 1990 yılında birinci dermoskopi konsensus raporuna göre BHK tanısında dallanan damar yapılarının varlığı yararlı bir dermoskopik kriter olarak belirlenmiştir(78). Bu tarihten sonra melanositik ve nonmelanositik deri tümörlerinde vasküler morfolojiyi tanımlayan bir grup çalışma

yapılmış, son olarak Martin ve arkadaşları tarafından vasküler morfoloji ve dağılım özelliklerini tanımlayan kapsamlı bir çalışma yayınlanmıştır(13). Dolayısı ile nonpigmente deri tümörlerinin tanısında bu vasküler yapıların özel öneme sahip olduğu anlaşılmıştır(12,14,88).

**Tablo I: Dermoskopi ile Tanınabilen Deri Tümörleri (9,14,88,89)**

| <b>MELANOSİTİK TÜMÖRLER</b>  | <b>NON-MELANOSİTİK TÜMÖRLER</b>   |
|--|---|
| <b>Melanom/Amelanotik /Hipomelanotik</b><br><b>Kazanılmış melanositik nevüs</b><br><b>Konjenital melanositik nevüs</b><br><b>Junctional/intradermal/bileşik nevüs</b><br><b>nevus/compound nevus</b><br><b>Spitz nevus</b> | <b>Bazal hücreli karsinom</b><br><b>Seboreik keratoz</b><br><b>Anjiom</b><br><b>Anjiokeratom</b><br><b>Liken planus benzeri keratoz</b><br><b>Clear-cell akantom</b><br><b>Solar lentigo</b><br><b>Ekrin porokarsinom</b><br><b>Bowen hastalığı</b><br><b>Skvamöz hücreli karsinom</b><br><b>Pigmente ektrin poroma</b><br><b>Pyojenik granulom</b><br><b>Aktinik keratoz</b><br><b>Trikoepitelyoma</b><br><b>Sebase hiperplazi</b><br><b>Dermatofibrom</b> |

### **2.1.9 Reflektans Konfokal Mikroskopisi**

Dermatolojide özellikle melanositik lezyonlarda tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmak için dermoskopi, optik koherans tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, yüksek frekanslı ultrason, floresan konfokal mikroskopisi ve reflektans konfokal mikroskopisi gibi yeni görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Bu tekniklerin çoğu noninvaziv ve etkilenen alanın tekrar tekrar değerlendirilmesini sağlar, aynı

zamanda doku hasarına neden olmadan etkilenen alanda tedavinin etkinliği ve etki süresini monitörize edebilirler. Görüntüleme tekniklerindeki son gelişmeler noninvaziv olarak, yüksek çözünürlüklü, invivo deri görüntülemesi için imkân sunmaktadır. Bu teknikler uygulanırken çözünürlük ve tanı koydurucu gücünden dolayı histolojik inceleme referans olarak kullanılmaktadır(1,90-92).

Günümüzde birçok dermatolojik hastalığın tanısı biyopsi ile elde edilen dokunun histopatolojik değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Histopatolojik inceleme selüler ve subselüler doku detaylarını yüksek çözünürlükte değerlendirme olanağı sunan iyi bilinen, altın standart bir tekniktir. Ancak histopatolojik inceleme için biyopsi alma işlemi ağrılı, zaman alıcı, maliyeti olan, skar ve enfeksiyon riskleri olan bir işlemdir. Biyopsi ile alınan dokunun inceleme öncesi işlenip boyanması gerekir ve buna bağlı artefaktlar oluşabilir. Ayrıca yukarıda belirtilen dezavantajlara ilaveten biyopsi ile sadece çıkarılan doku hakkında ve sadece çıkarıldığı zamana ait bilgi edinilmektedir. Bu yeni görüntüleme teknikleri arasında reflektans konfokal mikroskopi rutin histoloji ile kıyaslandığında en yüksek çözünürlüğü sunmaktadır(1,90,91).

### **2.1.9.1 Tarihçe**

İlk kez 1957 yılında Marvin Minsky tarafından Harvard Üniversitesinde çalışırken doktora sonrası eğitim sırasında reflektans konfokal mikroskop keşfedilmiştir. Fakat daha gelişmiş bir ışık kaynağı ve bilgisayar teknolojisine gereksinim duyulması sebebiyle insan ve hayvan dokuları ancak 1980'lerden sonra in vivo görüntülenmeye başlanabilmiştir. Konfokal tarayıcı lazer mikroskop ile in vivo insan dokusu görüntülemesi ilk defa 1995 yılında Rajadhyaska ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir(92).

Konfokal tarama teknolojisi olan bükümlü poligon dizaynı 1997 yılında Lucid A.Ş ( Rochester, New York, USA ) tarafından VivaScope 1000 ile piyasaya

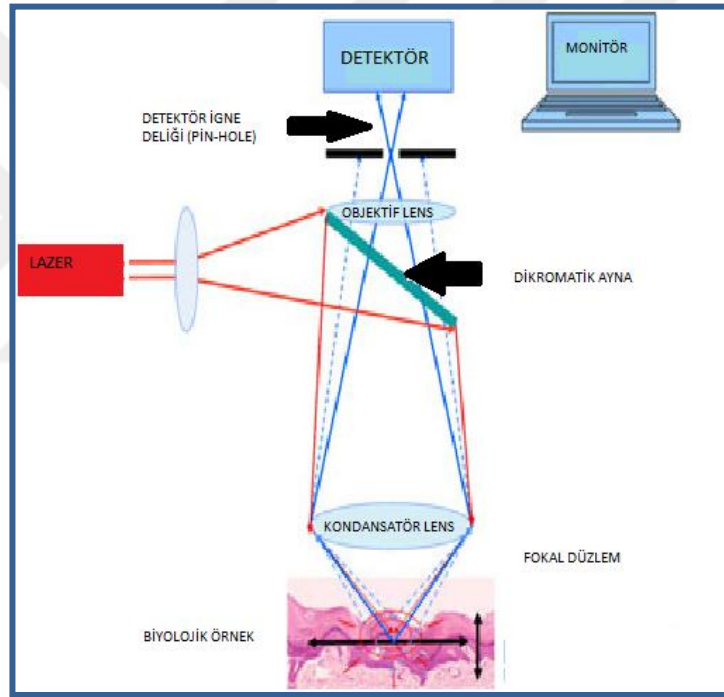
sürülmüştür. Bu teknoloji ile 1,5 milimetre karelik alanda sekansal imaj yakalama ve ardışık görüntüleri mozaikleme sağlanabilmiştir. Elde edilen her görüntü 500 µm büyüklüğünde bir alana aittir. 2000 yılında geliştirilen ikinci versiyonu VivaScope 1500, 4 milimetre kare büyüklüğünde alanı görüntüleme imkânı sağlamıştır. Üçüncü versiyon olan VivaScope 2500 ex-vivo örnekleri 20 milimetre kare boyutunda inceleme olanağı sunmuştur. Bugün sıklıkla kullanılmaya başlanan elle taşınabilir VivaScope 3000 ise 2006 yılında geliştirilen son versiyonu olmuştur(10).

### **2.1.9.2 Reflektans Konfokal Mikroskopinin Özellikleri ve Teknik Prensipleri**

İn vivo RKM canlı derideki hücresel yapıları ve morfolojiyi histolojik çözünürlüğe yakın ancak siyah-beyaz olarak horizontal kesitler şeklinde görüntüleyen bir yöntemdir ve geleneksel histopatolojiye göre önemli üstünlüklere sahiptir. Görüntüleme noninvaziv ve ağrısızdır, doku hasarına neden olmaz, hastaya herhangi bir rahatsızlık vermez. Deri biyopsi sonrası işlemler (fiksasyon, kesit alınması ve montaj) ve boyamaya maruz kalmadığı için dokunun doğal yapısı bozulmamaktadır. Aynı dokunun tekrar tekrar görüntülenmesini sağlayan, rutin histolojiden daha hızlı ve doku hakkında gerçek zamanlı bilgi sunan bir tekniktir. Ayrıca doku büyümesi, yara iyileşmesi, lezyon progresyonu ve tedaviye yanıt gibi dinamik değişiklikler farklı zamanlarda tekrar görüntülenebilir(93,94).

Bir RKM, ışık kaynağı (lazer), soğurulma [pin-hole (iğne deliği)], kondansatör ve objektif lensleri, dikromatik ayna (beamsplitter) ve foton çoğaltıcı dedektör (fotodedektör) bölümlerinden oluşur. Konfokal mikroskopinin temeli dokudaki odaklanan düzlemden yansıyan ışığın selektif olarak toplanmasına dayanır. Işık kaynağı, aydınlatılan nokta (doku örneği) ve pinhole optik olarak konjuge fokal düzlemde (confocal) buldukları için “konfokal” olarak adlandırılır. Bu düzenleme, sadece odaktaki aydınlatılan noktadan gelen ışıklara duyarlıdır, diğer bölgelerden gelen odak dışı ışıklara duyarsızdır. RKM ile lazer ışını önce ışık kaynağı önündeki iğne

deliği çapındaki açıklıktan (pin-hole) sonra lenslerden geçirilerek incelenecek örnek üzerinde bir noktaya (voksel) odaklanarak dşrlr. Odaklanılan canlı dokudaki yapılardan yansıyan ışınlar dikromatik aynadan da yansır ve fotodetektör önündeki pin-hole'den geçer. Işınlr, fotodetektörler tarafından sayılır. Voltaj sinyali olarak saklanır ve dijital ortamda piksel şeklinde kaydedilir. Görüntü düzlemi önüne konan pin-hole, filtre görevi görür ve odak dışından gelen ışığın dedektöre ulaşmasını engeller. Yani sadece dokudaki odaklanılan bölge görüntülenir(90).



**şekil 2: Reflektans konfokal mikroskopu, optik yolun ve fokal düzlemin şematik diyagramı(90)**

İnvivo konfokal görüntüleme ışığın basit aktarımından ziyade ışığın geri yansıması üzerine kuruludur. Çalışılan örnekteki tüm alanın görüntüsünü elde etmek için noktasal ışık kaynağı ile tüm alan taranır. İnce horizontal doku katmanları şeklinde optik kesit alınarak incelenen dokunun invivo görüntülenmesi yapılır. Optik kesitler deri yüzeyine paralel (en face) alınır. Konfokal mikroskopik görüntüler horizontal planda,



kesit kalınlığı çok ince, yüksek lateral çözünürlüklü, derinlemesine vertikal olarak alınarak küme oluşturur. RKM'nin çözünürlüğü, kullanılan ışığın dalga boyu, lenslerin sayısal açıklığı ve pin-hole çapına bağlıdır. RKM ışık kaynağı olarak farklı dalga boylarına sahip lazerler kullanılabilir. Işığın penetrasyon derinliğini etkileyen faktörler ışığın dalga boyu, ışığın gücü, yüzeyel tabakaların yansıtma özelliği ve dermisin ışınları saçma özelliğidir. Uzun dalga boyları azalmış ışık yansımaya bağlı olarak dokuda daha derine penetre olur, ancak dalga boyu arttıkça lateral çözünürlük azalır(93,95)

Optik reflektans görüntüleme doku mikroyapılarının refraktif indeksindeki doğal farklılıklara dayanmaktadır. Refraktiviteyi belirleyen ikinci mekanizma doku komponentlerinin boyutudur, ışığın dalga boyuyla benzer boyutta olan doku komponentleri parlak görünürler. Deride kontrast yapıcı ajan olarak melaninin rolü 1995 yılında Rajadhyaksha ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Kıızıl ötesi dalga boyları (800-1064nm) melanozomlardan güçlü geri yansımaya neden olur. Çünkü melanozomlar çevre epidermise göre yüksek refraktif indekse sahiptir ve aydınlatan dalga boyu ile benzer boyuttadırlar. Yani bazal keratinositler ve melanositler gibi melanin içeren hücreler parlak görünürler. Ayrıca koyu renkli kişilerin derisi ve pigmente lezyonlar görüntülendiğinde daha fazla kontrast elde edilir(10,11,13).

Suyun refraktif indeksi (1.33) epidermisinkine (1.34) yakın olduğundan su immersiyon lensleri kullanılmaktadır ve bu, ışığın doku-hava arayüzünden geçerken sapmasını minimale indirir. Su bazlı jeller immersiyon ortamı olarak kullanılabilir, özellikle skuamlı veya hiperkeratozik lezyonları görüntülerken jel korneositlerin arasında dağılarak kırılma düzensizliklerini azaltır. Jel aynı zamanda yüzeyi düzgün olmayan alanları görüntülemeye faydalıdır(91).

Ticari kullanıma giren ilk standart cihazlarda, VivaScope 1500 (Lucid, Rochester, NY), hareket artefaktını azaltmak için deriye temas eden bir alet kullanımı gerekmektedir. Bu alet metal bir halkadan oluşmaktadır ve görüntüleme süresince bir

mıknatıs yardımıyla mikroskoba bağlanır. Ancak daha sonra bu adhezif metal halkanın burun, diz arkası, kulak arkası gibi zor bölgelerde kullanım güçlüğü yaşanması nedeniyle 700 gram ağırlığında portatif el cihazı geliştirilmiştir (Resim 1). Bu esnek başlık sayesinde metal adhezif halkaya ihtiyaç duymadan, RKM'nin çeşitli bölgelerde kullanım kolaylığı sağlanmıştır. Bu el cihazında rutin olarak kullanılan NA 0,9 olan objektif lens 1000 x 1000 µm horizontal görüş alanı yaklaşık 30x büyütme eşdeğerdir. Rezolüsyon 1000 x 1000 pikseldir. <1.25 mikrometre(µm) lateral çözünürlükte ve 300µm derinliğe kadar 4-5 µm optik kesit kalınlığında görüntü elde edebilmeyi sağlar. Bu derinlik epidermis ve üst dermisi (papiller dermis ve üst retiküler dermis) görüntülemek için yeterlidir. Bu sistemde kullanılan diod lazer dalga boyu 830nm'dir ve doku seviyesinde 14 mW güce sahiptir(90). Derinin daha derin tabakalarını görüntüleme daha yüksek lazer gücü ile mümkündür, ancak ticari aletlerde kullanılan lazer gücü 30mW'dan daha azdır ve doku hasarı veya göz hasarına neden olmaz(92, 94).



**Resim 1: RKM el cihazı (VivaScope 3000)**

**Tablo II: RKM Görüntülerinin Teknik Özelliklerini Tanımlayan Terimler(96)**

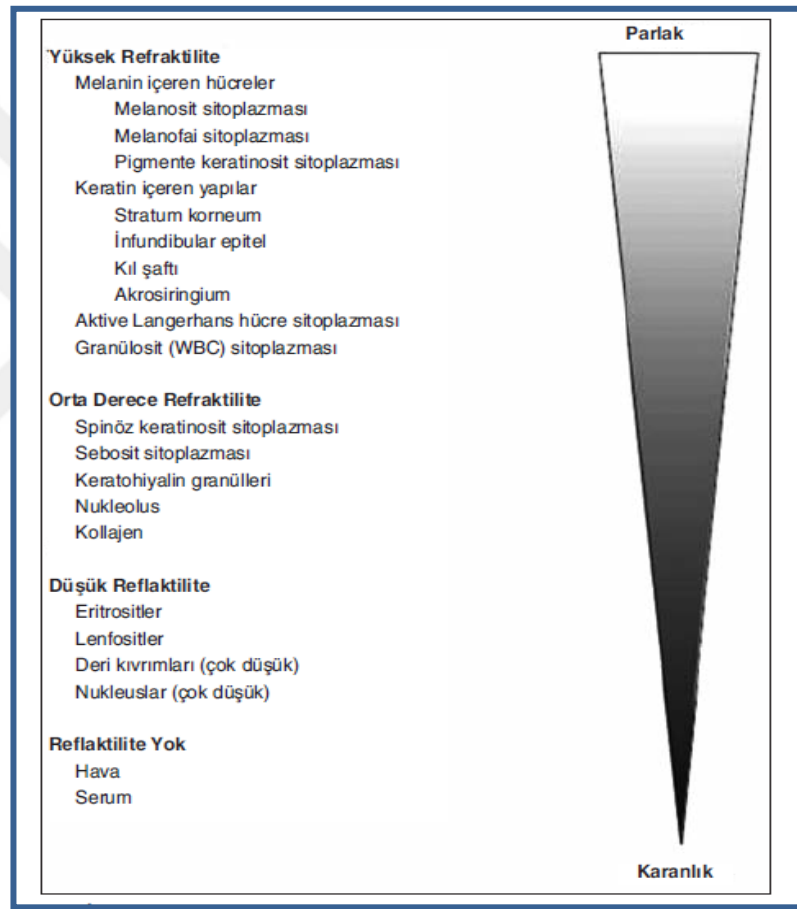
|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>Görüntü Seviyesi</b> | <p>RKM tarafından derinin yatay düzleminin anatomik derinliği (örneğin, epidermisin spinöz tabakası)</p> <p>Görüntü seviyesi, ayrıca korneal tabakadan itibaren derinlik olarak da tanımlanır( µm olarak ölçülür.)</p> <p>Eğer derinin değişik anatomik tabakaları aynı görüntüde yer alırsa optik kesit oblik olarak tanımlanır (stratum korneuma belli bir açı olduğunu gösterir). Oblik kesitler genellikle deriden kabarıklık lezyonunun geniş bir mozaik görüntüsü alınırken ortaya çıkar.</p>   |
| <b>Görüntü Kalitesi</b> | <p>Subjektif olarak görüntünün detayları gösterme derecesi ile belirlenir. Kalite; iyi orta, zayıf olarak derecelendirilebilir.</p> <p><b>İyi Görüntü kalitesi (iyi kontrast ve çözünürlük)--</b> RKM’de yapıların ana hatları iyi sınırlanmıştır ve çevre dokular iyi kontrast oluştururlar.</p> <p><b>Orta Görüntü Kalitesi--</b> Yapıların ana hatları belirsiz olup çevre doku kontrastı iyi olabilir veya yapı ana hatları iyi gösterilip çevre doku kontrastı düşük olabilir.</p> <p><b>Zayıf Görüntü Kalitesi (Zayıf kontrast ve çözünürlük veya kabul edilemeyecek artefaktlar)--</b> Bireysel yapılar görüntüde iyi sınırlanmamışlardır. Görüntü çok koyu, çok açık veya artefakt nedeniyle anlaşılabilir hale gelir (örneğin kıl shaftı, güneş koruyucu veya makyaj partikülleri baloncuklar şeklinde izlenir.)</p> |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Kontrast</b>   | <p>Kontrast aşağıdakilere bağlıdır:</p> <p><b>1.Görüntü seviyesi:</b> Derin görüntüleme ile daha az ışık dokuya ulaşır, çözünürlük azalır ve yapılar daha karanlık ve daha az keskin görünür.</p> <p><b>2.Görüntü çözünürlüğü:</b> Parlaklık düzeyi, inceleme alanında lazer yoğunluğu ayarlanarak değiştirilebilir. Çok parlak görüntüler(satüre veya aşırı ışıklandırılmış) pürüzlü görünür ve kontrast azalır. Çok karanlık görüntüler (az ışıklandırılmış) aynı şekilde az kontrastlı görünür.</p> <p><b>3.Lezyonun yapısı:</b> Melanin çok güçlü yansıtıcı olduğu için pigmente lezyonlar, pigmente olmayanlardan daha fazla kontrast gösterirler. Diğer yansıtıcı yapılar da keratin ve kollajendir.</p> |
| <b>Çözünürlük</b> | <p>Görüntüde yapılar arasında görsel ayrımı sağlayan iki komşu yapı arasındaki minimum mesafedir. Günümüzdeki RKM görüntüleri 1 µm'ye kadar çözünürlük sağlar (örneğin nükleusların görüntülenmesi gibi).</p>  |

### 2.1.9.3 Normal Derinin Reflektans Konfokal Mikroskopik Özellikleri

RKM tekniği rutin histoloji ile karşılaştırıldığında iki önemli farkı vardır. Birincisi; görüntüler rutin histolojide alınan vertikal kesitlerden farklı olarak horizontaldir. İkincisi; radyografilere benzer şekilde elde edilen görüntüler, derideki farklı yapıların reflektansını ayırt etmeyi sağlayan yoğunluk haritasına (parlaklık, gri skala) dönüştürülür(91,95). Şekil 3'te bu gri skala izlenmektedir.

İn vivo RKM tekniği ile normal deri görüntülendiğinde ilk önce düzleşmiş, nükleusu olmayan keratinositlerden oluşan 0-15 µm kalınlığında stratum korneum izlenir. SK çok parlak, büyük (10-30 µ), nükleus içermeyen poligonal hücreler ve bunları çevreleyen koyu sınırların bulunduğu adacıklardan oluşur. Bu koyu sınırlar deri kıvrımlarıdır, hücrelerle karşılaştırıldığında oldukça koyu renkli görülür(91,97).



**Şekil 3: Refraktil yapıların azalan parlaklık sırasına göre sıralanması(92)**

Yüzeyden 15-20 µm aşağı inildiğinde, 2-4 sıra nükleuslu hücrelerden oluşan stratum granulozum (SG) izlenir. SG hücreleri 25-35 µm boyutlu, birbirleri ile birleşen, merkezdeki koyu oval-yuvarlak alanı çevreleyen parlak beyaz noktalardan oluşan sitoplazma halkası içeren hücrelerdir(90,98).

Stratum spinozum (SS), yüzeyden yaklaşık 20-100 µm aşağıda, SG hücrelerinden daha küçük (15-25 µ) hücrelerden oluşan sıkı balpeteği manzarası gösterir(98). Stratum bazalis (SB), stratum korneumdan 50-100 µm derinlikte diğer epidermis tabakalarına göre daha parlak ve boyutları 7-12 µ arasında değişen hücrelerden oluşur. Biraz derininde koyu yuvarlak oval şekilli, melanosit ya da melaninden zengin keratinositler olarak değerlendirilen refraktil hücrelerle çevrili dermal papillalar izlenir(90). Bu koyu papillaların ortasında kan damarlarına ait luplar izlenir. Damarlar içerisinde kendilerine özgü boyut ve şekilleri ile kan hücreleri seçilebilir. Bu vasküler yapılar kollajen lifler ve çeşitli hücre popülasyonları ile sarıdır(93). Bu özellikler tablo III'de daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Normal deride ekrin kanallar parlak merkezi oyuk şeklinde ve epidermis-dermis içine doğru spiral oluşturan yapılar şeklinde gözlenir. Pilosebace üniteyle bağlantılı kıl shaftı santralinde hücreli patern olmayan, çevresinde bazı eliptik elonge hücrelerin görülebildiği refraktil silindirik ya da tübüler uzun yapılar şeklinde izlenir. Kıl folikülü ostiumundan çıkış yerinde veya lezyon üzerinden uzanım gösterirken izlenebilir(99).

Apokrin duktus genellikle RKM ile görülemez ve sıklıkla sebace duktusun üzerinde foliküler infundibulumu doğru sokulur. Klasik görüntüsü, folikül yapısına benzer ancak kıl shaftı içermez. Sadece aksilla, inguinal bölge gibi özel bölgelerde görülür(99).

Sebace glandlar, epidermin nispeten ince olduğu yüzde, en fazla yoğunlukta bulunmaktadır. Lipid damlacıklar, sebace asiner hücrelerin içinde yüksek refraktil görünür ve glanda parlak morula benzeri bir yapı kazandırır. Her bir sebosit merkezi, yuvarlak koyu alan(nükleus) ve iyi sınırlı parlak benekli sitoplazma şeklinde görülür.

Normal derinin görünümü incelenen anatomik bölge ve deri tipine göre farklılık gösterir. Örneğin, güneş maruziyeti olan veya koyu pigment bölgelerdeki deri bazal

tabakada daha çok pigment olması nedeniyle genellikle daha parlak görülür. Ayrıca kronik güneş maruziyeti olan deri, fissürlü ve kırışık stratum korneum, gelişigüzel yerleşmiş, düzensiz şekilli daha çok sayıda dermal papillalara sahiptir. Güneş maruziyeti olmayan alanlarda keratinosit yoğunluğu güneş maruziyeti olan alanlara göre daha fazladır. Palmoplantar bölgede de oldukça kalın bir stratum korneum ve çok sayıda ekrin kanallar gözlenir(98).

**Tablo III: Normal Deriyi Tanımlamada Kullanılan RKM Terimleri(96)**

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Kan Damarları</b> | <p>Görüntüleme anında görülebilirler. Dermisteki daha karanlık yapılar olarak görülürler(örneğin çevredeki stromada daha koyu) ve içindeki parlak, yuvarlak hücrelerin (lökositler) hareketleri izlenebilir.</p> <p><b>Kan damarlarının anahatları:</b></p> <p><b>-Kanaliküler (Uzamış):</b> Bu damarın deri yüzeyine paralel uzandığı görülür. Kanaliküler damarlar düz veya kıvrımlı olarak tariflenebilir.</p> <p><b>-Yuvarlak:</b> Damarın görüntülenme düzlemine dik uzandığına işaret eder (örn. dermal papilladaki kapiller sarmalın inen ve çıkan kolları)</p> <p>Gözlemci, lezyon bölgesindeki damarların yoğunluğu (örn. görüntüdeki damar sayısı) ve çapları eğer hastanın aynı anatomik bölgesindeki normal deriden farklı ise bunlar üzerine yorum yapabilir.</p> |
| <b>Kollajen</b>      | Dermis boyunca dağınık yerleşmiş, görünür nükleus, hareket   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | <p>ve hücreli bileşeni olmayan, parlak, uzamış fibriler yapılar/demetler. Kollajen, papiller dermiste sarmal veya yüzük, retiküler dermiste ise paralel demetler şeklinde dağılmıştır. Kollajen lifler 1-5 µm çapa, demetler ise 5-25 µm çapa sahiptir.</p> <p>Normal deriden farklı ise (örn. skarda daha kalın kollajen demetleri görülür) gözlemci kollajen demet kalınlığı ve yoğunluğu hakkında yorum yapabilir.</p>  |
| <b>Dermoepidermal Bileşke</b> | <p>Vücut bölgesine bağlı olarak korneal tabaka altında ilk 55-65 µm'de görülür. Dermoepidermal bileşke (DEB), dermal papilla açıklıklarına denk gelen yerlerde epidermisteki karanlık delikler şeklinde görülür. Görüntüleme anında dermal papillalardaki kan akımını görmek de DEB'nin tanınmasını kolaylaştırır. DEB'nin yassı (düz) olduğu alanlarda RKM'de DEB daha az anlaşılır (örn. güneş hasarlı deri).</p>  |
| <b>Epidermis Tabakaları</b>   | <p><b>Stratum Korneum(Deri yüzeyi):</b> Hava-stratum korneum yüzeyinden geri yansıyan ışığa bağlı olarak diğer epidermal katmanlarla karşılaştırıldığında en parlak ve intakt derinin en üst tabakasıdır. Keratinositler, koyu hatlara sahip, 10-30 µm boyutunda, parlak, poligonal yapılar olarak görülürler.</p> <p><b>Stratum Granulozum:</b> Deri yüzeyinden 15-20 µm aşağıdadır. Koyu oval nükleusu ve granüler sitoplazması olan, parlak 25-35 µm'lik keratinositler görülür. Sitoplazmalarında da 0,5-1 µm taneli yapılar görülür.</p> <p><b>Stratum Spinozum:</b> Stratum korneumun 20-100µm altında yer alır ve parlak sitoplazmalı, koyu oval-yuvarlak nükleuslu 15-25</p> |



|  |  |
|--|--|
|  | <p><math>\mu\text{m}</math>'lik hücreler bulunur.</p> <p><b>Bazal Tabaka:</b> Stratum korneumun 50-100 <math>\mu\text{m}</math> altında yer alır. Kırıcı hücre toplulukları şeklinde (suprapapiller tabakada horizontal optik kesitlere denk gelir) veya koyu dermis çevresinde sirküler şekilde (dermal papilla boyunca olan optik kesitlere denk gelir) dizilen tek tabaka hücrelerden oluşur. Yerleştiği derinlik, anatomik bölgeye göre değişen epidermis kalınlığına bağlıdır.</p>  |
| <b>Kıl</b>                             | <p><b>Kıl Folikülü:</b> Hücresel diferansiyasyona bağlı olarak değişik boyuttaki hücrelerin düzenli bir şekilde sıralandığı bir yapıdır. Hücreler, küçük (ovoid veya poligonal) bazal diferansiye olan hücrelerden santral büyük (yassı) hücelere kadar değişir. Foliküller genellikle bir kıl shaftı ve santral bir lümen ile ilişkilidir.</p> <p><b>Kıl Shaftı:</b> Santralde selüler yapı gözlenmeyen ancak periferde birkaç selüler paternin görülebildiği yüksek kırıcılığa sahip, silindirik veya tübüler uzun yapılardır. Genellikle kıl folikül açıklığı (lümen) ile uyumlu olarak çok boyutlu (multidimensional) görülen, sirküler, kırıcılığı olmayan bir alandan çıkar.</p> |
| <b>Bal Peteği Paterni</b>              | <p>Epidermisin spinöz ve granüler tabakalarında normal olarak görülen, iyi sınırlanmış hücresel anahatların balpeteğine benzer, ızgara şeklinde görünümü için kullanılan bir terimdir. Suprabazal epidermisin derin tabakalarına inildikçe çapı küçülen, poligonal hücrelerden oluşur.</p>   |
| <b>Deri Katlantısı (Dermatoglifik)</b> | <p>Keratinosit adacıklarını ayıran nonrefraktil (koyu) lineer oluklardır.</p>  |

#### **2.1.9.4. Nonpigmente Tümöral Lezyonlarda RKM'nin Kullanımı**

RKM epidermis ve papiller dermiste hücresele düzeyde rezolüsyon sağlayarak horizontal görüntü elde etme olanağı verir. RKM özellikleri histopatolojik özellikler ile uyumlu olduğundan benign lezyonları deri kanserlerinden ayırma konusunda klinisyenlere oldukça yardımcıdır(93,100-103). Tümöral lezyonun karakterine göre RKM görüntülerde farklı seviyelerde karakteristik özellikler izlenebilir. Örneğin SHK ve AK da patolojik değişimler yüzeyle epidermiste iken, melanomda DEB'de, BHK da ise papiller dermistedir.

RKM'nin melanom dışı deri kanserlerinde kullanılabilirliği çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. İlk olarak Gonzales ve Tannous tarafından BHK tanısı için 5 RKM özelliği ileri sürülmüştür. Bunlar elonge monomorfik bazaloid nükleuslar, bu nükleusların aynı eksenle dizilerek polarize olmaları ya da diğer adı ile streaming, belirgin inflamatuvar infiltrat, artmış dolaşım ve üstteki epidermisteki aktinik hasarı yansıtan polimorfizmdir(104). Nori ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu kriterler kullanılarak BHK tanısında RKM sensitivite ve spesifitesi sırası ile %100 ve % 95,7 bulunmuştur(105). Hem spesifite hem sensitivitesi en yüksek kriter nükleus polarizasyonu olarak belirlenmiştir. Farklı histopatolojik alt tipler RKM'de farklı özellikler gösterebilmektedir ancak streaming fenomeni tüm alt tiplerde tanı koymaya yardımcıdır(106). Pigmente alt tipte tümör adaları içerisinde melanositlerin karşılığı olan hiperrefraktil dendritik hücreler seçilebilirken, melanofajların karşılığı olan tombul parlak hücreler de tümöral stroma içerisinde izlenebilir(107). Nonpigmente BHK da tipik peritümöral kleftle sahip parlak tümöral adalar izlenirse de yoğun stromal kollajenin eşlik ettiği koyu tümör silüetleri açıkça seçilebilir(104-106).

AK epidermis içerisinde sınırlı atipik keratinosit proliferasyonudur. Atipinin derecesine bağlı olarak 3 farklı tipi tanımlanmıştır(108). RKM de kendine has özellikler gösterir. Detaş keratinositlerin olduğu stratum korneumun süperfisyel ayrışması

izlenebilir ve bu hücrelerin parakeratozu yansıtır şekilde normal keratinositlerden farklı olarak nükleusları olduğu izlenir. Stratum granulozum ve spinozum seviyesinde keratinosit atipisi şekil ve büyüklük varyasyonu gösteren tek hücreler şeklinde izlenir ki bu karakteristik görüntüye atipik balpeteği paterni denir. Aynı zamanda süperfisyel dermisde küçük yuvarlak ya da hafifçe elonge kan damarları izlenebilir(109).

Ulrich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AK tanısında RKM sensitivitesi %97,7 olarak belirlenmiştir(110). Yine Ulrich ve arkadaşları tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada da bu sonuçlar desteklenmiştir(10). RKM ile aktinik keratozun normal deriden ayrılabilirliğini araştıran bir çalışmada RKM pozitif prediktif değeri %88,9, sensitivitesi %93,3 bulunmuştur(111). Daha yakın tarihte yapılan bir çalışma ile 11 hastanın AK lezyonları imikimod ile tedavi edilirken RKM ile takip edilmiş klinikte AK lezyonu olmayan ancak RKM de SS'de pleomorfizm ve mimari bozulma gösteren bölgeler subklinik AK olarak değerlendirilmiş ve bu lezyonlu alanlardaki imikimod tedavisine verilen farmakodinamik yanıt gösterilebilmiştir(4).

Bowen hastalığının RKM bulguları da AK'a benzer şekilde süperfisyel ayrışma, atipik balpeteği paterni ve solar elastozdur. Ancak Bowen hastalığında atipi ve pleomorfizm daha belirgindir ve tüm epidermisi etkilemiştir. Buna ek olarak geniş çaplı parlak nükleuslu diskeratotik hücreler Bowen lezyonunda izlenebilir. Bowen hastalığında damarlar karakteristik yuvarlak ya da S şekilli olarak papiller dermiste izlenebilir(112).

İnvaziv SHK lezyonlarında hiperkeratoz RKM değerlendirmeyi tecrübeli ellerde bile zorlaştırmaktadır. AK lezyonunda kolaylıkla hiperkeratozik tabaka ayrıştırılabilirken SHK da bu ağırlı ve kanamalıdır. Ancak küçük evölüsyon aşamasındaki lezyonlar rahatlıkla RKM ile değerlendirilebilir. Stratum korneumda hiperkeratoz ve impetijinizasyonla ilişkili nötrofil infiltrasyonu rahatlıkla seçilebilir. Granüler ve spinöz tabaka atipik balpeteği paternini oluşturan atipik keratinositler

değişken oranda izlenirken bazı vakalarda diskeratoz işareti olan targetoid keratinositler seçilir. AK'dan daha belirgin ve mozaik görüntülerde lezyonun tamamını etkileyen bir atipi izlenir. Ancak RKM horizontal görüntüleme imkanı sağladığından AK ve in situ SHK'un invaziv SHK'dan ayrılabilmesi güçtür(110). Keratin incilerine ait olan geniş parlak yapılar tümör adaları içinde, elonge kan damarları adaların çevresinde izlenir(109).

Nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısında kutanöz melanomların %2-8 ini oluşturan amelanotik melanom önemli bir yer tutar. Kalınlığı pigmente melanomla aynı olan bir amelanotik melanomun tümör biyolojik davranışı açısından farkı olmasa da bu lezyonlar gecikmiş tanı nedeni ile daha ileri evrede tanınabilmektedir(113). BHK, AK, Bowen hastalığı, Paget hastalığı ve pek çok benign inflamatuvar plak lezyonla karışabilen amelanotik melanom tanısında pigmente lezyonlar için geliştirilmiş olan dermoskopik algoritmalar genellikle yetersizdir(114,115). Dahası dermoskopi ile izlenen atipik damarlar tanıya yardımcı olsa da ne yazık ki spesifik değildirler(116). Amelanotik melanomun RKM incelemesinde ise bu artmış damar sayısı ve tortuözite ile karakterize atipik vaskülarizasyona ek olarak normal yapının bütünüyle bozulduğu, DEB'de atipik parlak hücrelerin varlığı, kenarsız papilla yapısının izlendiği az sayıda çalışma ile gösterilebilmiştir(101,117).

Klinik ve dermoskopik olarak genellikle kolaylıkla tanınabilen seboreik keratoz lezyonlarının tanısında bazen BHK, AK/SHK ve amelanotik melanomdan ayırt edebilmek amacı ile biyopsiye başvurulur. Eğer lezyon inflame ise ve yakın tarihte değişiklik öyküsü varsa histopatolojik inceleme daha sıklıkla gerekli olur. En karakteristik RKM özelliği epidermin serebriform yapısı, keratin dolu kistik inklüzyonlar ve papiller dermiste melanofajlara karşılık gelen tombul, parlak, yuvarlak ya da poligonal hücrelerdir. Bu özelliklerin histopatolojik özellikler ile korelasyonu oldukça iyidir(118,119).

Nonpigmente deri tümörleri kavramı içerisinde RKM ile henüz tanı kriterlerinin belirlenmediği çok sayıda gözlemsel veya olgu serileri şeklinde özel tümör alt tiplerine ilişkin çalışmalar mevcuttur(9,120-125). Nonpigmente lezyonların RKM karakteristikleri ve RKM'nin bu lezyonlardaki diagnostik yeterliliği yapılan bu çalışmalar ile halen oluşturulmaya ve öğrenilmeye devam edilmektedir. RKM zaman ve teknik bilgi gerektiren bir diagnostik araç olduğundan klinikte şüphe uyandıran lezyonların muayenesinde tercih edilmektedir. Muayene ile eş zamanlı, in vivo yapılabilen olması ve tekrarlanabilir olması nedeni ile son yıllarda sadece tanısal amaçla değil lazer tedavisi, fotodinamik tedavi, kriyoterapi ya da çeşitli topikal tedavilerin etkinlik değerlendirmesi amacı ile kullanımını öne süren çalışmalar mevcuttur(126-131).

## **2.2 DERMOSKOPI İLE VASKÜLARİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Histopatolojik inceleme lezyonların vertikal kesitlerinin incelenmesine olanak verdiğinden vasküler yapıların tam anlamı ile değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Buna karşın dermoskopi ile horizontal görüntü elde edilmektedir ve vasküler yapılara ilişkin kapsamlı bir yapı ve dağılım özelliği analizine olanak tanımaktadır. Bu sayede dermoskopik değerlendirmenin geleneksel 2 basamaklı diagnostik yaklaşımına (melanositik / nonmelanositik, benign/malign ) ek olarak önemli bilgiler elde edilmesini sağlamaktadır.

### **2.2.1 Teknik Faktörler**

Dermoskopi ile vasküler yapılar değerlendirilirken dikkate alınması gereken birkaç önemli nokta vardır. Bunlar ;

- 1.Method ( kontakt dermoskopi / polarize ışık dermoskopisi )
2. Dermoskopun rezolüsyonu
3. İmmersiyon sıvısının seçimidir(79).

Kontakt dermoskopide uygun immersiyon sıvısının seçimi ve optik sistemin uygun kullanılması kan damarlarının net görüntülenmesinde anahtar rol oynar. Vasküler yapılar ne kadar yüzeye yakın ise teknik esnasında uygulanan basınç ile damarların kollaps olması da o kadar muhtemeldir. Bu nedenle kontakt dermoskopi kullanılacak ise lezyon üzerine minimal basınç uygulayacak şekilde kullanılmalıdır. Dermoskopi ile muayenede su, alkol, immersiyon yağı ve ultrason jeli immersiyon sıvısı olarak kullanılabilir. Ancak kontakt dermoskopide basıncı daha çok absorbe edecek olan viskozitesi yüksek olan ultrason jelinin kullanımı idealdir. Polarize ışık dermoskopisinde immersiyon sıvısı kullanımına hiperkeratozik ve krutlu lezyonlar dışında gerek yoktur(132).

Diğer önemli bir nokta da dermoskobun büyütme gücüdür. Vasküler yapıların değerlendirilmesi için en az 30x büyütme sağlayan dermoskopların kullanılması, küçük kapillerlerin de görülerek vasküler değerlendirmenin optimal olmasını sağlar. El dermoskopları 10x-20x büyütme sağladığından tam anlamı ile vasküler değerlendirmeye uygun değildir. Videodermoskopide ise video kameranın rezolüsyonu vasküler yapıların değerlendirilmesinde sınırlayıcı olabilir. Çeşitli kameraların videodermoskopi sistemine bağlanarak yüksek kalite ile görüntü elde edilmesini sağlayan dermoskopik sistemler mevcuttur(13).

### **2.2.2.Genel Faktörler**

Vasküler yapılar nonpigmente ya da hipopigmente veya pigmente lezyonların daha açık renkli yerlerinde daha iyi görüntülenirler. Nonpigmente kutanöz tümörlerdeki

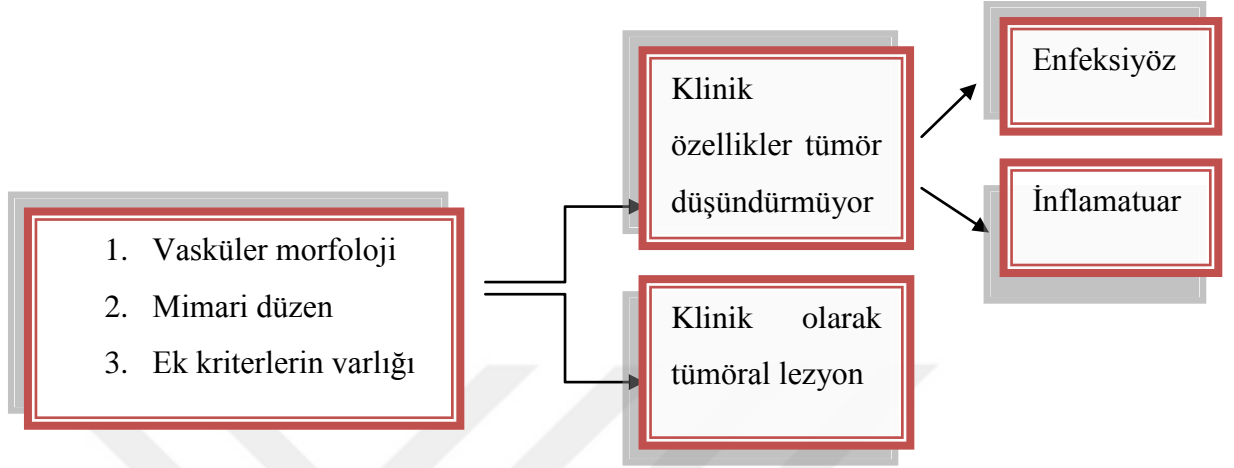
en önemli kromofor vasküler lümen içerisindeki eritrositin sahip olduğu hemoglobindir(14).

Dermoskopik horizontal görüntüde deri yüzeyine paralel seyreden damarlar çizgiler şeklinde izlenirken, perpendiküler damarlar nokta ve luplar şeklinde izlenir(13). Epidermisin hemen altında yerleşen damarlar parlak kırmızı ve keskin izlenirken, daha derin dermis yerleşimli damarlar ışığın konnektif doku içinde dağılması nedeni ile pembemsi ve bulanıktır(79).

Hastaya ait yaş, lezyon lokalizasyonu ve deri fototipi gibi faktörler de vaskülarizasyon açısından belirleyicidir(133). Örneğin yaşlı kişilerde elastozun izlendiği bölgelerde kan damarları daha rahat görülebilir ve bu normal damarlar tümöral lezyona ait zannedilebilir. Ya da açık tenli kişilerde vaskülarizasyon daha kolaylıkla izlenebilir, bazen bu kişilerin lezyonlarında bilgi verici tek yapı kan damarları olabilir(134). Kalça ve meme gibi belirli bölgelerde dermoskopik görüntülerde dermal papiller damarlar ve üst dermal pleksus damarları oldukça belirgindir ve kolaylıkla tümör vaskülarizasyonu olarak değerlendirilebilir(79).

### **2.2.3 Dermoskopi ile Vaskülarizasyon Değerlendirme Basamakları**

Dermoskopi ile kan damarları değerlendirilirken 3 önemli özelliğin mutlaka analiz edilmesi gerekir. Hipopigmente bir lezyonun dermoskopi ile değerlendirme basamakları vasküler morfoloji, mimari düzen ve ek kriterlerin varlığına dayanır.











**Şekil 4: Dermoskopi ile vasküler yapıları değerlendirme basamakları**




**Tablo IV: Dermoskopi ile Gözlenen Vasküler Morfolojilerin Tanımları, Diagramları ve Klinik örnekleri(12,13,135)**

| Vasküler yapı                          | Tanım  | Diagram | Anlamı                        |
|--|--|---------|-------------------------------|
| <b>Dallanan (arborizing) damarlar</b>  | Büyük çaplı ana damarların, ince terminal kapillerlere dallanmasıdır(12,135).                  |         | BHK<br>Adneksal neoplazm      |
| <b>Virgül (comma) şekilli damarlar</b> | Hafif kavisli, hemen hemen hiç dallanmayan, bir ucu diğerinden daha kalın damarlardır(13,135). |         | Bileşik nevus<br>Dermal nevus |










|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <p><b>Taç (crown) benzeri damarlar</b></p>       | <p>Lezyon sınırına lokalize, düzenli, bükülmüş, genellikle dallanma göstermeyen, lezyon ortasından geçmeyen damar gruplarıdır(13,135).</p>  |    | <p>Sebase hiperplazi<br/>Molluskum</p>   |
| <p><b>Noktalı (dotted) damarlar</b></p>          | <p>Toplu iğne başı büyüklüğünde küçük çaplı kırmızımsı damarlardır (13).</p>  |   | <p>Spitz nevus<br/>Melanom<br/>İnflamatuvar lezyonlar</p>                                      |
| <p><b>Firkete benzeri (hairpin) damarlar</b></p> | <p>Vasküler luplar şeklinde kendi üzerinde bükülen ve kıvrılan, deri yüzeyine oblik yerleşim gösteren damarlar, keratinize tümörlerde, etraflarını bazen beyaz bir halo çevirir (13,135).</p> |  | <p>Düzenli ise seboreik keratoz<br/>Düzensiz ise melanom<br/>Keratoakantom<br/>Spitz nevus</p> |

|   |   |  |                                   |
|---|---|--|-----------------------------------|
| <b>Glomerüler damarlar</b>              | Noktalı damarların bir varyasyonudur; böbrek glomerüllerine benzer tarzda kıvrılma gösteren tortuöz kapillerlerdir(13,136).           |    | Bowen Hastalığı<br>Staz dermatiti |
| <b>Lineer- düzensiz damarlar</b>        | Lineer, düzensiz ve değişik şekil, büyüklük ve gösteren damarlardır(13,76).   |    | Melanom                           |
| <b>Tirbuşon damarlar</b>                | Horizontal düzlemde uzanan spiral şekilli düzensiz lineer damarlardır(13,76).   |  | Melanom<br>Melanom metastazı      |
| <b>Sütlü-kırmızı globüller/ alanlar</b> | Bulanık sütlü kırmızı renkli globüller ya da oval/poligonal şekilli alanlar, sıklıkla lezyonun kabarık kısmına karşılık gelir(13,73). |  | Melanom<br>Pyojenik granulom      |
| <b>Polimorf/ atipik damarlar</b>        | Aynı lezyon içerisinde birden fazla vasküler morfoloji izlenmesidir (76).   |  | Melanom<br>Karsinomlar            |

|                         |  |  |                             |
|-------------------------|--|--|-----------------------------|
| <b>Çilek paterni</b>    | Yapısız eritemli zemin üzerinde heterojen beyazımsı alanların oluşturduğu bir çeşit psödoag yapısıdır(13).   |    | Melanom<br>Superfisysel BHK |
| <b>Kırmızı lakünler</b> | Çok sayıda iyi sınırlı, kümeleşebilen değişken boyutlu oval yuvarlak şekilli, içerisinde başka bir damar yapısı seçilmeyen alanlardır (13).                  |    | Hemanjiom                   |
| <b>Koyu lakünler</b>    | Parsiyel ya da total olarak tromboze olmuş lakünlerin oluşturduğu oval / yuvarlak şekilli alanlar, genellikle kırmızı lakünler ile birlikte görülür(13,137). |  | Hemanjiom<br>Anjiokeratom   |

**Tablo V: Dermoskopi ile İzlenebilen Vasküler Dağılım Tanımları, Diagramları ve Klinik Örnekler(13)**

| Vasküler Dağılım   | Tanım  | Diagram  | Anlamı             |
|--------------------|--|--|--------------------|
| <b>Düzenli</b>     | Hemen tüm lezyona homojen dağılım göstermiş damar yapısıdır.                                   |    | Spitz Nevüs        |
| <b>İnci dizisi</b> | Noktasal damarların inci dizisine benzer şekilde lineer bir paternde dizildiği mimari yapıdır. |   | Clear cell akantom |
| <b>Kümelenmiş</b>  | Damarların lezyonun bir bölgesinde grube olma eğiliminde izlenmesidir.                         |  | Bowen hastalığı    |
| <b>Işınsal</b>     | Damarların lezyonun yalnızca periferinde izlenmesi, merkezden geçmemeleridir.                  |  | Sebase hiperplazi  |
| <b>Dallanan</b>    | Daha küçük damarlara ayrılan dallanan damar yapısının izlendiği mimaridir.                     |  | BHK                |

|                    |   |  |         |
|--------------------|---|--|---------|
| <b>Düzensiz</b>    | Spesifik bir paternin olmadığı vasküler polimorfizmin izlendiği paterndir.                          |  | Melanom |
| <b>İp merdiven</b> | Kısa, hafif dilate lupların skatrisyel lezyonun kenarından başlayarak tamamı ile geçtiği paterndir. |  | Skar    |

## 2.3. VİDEODERMOSKOPI İLE NONPİGMENTE TÜMÖRAL LEZYONLARDA SAPTANAN VASKÜLER PATERNLER VE ÖNEMİ

### 2.3.1 Benign Nonmelanositik Lezyonlarda Vasküler Paternler

**Sebase Hiperplazide Taç Damarlar:** Tipik olarak sebase hiperplazide görülen radyal dizilimli elonge bulanık telenjektaziler şeklinde izlenir. Karakteristik olarak lezyonun santralinde izlenmez. Santralde sebase kanal poruna uyan kanal açıklığı krater şeklinde izlenebilir(138-140). Taç şeklindeki damarların polilobüler merkezi sardığı bu görüntü sebase hiperplazi için tanı koydurucudur.

**Seboreik Keratozda Firkete ( Hairpin ) Damarlar:** Hairpin damarlar pek çok SHK da dâhil keratinize tümörde izlenirse de SK için pozitif prediktif değeri %70 iken, SHK için %13,3 tür(12). SK lezyonlarında düzenli dağılım gösterdiği ve monomorfik olduğu izlenir. İnflame ya da irrite SK'da katlanmış, elonge, çift katlı ya da polimorfik görünümde olabilir. Firkete damarlar genellikle lezyonun nodüler ya da tümsek alanında daha iyi izlenirler. Bu damarlar keratinizasyonun bir göstergesi olarak beyazımsı halo ile çevrilidirler(141). Ek olarak milia benzeri kistler, komedon benzeri açıklıklar, keskin

sınır yapısı izlenmesi ile tanı koyulabilir(142). Baş boyun bölgesi yerleşimli SK lezyonlarında firkete damarların diğer bölge yerleşimli SK lezyonlarından daha sık olduğu belirtilmektedir(14).

**Clear Cell Akantomda Noktasal Damarlar:** Noktasal damar yapısı genellikle melanositik deri tümörleri için oldukça prediktif sayılsa da clear cell akantom bu kuralın dışındadır. Bu lezyonlarda damarların dağılım karakteristiği tanı için ipucudur(73). Melanositik tümörlerdeki regüler dağılım aksine burada bu noktasal damarlar zincir biçiminde veya retiküler dağılım gösterir(143,144). Bu vasküler patern tipik olarak keratinizasyon bulgusu olan beyazımsı halo ile veya beyazımsı zeminle birlikte izlenir. Bu damar yapısı clear cell akantom için oldukça spesifiktir. Kalın varyantlarında daha glomerüler görünümlü ancak yine inci dizisi şeklinde dizilim gösteren vaskülarizasyon izlenir(14).

**Pyojenik Granulomda Damarlar:** Nonpigmente deri tümörlerinden özellikle amelanotik/ hipomelanotik melanom ayırıcı tanısında pyojenik granulom sıklıkla yer tutar. Her iki tümöral lezyon da çok benzer klinik ve dermoskopik özellikler gösterebilir(14). Zaballos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 lezyonda kırmızımsı homojen alanlar (%92), beyaz yakacık skuam (%85), beyaz tren rayı çizgilenmeler (%31), ve ülserasyon (%46) en sık izlenen özelliklerdir. Bu özelliklerin bir arada bulunduğu patern pyojenik granulom için %100 spesifiktir. Kırmızımsı beyazımsı homojen alanların histopatolojide vasküler proliferasyona, yakacık skuam ise epidermis yerleşimli bu proliferasyonu çevreleyen skuama karşılık geldiği belirtilmiştir(145). Oldukça çeşitlilik gösteren (firkete, noktasal, lineer irregüler, polimorfik damarlar) vasküler yapılar ve hemorajik krutlar eşlik edebilen özellikler olarak bildirilmiştir (146). 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada 122 pyojenik granulom lezyonunun %45 inde vasküler özellikler izlenmiş, tanı koymada en yüksek spesifite (%100) ve sensitivite (%22,1) gösteren özellik kombinasyonunun kırmızı homojen alanlar, yakacık skuam, beyaz tren rayı çizgiler birlikteliği olmuştur. Yine bu çalışmada dermoskopik

incelemede pyojenik granulom vaskülarizasyonunu değerlendirmede minimal basınç uygulanması gerekliliği ileri sürülmüştür(147). Ancak tüm çalışmalarda özellikle vaskülarizasyon mevcutsa amelanotik melanomun dermoskopi ile dışlanamayacağı vurgulanmıştır.

**Dermatofibrom:** Vasküler yapılar dermatofibromda % 49,5 oranında izlenmektedir. Noktasal damarlar (%30,6), virgül damarlar ve firkete damarlar bunlardan en sık izlenenleridir. Tipik santral beyaz alan ve çevresindeki ince pigment ağı görünümü ile tanı kolaylıkla konabilmektedir(148).

### 2.3.2. Malign Nonmelanositik Lezyonlarda Vasküler Paternler

**Fasyal Aktinik Keratozda Çilek Paterni:** Fasyal AK'larda 4 esansiyel dermoskopik özellik tespit edilmiştir. Bunlar; kıl foliküllerini çevreleyen pembe kırmızı psödoag yapısı (%95), beyazımsı sarı yüzeysel skuam (%85), kıl foliküllerini çevreleyen ince, dalgalı lineer damarlar (%81), sarımsı keratotik krutla dolu (%66) ve/veya beyazımsı halo ile çevrili kıl folikülü açıklıklarıdır (%100). Vakaların %95 inde bu özellikler kombine halde izlenir ve bu görünüme 'çilek paterni' adı verilir. Bu lezyonlarda izlenen özel perifoliküler dalgalı lineer yapıdaki damarların fasyal nonpigmente AK'u diğer nonpigmente tümöral lezyonlardan ayırt etmeye oldukça yardımcı olduğu vurgulanmıştır(149). Başka bir çalışmada bu yerleşimdeki nonpigmente aktinik keratozda çilek paterninin %90 üzerinde sıklıkla izlendiği bildirilmiştir(150). Yakın tarihte dermoskopinin aktinik keratozun noninvaziv tanısındaki araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada lineer dalgalı damarların aktinik keratoz tanısında sensitivitesi % 65,8, spesifitesi % 95 bulunmuştur(151).

Pek çok fasyal AK lezyonunda klasik çilek paterni izlense de bazı özel alt tipler farklı paternler gösterebilir. Örneğin bowenoid AK'da bowendeki gibi tipik küme oluşturmeyen düzenli dağılım gösteren glomerüler damarlar izlenir(14).

AK, intraepidermal karsinom (IEK), SHK, keratoakantomdan oluşan 243 lezyonun dermoskopik olarak değerlendirildiği bir çalışmada kırmızı psödoag yapısı AK ile assosiye bulunmuştur. Buna ek olarak atipi arttıkça foliküllerin etrafındaki damarların noktasal (büyük büyütmeye sarmal) hal aldığı, genişlediği, katlantılı ve kümelenmiş karakter kazandığı, in situ SHK aşamasında iken noktasal/sarmal damarların genişlediği, glomerüler damarları oluşturacak biçimde katlantılı olduğu, foliküllerin minyatürize olarak kaybolduğu izlenmiştir. Bu çalışmada AK, IEK ve invaziv SHK lezyonlarının dermoskopik progresyon modeli oluşturulmuştur(152).

Yüz dışı yerleşimli hiperkeratozik aktinik keratoz lezyonlarının dermoskopik özelliklerine ilişkin az sayıda çalışma mevcuttur ancak yayınlanmamış gözlemlere göre hiperkeratoz ve eritem dışında noktasal damarlar izlenmektedir.

**Bowen Hastalığında ve IEK’da Glomerüler Damarlar:** İnsitu SHK varyantları olarak bilinen IEK ve Bowen hastalığı 2 tip vasküler yapı ile karakterizedir: klasik küçük noktasal damarlar ve glomerüler damarlar(136,153,154). Glomerüler damarlar noktasal damarların daha genişlemiş ve tortuözite kazanmış halini temsil eder böbreklerin histolojideki glomerüler aparatına benzerliği nedeni ile bu şekilde isimlendirilmiştir. Noktasal ve glomerüler damarlar aynı lezyon içerisinde bir arada bulunabilirler. Genellikle küçük yoğun kümeler ya da gruplar halinde izlenmektedir(136). Damarlar etrafında izlenen beyaz halo ve yüzey skuamaları assosiye özellikleridir. Glomerüler damarların hiperkeratoz ile bir arada bulunması bowen hastalığı için % 98 prediktifdir(155). Nonpigmente bowen lezyonlarının %100’ünde, pigmente bowen lezyonlarının % 80’inde glomerüler damarların izlendiği bildirilmiştir(136,156). Glomerüler damarlar bowen hastalığı ve IEK dışında staz dermatiti, melanom, amelanotik melanom metastazı ve skalp psoriasisinde de izlendiği bildirilmiştir(156-159).



Bowen hastalığında dermal vasküler yapılanma anjiyogenez ve tümör hücrelerinden kaynaklanan inflamasyonun bir manifestasyonudur. Tümörün eradikasyonu ile anjiyogenez ve inflamasyon bulguları da ortadan kalkar. Fotodinamik terapi ve imikimod tedavisi ile tedavi edilen 29 bowen lezyonunda dermoskopik takibin araştırıldığı bir çalışmada 16 lezyonda karakteristik vasküler yapıların dermoskopi ile kaybolduğu, 13 lezyonda persiste ettiği tespit edilmiştir. Tedavi sonrası histopatolojik incelemede 13 lezyonda intraepitelyal neoplazm kalıntısı ve dermal vasküler yapılar devam ederken, 16 lezyondan 15 inde normal epidermis ve dermal vasküler yapıların kaybolduğu izlenmiştir. Dermoskopik olarak vasküler bulguları kaybolan bir olguda takip esnasında vasküler yapıların yeniden belirdiği izlenmiş histopatolojik incelemede bowen hastalığı rekürrensi olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular ile bowende tedavi takibinde ve nüksün tespit edilmesinde dermoskopik vasküler yapıların önemi vurgulanmıştır(2). Bir vakada karbondioksit lazer ablasyon tedavisi ile tedavi edilen bir pigmente akril bowen lezyonunun takipte histopatoloji ile korele biçimde glomerüler vasküler yapılarının kaybolduğu bildirilmiştir(160).

**İnvaziv SHK’da Polimorfik Patern:** İnvaziv SHK dermoskopik vasküler özelliklerini irdeleyen az sayıda çalışma mevcuttur. AK ve IEK aksine burada vasküler yapılarda şiddetli bir polimorfizm izlenir(14). AK ya da bowen hastalığı, invaziv SHK’a progrese oldukça saç tokası ve lineer irregüler damarlar izlenmeye başlar(152). Burada izlenen firkete damarlar oldukça düzensiz şekilli, düzensiz dağılımlı ve sıklıkla elongedir. Aynı zamanda sıklıkla düzensiz dağılım gösteren noktasal, glomerüler ve düzensiz lineer damarlar da eşlik eder(12,135,161). Bu vasküler değişikliklere ek olarak santral keratin kitlesi ve ülserasyon da görülür(152).

SHK diferansiyasyon derecesine göre vasküler yapıların değişimini araştıran bir çalışmada az ve orta diferansiye invaziv SHK lezyonlarında dallanan ve serpentin damarların iyi diferansiye SHK’lara göre daha sık izlendiği ve derinliği fazla tümörlerde daha yüksek insidansla izlendikleri tespit edilmiştir(162) .

Keratoakantom(KA) SHK varyantı olarak kabul edilir çünkü histopatolojik olarak iyi diferansiye SHK özellikleri gösterir. Dermoskopik olarak KA santral sarımsı kahverengimsi yapısız keratin kitlesi ve bunu çevreleyen elonge bazen de kalın firkete damarlar ile karakterizedir. Bu kalın firkete damarlar çevresinde genellikle beyazımsı bir halo vardır. Bu radyal yerleşimli damarlara bazen atipik lineer ve glomerüler damarlar eşlik eder(12,13,135). KA lezyonlarındaki bu periferik dizilim, lezyonun firkete damarların tüm lezyon üzerine rastgele dağılmış olduğu seboreik keratozdan ayırmada oldukça yardımcıdır(14).

**Bazal Hücreli Karsinomda Dallanan Damarlar:** BHK lezyonlarının %80-90 kadarı nonpigmentedir ve bu lezyonlarda dermoskopide damar yapısının tespit edilmesi tanıda anahtar rol oynar(163). Dallanan damarlar nodüler BHK'da en karakteristik vasküler yapıdır, pozitif prediktif değeri %94'tür(12). Morfeaform ve kistik BHK'da da sıklıkla izlenirler. Epidermisin hemen altında lokalize olduklarından oldukça net ve parlak kırmızı izlenirler(14,135,164). Klasik dallanan damarlar geniş kalibreli bir kök damar ve bundan ayrılan ince terminal kapillerlerden oluşur(13).

Nonpigmente BHK lezyonlarında sırası ile en sık özellikler dallanan damarlar, ülserasyon, ince yüzeyel telenjektaziler ve multiple erozyonlar olarak bildirilmiştir (165). Dallanan damarlar nodüler BHK'da süperfisyel BHK'a göre, pigmente BHK'da nonpigmente BHK'a göre daha sık izlenir(166). Süperfisyel BHK'da klasik dallanan damarlara göre küçük çaplı, net izlenebilen, birkaç dalı olan mikrodallanan (mikroarborizing) damarlar izlenir. Santral beyaz-kırmızı, translusen opak yapısız alanlar ve multiple küçük ülserasyonlar süperfisyel BHK tanısına götüren ek özelliklerdir(167,168).

Bu bulgular ışığında, Pan ve arkadaşları saçılmış damar yapısı, dallanan mikrodamarlar, telenjektazik ya da atipik damarlar, sütlü-pembe zemin, kahverengi nokta/globulleri bir seri süperfisyel BHK lezyonunda tanımlamışlardır. Bu kriterlerin %

99 diagnostik yeterliliği olduğu bildirilmiştir(155). Başka bir çalışmada bu kriterlerin süperfisyel BHK'ü intraepidermal karsinomdan ayırt etmede yararlılığı ortaya konmuştur(161).

Nodüler ya da kistik BHK'un klasik dallanan vasküler yapısında göre skleodermiform BHK'da dallanan damarlar daha ince yapılı, az sayıda dalları olan ve lezyon üzerine saçılmış halde izlenir. Buna ek olarak sklerodermiform BHK'da bu damarlar beyazımsı sınırları net olmayan bir zemin üzerinde yerleşim gösterir(14).

Histopatolojik olarak Pinkus'un fibroepitelyoması olarak tanı alan 10 olguda dermoskopik özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada tüm lezyonlarda ince dallanan damarlar tek başına,7 lezyonda noktasal damarlarla birlikte ve 9 olguda beyaz çizgilenmeler ile birlikte izlenmiştir. Buradaki damarların klasik dallanan damarlardan farklı olarak daha az dallanma göstermekte olduğu ve kök damarı bulundurmadığı bildirilmiştir(169).

**Kaposi Sarkomu'nda Gökkuşığı Paterni:** Kaposi sarkomu dermoskopide mavimsi-kırmızı renklenme, gökkuşığı izlenimi uyandıran çok renkli alanlar, skuamlı yüzey ve küçük kahverengi globüller gösterir. Karakteristik patern olan gökkuşığı paterni olguların %36'sında izlenmektedir ve ilk olarak Kaposi sarkomuna spesifik bir patern olarak ileri sürülmüştür(170). Daha sonraları bu paternin dermatofibrom, pyojenik granulom, melanom, staz dermatiti ve liken planus lezyonlarında da izlenebildiği bildirilmiştir(171).

### **2.3.3 Diğer Nadir Benign ve Malign Tümörlerde Vasküler Paternler:**

**Adneksal tümörler:** Adneksal tümörler dermoskopide dallanan telenjektaziler veya oldukça polimorfik vasküler patern gösterebildiğinden BHK ya da melanom ayırıcı tanısında karışıklığa yol açarlar(13).

Bugüne kadar erkin poromaya ilişkin dermoskopik verilerde belirgin bir vasküler polimorfizm izlendiği bildirilmiştir(172,173). Bu polimorfik vasküler yapılar vakaların % 71’inde glomerüler ve firkete damarların birlikteliği şeklinde izlenirken, % 86’sında pembe beyaz perivasküler halo, % 71’inde pembe beyaz yapısız alanların mevcut olduğu tespit edilmiştir(174). Dallanan damarlar, taç ve virgül damarlar izlenmez(175).

Düzensiz sütlü-kırmızı alanlar, kırmızı lakün yapısı ve lineer düzensiz damarlar nonpigmente erkin porokarsinomda izlenebilmektedir. Glomerüler damarlar, firkete damarlar, pembe-beyaz halosu olan irregüler lineer damarlar ve yapısız pembe alanların da izlendiği bildirilmiştir(176).

Çok yakın tarihte yapılan bir çalışmada merkel hücreli karsinomların % 80’inde amelanotik melanoma benzer biçimde polimorfik damarların izlendiği rapor edilmiştir(177).

Nodüler ve kistik BHK’a benzer biçimde anjiyohistiositom, hidradenom ve intraepidermal poromada da dallanan damar yapısı izlenmektedir. Dolayısı ile bu tümörlerde BHK ayırıcı tanısında yer almaktadır(178). Soliter trikoepitelyoma lezyonları sıklıkla klinikte BHK tanısı alır. Bu lezyonların dermoskopik tanı kriterleri içerisinde inci beyazı ya da fildişi rengi zemin ve dallanan telenjektaziler yer alır(9). Epidermal kist lezyonlarında da dermoskopik olarak dallanan damarlar izlenebilirse de klinik olarak palpasyonda düzgün kistik karakter göstermesi ve mobil olması sayesinde BHK ayırıcı tanısında genellikle karışıklığa yol açmazlar(13).

#### **2.3.4 Amelanotik Melanomda ve Melanom Metastazında Dermoskopik Vasküler Paternler:**

Amelanotik melanomda predominant vasküler morfoloji ve dizilim tümör kalınlığına bağlıdır(88). Melanomda damarlar yeni, tümörle indüklenmiş damarlardır ve derinin derin katmanlarında lokalize olduklarından bulanıktırlar(13). Yassı lezyonlarda

ana bulgu hipopigmente Spitz nevüse benzer biçimde düzenli morfolojide ve dağılımda noktasal damarlardır. Lezyon yükseldikçe damarlar irregüler dağılım gösterir, daha uzun, kalın ve polimorfik hal alır(114,179,180). İnce melanomların (<1mm Breslow kalınlığı) dermoskopik bulgusu tüm lezyonda düzenli dağılım gösteren noktasal damarlardır(114,141,181).

Orta kalınlıktaki (1-2 mm Breslow kalınlığı) amelanotik melanomlarda sıklıkla düzensiz dağılım gösteren noktasal damarlar firkete ya da lineer düzensiz damarlarla kombine halde izlenir. Noktasal damarlar tek başına ise bile spitz nevüste izlendiklerinden daha düzensiz ve şekilsizdirler(182,183). Retiküler depigmentasyon ve krisialis gibi diğer melanom özellikleri de spitz nevüste izlenebileceğinden, erişkin hastada spitzoid özellikler gösteren tüm lezyonların eksizyonu önerilmektedir(184,185).

Kalın melanomlarda (>2mm Breslow kalınlığı ) düzensiz dağılımlı, elonge, değişken boyutlu kıvrılan ve katlantılı atipik lineer damarlar, firkete damarlar ve tirbuşon şeklinde damarlar izlenebilir(179,183).

Daha az sıklıkla izlenmekle birlikte melanom tanısında en yüksek pozitif prediktif değere (%77,8) sahip özellik pembe-kırmızı globüllerdir(12,186). Yine hipomelanotik melanomların az bir kısmında sütlü-kırmızı zemin izlenir. Bu dermoskopik özellik bazal hücreli karsinom ve pyojenik granulozda da izlense de benign tümörlerde nadirdir(186). Breslow kalınlığı 2,5 milimetre üzerinde olan kalın melanomlarda dermoskopin lezyon üzerinde yaptığı bası ile tümöral damarlarda basınç artışı ve rüptür oluşur. Damlacıklar şeklinde kanama odakları izlenir ki bu görünüme gelincik tarlası adı verilir. Histopatolojik karşılığı dilate, frajil tümöral damarlardır(187).

Kutanöz melanom metastazlarında vasküler yapılar primer melanom lezyonlarından daha sık izlenir. Predominant vasküler patern tümörün kalınlığına bağlı olarak değişir ve tirbuşon ya da kese şekilli damarlar kalın lezyonlarda belirgindir.

Tirbuşon damarlar melanom metastazının % 83,3'ünde izlenir ancak primer nodüler tümörlerin amelanotik kısımlarında da izlenebilirler(188). Kese benzeri patern geniş kahverengi-kırmızımsı, kırmızı, siyahımsı-morumsu renkte olabilen oval ya da yuvarlak alanlardır(189). Burada izlenen kese benzeri patern anjiomlardaki lakünlere benzerse de, metastaz lezyonlarının çevresindeki kırmızımsı halo yapısı metastaz için oldukça spesifiktir ve ayırıcı tanıya yardımcı olabilir(190).

## **2.4. REFLEKTANS KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE SAPTANABİLEN VASKÜLER ÖZELLİKLER**

RKM tekniği ile normal deride vasküler yapılar eş zamanlı ve noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Vasküler yapılar normal deride dermoepidermal junction seviyesinde parlak melanosit ve bazal keratinositlerin çevrelediği dermal papilla içerisinde koyu alanlar olarak izlenir. Bu vasküler yapılar deri yüzeyine paralel seyrediyorsa değişken şekilde uzanım gösteren kanaliküler koyu alanlar şeklinde izlenirler. Perpendiküler seyreden damarların kesitleri ise yuvarlak veya oval şekilde izlenir(96). Bu vasküler yapılar içerisinde kan hücreleri değişken şekil ve boyutları ile in vivo muayene esnasında seçilebilir. Küçük yuvarlak hücrelerin damar duvarları boyunca yuvarlanarak ilerleme seyri lökosit yuvarlanması olarak adlandırılır(109). Kan damarları kollajen lifler ve demetler ile sarı bçimde retiküler bir ağ görünümü oluşturur(93). Tekniği uygulayan gözlemci bu damar yapılarının dağılımı, derinliği, çap ve morfolojileri hakkında fikir edinebilir(93).

Kan damarlarında sayıca artış ve çap artışı ile karakterize anormal kan akımı BHK lezyonlarında sıklıkla izlenebilen bir özelliktir. Neoplastik anjiyogenezin bir sonucu olarak burada damarlar tümör agregatları arasında kıvrılarak ve dallanarak seyretme eğilimindedir. Yine lökosit yuvarlanması bu belirgin genişlemiş damarlarda BHK lezyonlarında sık izlenen konfokal vasküler özelliklerdir(104). BHK lezyonlarında artmış damarlanmanın konfokal mikroskopi ile izlenme sensitivitesi % 95,8

bulunmuştur(191). Bu dallanma gösteren kanaliküler damarlar hem dermoskopi hem konfokal ile rahatlıkla seçilebilmekte olduğundan farklı vasküler özellik gösteren seboreik keratoz ve SHK lezyonlarından konfokal inceleme ile rahatlıkla ayırt edilebilmektedir(192).

Aktinik keratoz lezyonlarında konfokal mikroskopik inceleme ile yüzeysel dermiste dermal papillalar içerisinde hafif elonge küçük yuvarlak kan damarları dikkati çekmektedir(10,110). Bowen lezyonlarında papiller dermiste, dermal papillalar içerisinde karakteristik yuvarlak ya da S şekilli damarlar izlenmektedir(112,191). Bu dilate yuvarlak oval veya kıvrık kan damarları dermoskopik incelemedeki noktasal ve glomerüler damarların karşılığıdır(109,193,194). İnvaziv SHK'da hiperkeratoz ve impetijinizasyon nedeni ile RKM inceleme güç olsa da keratin incileri içeren tümör adaları çevresinde elonge kan damarları veya yine AK ve Bowen lezyonlarında olduğu gibi bozulmuş ve küçülmüş dermal papilla konfigürasyonları içerisinde görüntüleme yüzeyine perpendiküler uzanım gösteren kıvrık veya küçük yuvarlak damar kesitleri şeklinde izlenebilmektedir(109,194).

Seboreik keratozda RKM ile izlenen predominant vasküler patern, dermal papilla oryantasyonunun değiştiğini gösteren dermoepidermal yüzeye paralel ve oblik seyreden luplar şeklindedir(195).

Piyojenik granülom lezyonlarında RKM ile incelemede dermoskopik inceleme ile korele biçimde yakacak skuamın karşılığı olan beyaz halo ile çevrili keskin sınırlı lezyon, balpeteği paterninin korunduğu epidermis ve dermiste yuvarlak oval lobüller içerisinde kanaliküler yapılar şeklinde izlenen oldukça çok sayıda ve yoğunlukta, elonge kan damarları izlenir(121,196).

Amelanotik melanom nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısında en dikkat edilmesi gereken tümördür. RKM tekniğinin, açık renkli veya amelanotik melanom

tanısında dermoskopiye göre çok yüksek sensitivite gösterdiği bildirilmektedir (%84 ve %39 sırası ile)(197). Amelanotik melanomlarda RKM dermoskopide izlenen vasküler özelliklere ek olarak kenarsız papilla, yapısal düzensizlik, bozuk patern gibi ek kriterlerin gözlenmesine de yardımcı olmaktadır. Bunun dışında RKM tekniği ile artmış sayıda ve atipik tortuözite gösteren damarların izlendiği bildirilmektedir(117). RKM tekniği ile vasküler yapıların özellikleri dermoskopik özellikler kadar ayrıntılı irdelenmemiş ve tanımlanmamıştır.





## GEREÇ VE YÖNTEM

Melanositik ve nonmelanositik deri tümörleri ve inflamatuvar hastalıklar nonpigmente deri tümörü şeklinde ortaya çıkabilirler(14,88,198). Bu lezyonların klinik muayene ile ayırıcı tanısı oldukça güçtür. Ayırıcı tanıda en önemli antite ise şüphesiz oldukça yüksek mortaliteye sahip olan amelanotik melanomdur(122). Dermoskopi bu lezyonlardaki bazen tek ipucu olabilen vasküler yapıları ortaya koymakta oldukça başarılıdır. Bu alanda doğru tanıya götürmeye yardımcı dermoskopik vasküler yapıları tanımlayan çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir(12-14,135).

Reflektans konfokal mikroskopi (RKM) canlı derideki hücresel yapıları ve morfolojiyi histolojik çözünürlüğe yakın görüntüleyebilen bir tekniktir. Tekrarlanabilir, ağrısız olması ve hızlı sonuç alınabilmesi nedeniyle genel dermatolojide, kozmetik dermatolojide ve dermatoonkoloji pratiğinde önem kazanmaya başlamıştır(91,93,199-201).

Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında, dermoskopi ile in vivo RKM tekniğinin, tanısal açıdan oldukça önemli olan vasküler özellikleri ortaya koyma başarıları ve bu tümörlerdeki vasküler morfoloji ve dağılımların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

### **3.1.ÇALIŞMA PROTOKOLÜNÜN OLUŞTURULMASI**

Klinik olarak nonpigmente tümöral lezyonların kan damarı yapı ve dağılımlarının videodermoskopi ve in vivo RKM ile tespit edilmesini hedefleyen prospektif klinik bir çalışma tasarlandı.

Çalışma başlamadan önce hangi olguların çalışma kapsamına alınacağı, videodermoskopi ve in vivo RKM görüntüleme tekniğinde nelere dikkat edileceği ve vasküler özelliklerin hangi kriterlere göre değerlendirileceği belirlenerek, ilgili konuda ortaya konmuş çalışmalar göz önüne alınarak gerekli formlar oluşturuldu. Hasta seçimi, araştırmadan çıkarılma kriterleri, araştırmaya son verme kriterleri çalışma protokolünde belirtildi. Elde edilen verilerin hangi istatistiksel yöntemle değerlendirileceği istatistik uzmanına danışılarak tespit edildi ve protokolde belirtildi. Bu çalışma protokolü esas alınarak İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alındı.

### **3.2.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI**

Çalışmamıza, Temmuz2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimize pigmente olmayan tümöral deri lezyonu ile başvuran ve tanı amacı ile biyopsi işlemi planlanan gönüllü hastalar çalışma kapsamına alındı.

#### **3.2.1.Çalışmaya alınma kriterleri**

Klinik olarak nonpigmente deri tümörü şikayeti ile başvuran, cinsiyet ve deri tipi ayrımı yapılmaksızın 18 yaş ve üzeri gönüllülerden oluşan diğer açılardan sağlıklı 114 kişi çalışmaya alındı. Mukoza lezyonları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2.2.Çalışmaya alınmama kriterleri**

İlgili tümöral deri bölgesinden daha önce cerrahi işlem geçirmiş kişiler, tümöral lezyonun bulunduğu lokalizasyonda ileri derecede fotoyaşlanması olan olgular, son 6 ay içinde topikal ya da sistemik steroid ve bunun gibi anjiyogenezi indükleyecek veya inhibe edecek tedavi almış olanlar, son 3 ay içerisinde güneşlenmiş veya yapay UV cihazından yararlanmış olanlar, son 12 ay içerisinde lezyonlu deri bölgesinden mezoterapi, dolgu, botulinum toksin enjeksiyonu veya kimyasal soyma işlemi geçirmiş olanlar, şiddetli kardiyak, renal ve hepatik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2.3.Çalışmadan çıkarılma kriterleri**

Hastaların gönüllü olmama durumu dışında çalışmadan çıkarılma kriteri oluşturulmadı.

## **3.3.ÖLÇME-DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ**

Araştırmada veri toplama araçları olarak; hasta demografik bilgilerinin kaydedildiği tez çalışma formu (**EK-1**) kullanıldı. Gönüllülerin yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi, deri tümörü lokalizasyonu, tümörün hikayesi, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri kullandıkları ilaçlar, son 6 ay içerisinde ilgili bölgede girişimsel işlem geçirme hikayesi, önceki tedavileri ve ek sistemik tedavileri bu forma kaydedildi. Videodermoskopik ve reflektans konfokal mikroskopik inceleme öncesindeki klinik ön tanı belirlenerek kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilecek kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu’ imzalatıldı. Dermoskopik ve RKM inceleme öncesinde, lezyonların klinik fotoğrafları biri 30 cm, biri 10 cm mesafeden olmak üzere 2’şer adet ön-arka ve sağ-sol doğrultusunda olacak biçimde 50 mm makro lens ile flash

aydınlatmalı Canon EOS 400D Dijital SLR Kamera ile alındı. JPEG formatındaki dijital resim çalışma veritabanına kopyalandı.

### **3.4.VİDEODERMOSKOPI İLE DEĞERLENDİRİLECEK VASKÜLER PARAMETRELERİN BELİRLENMESİ**

Çalışmamızda FotoFinder (TeachScreen Software GmbH) dijital dermoskop cihazı kullanıldı. Gönüllülerin klinik fotoğrafları alındıktan sonra videodermoskopi ile muayeneye geçildi. Daha önce gerçekleştirilmiş çalışmalar esas alınarak, videodermoskopik muayenede vasküler morfoloji ve dağılım analizi yapılması planlandı(13,14,88). Dermoskopik muayenede vasküler komponent içermeyen lezyonlar çalışma kapsamına alınmadı.

Videodermoskopik incelemesinde vasküler yapı bulunduran lezyonlar morfoloji, dağılım ve ek kriterler açısından değerlendirildi. Buna göre vasküler morfolojiler; noktasal damarlar, virgül damarlar, dallanan damarlar, mikrodallanan damarlar, glomerüler damarlar, tortuöz ve mikrotortuöz damarlar, firkete damarlar ve düzensiz lineer damarlar olacak biçimde 8 morfolojik alt tip olarak değerlendirildi. Vasküler yapılar en az x30 büyütme ile olacak biçimde FotoFinder yazılımı ile incelendi. Martin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yer alan tirbuşon damarları tortuöz/mikrotortuöz damar grubunda değerlendirildi(13). Bu çalışmadan farklı olarak Zalaudek ve arkadaşlarının çalışmasına benzer biçimde mikrodallanan damarlar dallanan damarlardan ayrı bir grup olarak incelendi(88). Söz konusu morfolojik paternlerden dallanan ve mikrodallanan damarlar birlikteliği dışında 2 vasküler morfolojinin bir arada aynı lezyonda izlenmesi durumu polimorfik özellik varlığı olarak değerlendirildi.

Bu morfolojilerin yanında literatürde tanımlanmış çilek paterni, sütlü kırmızı globül, taç paterni, avasküler homojen pembelik/eritematöz zemin, lakün yapısı ve ülser

varlığı da ek dermoskopik vasküler kriterler olarak değerlendirmeye alındı(12-14). Bunun dışında bu vasküler yapıların dağılımı daha önce tanımlanmış paternler olan kümelenmiş, çizgisel, radyal, homojen, düzensiz/rastgele, dallanan, ip merdiven dağılımına göre değerlendirildi(13). Tüm bu vasküler özellikler ve diğer dermoskopik özellikler göz önüne alınarak dermoskopik ön tanı belirlendi ve çalışma veritabanına ve hasta takip formuna(EK-2)kaydedildi. Dermoskopik muayenede ön tanıda şüpheli kalındı ise bu ayrıca kaydedildi. Dijital JPEG formatındaki dermoskopik görüntüler çalışma veritabanına kaydedildi.

### **3.5.RKM VASKÜLER PARAMETRELERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

Çalışmamızda in vivo RKM inceleme amacı ile Vivascope 3000 (Lucid, Rochester, NY, U.S.A) el cihazı kullanıldı.

#### **3.5.1. RKM Vasküler Patern Parametrelerinin Belirlenmesi**

Nonpigmente tümöral lezyonların RKM muayenesinde daha önce gözlemlemiş olduğumuz vasküler morfolojik özellikler ve Reflectance Confocal Microscopy Of Cutaneous Tumors (An Atlas with Clinical, Dermoscopic and Histological Correlations) göre morfolojik tanımlar oluşturuldu. Bu tanımlar hasta RKM değerlendirme veritabanına kaydedildi.

#### **3.5.2. RKM Değerlendirme Parametreleri**

RKM görüntüleri, tümöral lezyonun dermoskopik görüntülerde elde edilen vasküler özelliklerin mevcut olduğu en az 1 bölgeyi içerecek biçimde tek eksenle simetrik 2 nokta ve lezyonun santralinden olacak biçimde 3 bölgeden elde edildi. Bu 3 bölgede epidermal bütünlüğün korunduğu veya hafifçe hiperkeratozik lezyonlarda, hemen stratum korneum alt hizasından, erode ve ülserle yüzeyli lezyonlarda ise en

yüzeiden başlayarak, 2 Şer adet 2.61 mikron aralıklarla olacak biçimde Vivastack adı verilen horizontal kesitler alındı. Böylece tek bir anlık görüntü izlenen vasküler komponentin lezyon derinliği boyunca seyrinin izlenmesi ve en net olduğu yerde video kaydı alınabilmesi sağlanmış oldu.

Tüm vivastack kesitlerde dermal papilla görüntülerinin net elde edilebilmesi hedeflendi. Ancak tümöral dokunun dermoepidermal bütünlüğu bozduğu lezyonlarda tümör dokusu içerisindeki vasküler imajlar değerlendirmeye alındı. Bu amaçla ileri derecede hiperkeratozik lezyonlarda lezyon yüzeyindeki kalın tabaka uzaklaştırıldı. Elde edilen görüntülerde tespit edilen damarların çapları, en net izlenen kesitte ve en geniş olduğu yerden, içten içe olacak biçimde Vivascan yazılımı (Lucid Inc.) ile mikrometre cinsinden ölçüldü. Her lezyon için bu değerlerden en yüksek olan değer esas alındı.

Her vivastack incelemede damarların en net izlendiği kesit hizasında toplamda 2'si karşılıklı simetrik bir noktadan, diğer santralden olacak biçimde 10'ar saniyelik 3 video kaydı yapıldı. Bu video kayıtları sayesinde akım yönünün tayin edilebilmesi hedeflendi. Buna göre aynı doğrultudaki veya karşılıklı doğrultudaki damarlar içerisindeki eş yönlü (sağdan sola, soldan sağa, yukarıdan aŐađıya, aŐađıdan yukarıya) akım varlığı araştırıldı. Aynı kök damardan ayrılan zıt yönde uzanan damarlar içerisindeki akım zıt yönlü akım olarak değerlendirilmedi. Vasküler yapıların çok ince veya süperimpoze olduğu yahut çok kalın lezyonlarda rezolüsyon düşüklüğu nedeni ile akım yönü belirlenemedi ise RKM vasküler özellikler veritabanına belirlenemedi olarak kaydedildi.

Tüm bu vasküler özellikler dışında diğer RKM kriterleri de göz önüne alınarak konfokal ön tanı belirlendi. Tablo VI'da dermoskopik ve RKM ile öntanı belirlerken temel aldığımız kriterlere yer verilmiştir.

RKM incelemede ön tanı netleştirilemedi ise şüpheli olarak belirtildi. Çalışma veritabanına ve hasta takip formuna(**EK-3**) kaydedildi.

**Kıvrık lineer damarlar:** Bu damarlar dermal papillalar içerisinde açıkça kıvrıntılı olduğu seçilebilen, deri yüzeyine paralel uzanım gösteren, dallanma göstermeyen, tübüler damarlardan daha ince veya orta kalınlıkta koyu alanlar olarak izlenmektedir (Şekil 5).

**Dallanan damarlar:** Geniş çaplı bir kök damar ve bu damardan ayrılan daha ince kıvrık ya da düz uzanım gösteren terminal damarlardır (Şekil 6). Bu damarların kalın kök kısmı genellikle tübüler damar izlenimi verir. Ancak bunlar tübüler damar olarak değerlendirmeye alınmamıştır.

**Tübüler/kanaliküler damarlar:** Görece daha geniş çaplı dallanma göstermeyen genellikle düz morfolojideki damarlardır (Şekil 7). Genellikle bu damarlarda RKM video görüntüleme ile lökosit trafiği ve akım türbülansı net bir şekilde seçilebilmektedir.

**Düz lineer damarlar:** Deri yüzeyine paralel uzanım gösteren tübüler damarlardan daha ince yapılı çizgisel morfolojideki damarlardır (Şekil 8).

**Yuvarlak damarlar:** RKM horizontal düzlemine perpendiküler uzanım gösteren koyu oval/şekilli alanlar olarak izlenen damarlardır (Şekil 9).

**Polimorfik damarlar:** Yukarıda sayılan morfolojilerden 2 veya daha fazlasının bir arada görüldüğü damarlanma paternidir (Şekil 10).

**Tablo VI: Dermoskopi ve RKM ile Tanı Koymada Kullandığımız Kriterler(105,202-207)**

|                               | <b>DERMOSKOPI</b>  | <b>RKM</b>  |
|-------------------------------|--|---|
| <b>BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM</b> | Dallanan damarlar<br>Pigment ağı yokluğu<br>Ülserasyon<br>Mavi gri noktalar/ovoid globüller*<br>Yaprak benzeri alanlar<br>Araba tekerleği benzeri alanlar                  | Kanaliküler damarlar<br>Dermiste koyu silüetler<br>DEB ve dermiste parlak tümör adaları*<br>Yarık benzeri koyu alanlar<br>Dendritik hücreler<br>Parlak yuvarlak hücreler  |
| <b>SEBOREİK KERATOZ</b>       | Milia benzeri kistler<br>Komodon benzeri açıklıklar<br>Beyin benzeri girinti ve çıkıntılar<br>Saç tokası şekilli damarlar<br>Güve yeniği sınırlar<br>Keskin sınırlı lezyon | Parlak boynuz kistleri<br>Keratin dolu invajinasyonlar<br>Epidermal projeksiyonlar,<br>Kordon benzeri rete ridgeler<br>DEB’de çok sayıda yuvarlak-polimorfik papillalar<br>Üst dermiste dilate damarlar   |
| <b>AKTİNİK KERATOZ</b>        | Skuamlı yüzey<br>Pembemsi kırmızı psödopigment ağı   | Yüzeyel skuam<br>Stratum korneumda merkezi koyu nükleuslu hücreler<br>SG’da büyüklük ve şekilleri farklı keratinositlerden oluşan atipik balpeteği paterni<br>Dermiste orta derecede refraktil kollajen demetleri etrafında ağ benzeri materyal<br>Epidermis ve yüzeyel dermiste küçük oldukça refraktil hücreler<br>Orta derece refraktil hücrelerle dolu yuvarlak-oval koyu alanlar |
| <b>BOWEN HASTALIĞI</b>        | Skuamlı yüzey<br>Glomerüler ve noktasal damarlar<br>Kümelenmiş ya da diffüz dağılım gösteren damarlar  | Nükleuslu korneositler<br>Değişken derecede atipik balpeteği paterni, genişlemiş elonge keratinositler<br>DP içerisinde yuvarlak damarlar   |



|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| <b>SKUAMAZ HÜCRELİ KARSİNOM</b> | <b>Belirgin skuamlı yüzey<br/>Renk ve yapı asimetrisi<br/>Hipopigmente alanlar<br/>Vasküler polimorfizm</b>   | <b>Stratum korneumda refraktil skuam/krut ve ortaları yuvarlak parakeratotik hücreler<br/>SG'da atipik balpeteği paterni, bozuk patern<br/>SG'da geniş yuvarlak nükleuslu hücreler (diskeratotik hücreler)<br/>SG'da dendritik hücreler ve DEB'te küçük kenarlı papillalar<br/>Dendritik hücreler*</b> |
| <b>KERATOAKANTOM</b>            | <b>Santralde lokalize sarımsı keratinize materyal<br/>Periferik beyazımsı zemin<br/>Beyazımsı halo ile çevrili olabilen ışınal dizilim gösteren saç tokası şekilli damarlar</b> | <b>Stratum korneumda refraktil skuam/krut ve ortaları yuvarlak parakeratotik hücreler<br/>SG'da atipik balpeteği paterni, bozuk patern<br/>SG'da geniş yuvarlak nükleuslu hücreler (diskeratotik hücreler)<br/>SG'da dendritik hücreler ve DEB'te küçük kenarlı papillalar</b>                         |

\*: Pigmente varyantlarda beklenir.

### **3.5.3.RKM Vasküler Morfoloji Parametrelerinin Gözlemciler Arasındaki Uyumluluğunun Test Edilmesi**

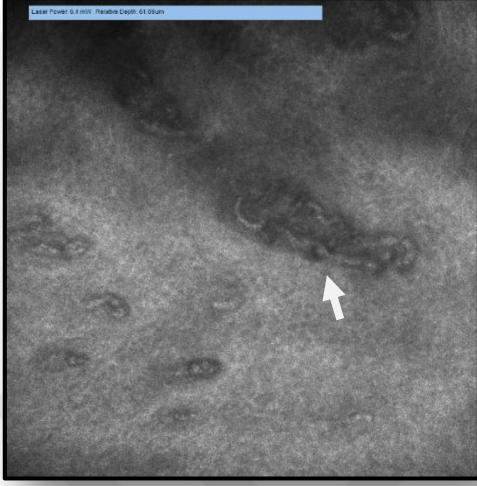
60 gönüllüden elde edilen görüntüler 2 araştırmacı tarafından, ayrı ayrı, bağımsız olarak ve histopatolojik sonuçlar bilinmeksizin değerlendirildi. Araştırmacılar arası sonuçlar karşılaştırıldı ve ölçeğin dış güvenilirliği belirlenmeye çalışıldı. İki araştırmacının yaptıkları ölçümler arasında kuvvetli bir korelasyon arandı. Güvenirlik sağlanmaması durumunda parametreler tekrar gözden geçirilip test edilmesi planlandı.

### **3.6. NONPİGMENTE TÜMÖRAL LEZYONLARIN DERMOSKOPİ VE RKM İLEBELİRLENEN VASKÜLER ÖZELLİKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

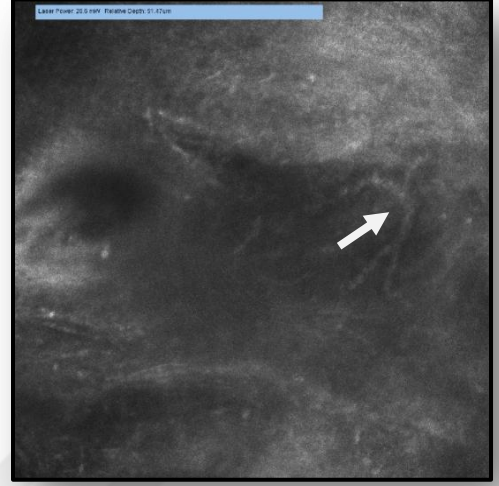
Klinik, dermoskopik ve konfokal muayene sonrasında uzun süredir mevcut olan klinik olarak yüksek derecede malignite Őüphesi uyandıran lezyonlar ile n tanısında amelanotik melanom gibi malignite potansiyeli yüksek antite içeren lezyonlar kontrendikasyon yoksa total eksize edildi. Diğer lezyonlardan 4-mm punch biyopsi alındı. Histopatolojik değerlendirme aşamasında örnekler fosfat tamponlu nötral formalinde fiske edildi, parafine gömüldü ve hematoksilin eozin ile boyandı.

En son aŐamada vasküler morfoloji ve dağılım özellikleri dışındaki tanısal kriterlerle birlikte klinik, dermoskopi ve RKM ile belirlenmiŐ olan n tanılar histopatolojik tanı ile karşılaştırıldı. Böylece nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısında dermoskopi ve RKM'nin klinikteki yararlarının araştırılması hedeflendi.

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre AK ve Bowen hastalığı tanısı almış olgular dermoskopik ve konfokal incelemede her zaman ayırımın net yapılamamasından ötürü birleŐtirilerek AK/Bowen hastalığı olarak incelendi. KA olarak raporlanan olgulara SHK/KA grubunda yer verildi. Bu gruplar dışında BHK, SK ve bunlar dışında nadir görülen tümörlerden oluşan diğer grubu oluşturuldu. Histopatolojik sonuçlara göre lezyonlar benign ve malign olmak üzere ayrı 2 kategoride de incelendi. Bu sayede elde edilen veriler hem tümör tiplerine göre hem tümörün malignite potansiyeline göre istatistiksel olarak değerlendirildi.



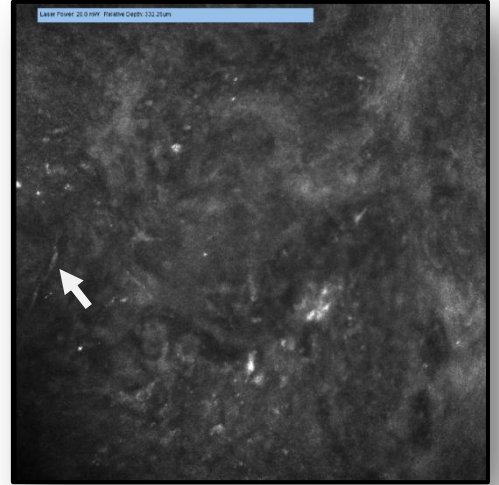
**Şekil 5: Kıvrık lineer damarlar**



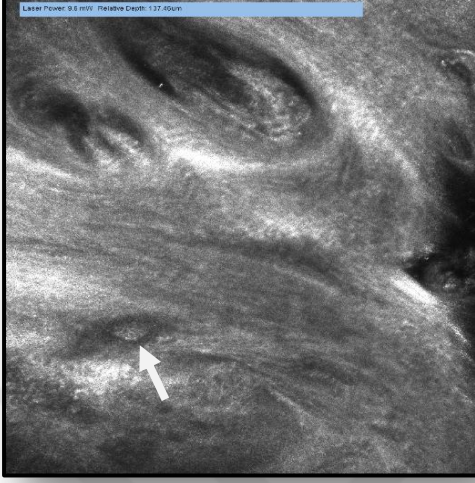
**Şekil 6: Dallanan damarlar**



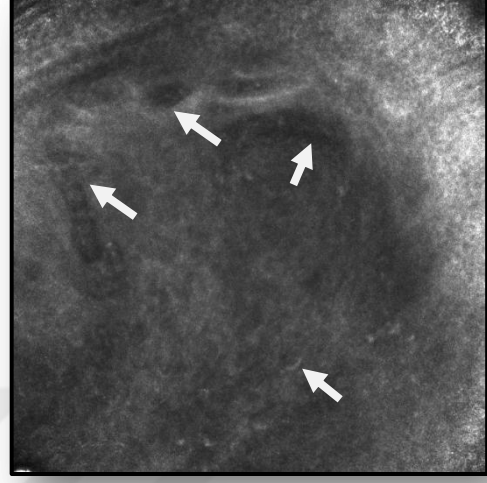
**Şekil 7: Tübüler/kanaliküler damarlar**



**Şekil 8: Düz lineer damarlar**



**Şekil 9: Yuvarlak damarlar**



**Şekil 10: Polimorfik/atipik damarlar**

### **3.7.DEĞERLENDİRME-ÖLÇME VE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Dermoskopi ve reflektans konfokal mikroskopik inceleme sonucunda elde edilen verilerin; histopatolojik inceleme sonuçlarına göre belirlenen deri tümörü tanılarına ve tümörlerin benign ve malign oluşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark gösterip, göstermediği araştırıldı.

Araştırma sonucu toplanan bilgilerin veri girişi, istatistiki işlemleri ve analizi SPSS versiyon 18.0 paket programı ile gerçekleştirildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (K-S test) testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılmayan nicel verilerin iki grup açısından karşılaştırıldığı durumlarda Mann Whitney-U Testi, ikiden fazla grup açısından

karşılaştırıldığı durumlarda Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır. Nitel verilerin analizinde Ki-Kare testi (Chi square test), Ki-Kare testi koşulları sağlanamadığında ise Fisher Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki araştırmacının değerlendirmelerinin uyumluluğunun tespitinde Kappa Uyum Katsayısı kullanıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda sözü geçen dermoskopi ve RKM ile varlığı tespit edilmiş tüm özelliklerin duyarlılık, özgülük ve pozitif prediktif değerleri tespit edildi. Buna göre duyarlılık bir vasküler özelliğin belirli bir tümör grubu içerisinde saptanma oranı olarak incelendi. Pozitif prediktif değer bir vasküler morfolojinin bir tümör tipi için tanı koydurabilme gücünü diğer bir deyişle özelliğin izlendiği bir lezyonun belirli bir tümör tipi olma olasılığı olarak, özgülük ise bir tümör tipi için, belirli bir özelliğin izlenmediği bir lezyonun bu tümör olmama olasılığı olarak incelendi.

## **BULGULAR**

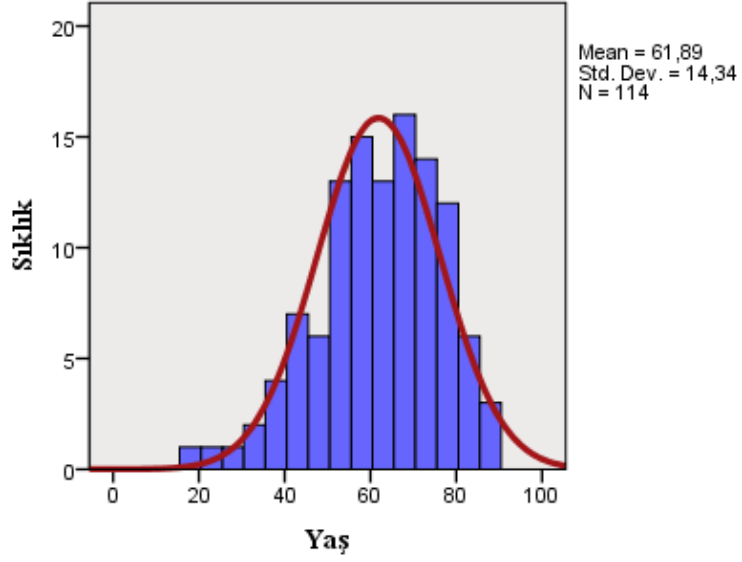
### **4.1.DEMOGRAFİK VERİLER**

#### **4.1.1. Konu ve İçerik:**

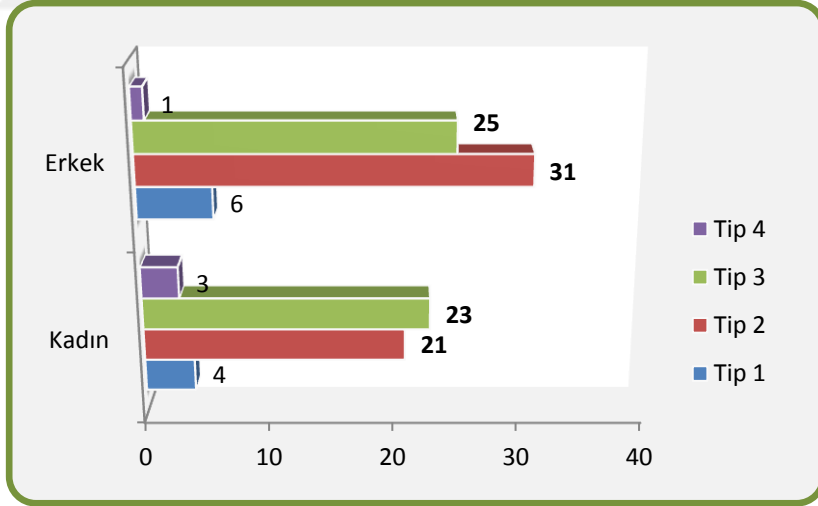
Nonpigmente deri tümörlerinde vasküler paternlerin dermoskopi ve reflektans konfokal mikroskopi ile araştırılmasını amaçlayan çalışma, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran toplam 117 gönüllünün 122 tümöral lezyonu üzerinde gerçekleştirildi.

#### **4.1.2. Demografik Özellikler:**

Çalışmada yer alan yaşları 18-87 arasında değişen 114 gönüllünün yaş ortalaması 61,89 (SD 14,34)olarak bulundu (Şekil 11). Olguların %8,8 'i Fitzpatrick deri tipi 1, % 45,6'sı deri tipi 2, % 42,1'ideri tipi 3, %3,5'u deri tip 4 olan bireylerden oluşmaktaydı (Şekil 12). Katılımcıların % 57'sini erkekler, %43'ünü kadınlar oluşturmaktaydı (Tablo VII).



Şekil 11: Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımları

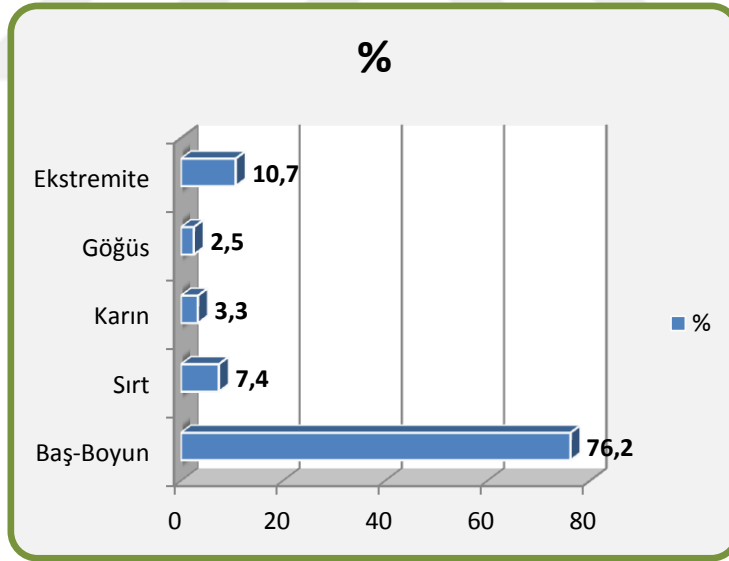


Şekil 12: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve deri tiplerine göre dağılımları

**Tablo VII: Olguların Cinsiyet ve Deri Tiplerine Göre Dağılımı**

|      |       | Deri Tipi |    |    |   | Total (%) |
|------|-------|-----------|----|----|---|-----------|
|      |       | 1         | 2  | 3  | 4 |           |
| cins | Erkek | 6         | 31 | 25 | 3 | 65 (57)   |
|      | Kadın | 4         | 21 | 23 | 1 | 49 (43)   |
|      | Total | 10        | 52 | 48 | 4 | 114       |

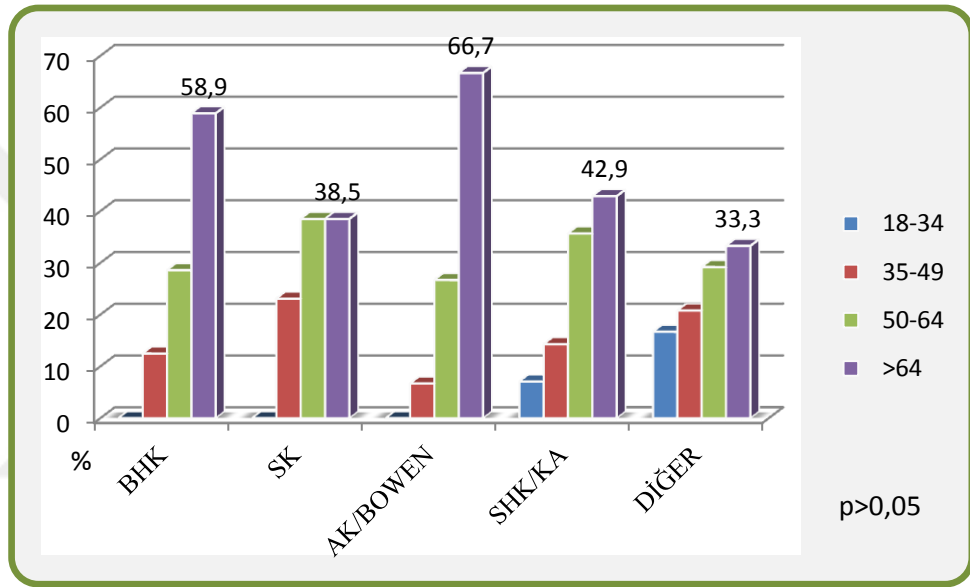
Çalışmada yer alan olguların tümöral lezyonlarının %76,2'si baş-boyun bölgesinde yerleşmekteydi (Şekil 13).



**Şekil 13: Nonpigmente deri tümörlerinin yerleşim yerlerine göre dağılımı**



Olgular yaş aralıklarına göre 4 gruba ayrıldığında, SK dışında tüm tümör lezyonları en yüksek oranda >64 grubunda izlenirken, SK lezyonları 50-64 ve >64 grubunda eşit olarak en yüksek oranda izlendi. Diğer grubu içerisindeki 18-34 yaş katılımcı oranı öteki gruplara göre belirgin yüksekti (Şekil 14) ancak deri tümörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).



**Şekil 14: Nonpigmente deri tümörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı**

Çalışmamızda yer alan tümörlerin katılımcıların deri tiplerine göre sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Histopatolojik inceleme sonucunda 79'u (%64,8) malign, 43'ü (%35,2) benign olarak sonuçlandı. Tümör tiplerinin deri tiplerine göre dağılımı ve sayısal değerleri ayrıntılı olarak tablo VIII'de izlenmektedir.

**Tablo VIII: Deri Tümörleri Tiplerinin Deri Tipleri ile Karşılaştırılması**

|                |                                    | Deri tipi               |                         | TOPLAM |
|----------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
|                |                                    | Grup 1 <sup>a</sup> (%) | Grup 2 <sup>b</sup> (%) |        |
| Patolojik tanı | BHK                                | 34(50)                  | 22(40,7)                | 56     |
|                | SK                                 | 6(8,8)                  | 7(13,0)                 | 13     |
| p>0.05         | Aktinik keratoz/Bowen <sup>1</sup> | 10(14,7)                | 5(9,3)                  | 15     |
|                | SHK/ Keratoakantom <sup>2</sup>    | 7(10,3)                 | 7(13,0)                 | 14     |
|                | Diğer <sup>3</sup>                 | 11(16,2)                | 13(24,1)                | 24     |
|                | TOPLAM                             | 68 (100)                | 54 (100)                | 122    |

Grup 1;Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olan olguları, Grup 2;deri tipi 3 ve 4 olan olguları kapsar. Çalışmaya dahil edilen gönüllüler içerisinde deri tipi 5 ve 6 olan olgu bulunmamaktadır. <sup>1</sup>: Bu grupta 7 adet Bowen lezyonu mevcuttur.<sup>2</sup>:Bu grupta 3 adet KA lezyonu mevcuttur.<sup>3</sup>Diğer grubunda 4 sebace hiperplazi, 4 ektrin poroma, 3 pyojenik granülom, 2 amelanotik melanom, 2 sebace adenom, 2 trikilemmoma, 1 warty diskeratom, 1 pilomatriksoma, 1 kaposi, 1 glomus, 1 fibrohistiyositik tümör, 1 ektrin spiradenom, 1 ektrin porokarsinom lezyonu mevcuttur.

#### **4.2. REFLEKTANS KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE GÖZLENEN VASKÜLER MORFOLOJİK TANIMLARIN ARAŞTIRMACILAR ARASI UYUMLULUK ANALİZİ**

Çalışmanın başlangıcında ilk 60 gönüllünün RKM görüntülerindeki vasküler morfoloji özellikleri daha önce tanımladığımız özelliklere göre iki farklı araştırmacı tarafından, bağımsız olarak değerlendirildi ve önceden hazırlanmış olan nonpigmente deri tümörlerinde RKM ile izlenen vasküler morfolojiler veritabanına kaydedildi.

**Tablo IX: İki Araştırmacının RKM İncelemede Vasküler Morfoloji Değerlendirmeleri Kappa Uyumluluk Analizi**

|               |                             | 2.araştırmacı |     | Toplam | Kappa değeri | p            |              |
|---------------|-----------------------------|---------------|-----|--------|--------------|--------------|--------------|
| 1.araştırmacı | Yuvarlak damarlar           |               | yok | var    |              |              |              |
|               |                             | yok           | 46  | 0      | 46           | <b>0,793</b> | <b>0,000</b> |
|               |                             | var           | 4   | 10     | 14           |              |              |
| Toplam        |                             |               | 50  | 10     | 60           |              |              |
|               |                             | 2.araştırmacı |     | Toplam | Kappa değeri | p            |              |
| 1.araştırmacı | Düz lineer damarlar         |               | yok | var    |              |              |              |
|               |                             | yok           | 30  | 5      | 35           | <b>0,833</b> | <b>0,000</b> |
|               |                             | var           | 0   | 25     | 25           |              |              |
| Toplam        |                             |               | 30  | 30     | 60           |              |              |
|               |                             | 2.araştırmacı |     | Toplam | Kappa değeri | p            |              |
| 1.araştırmacı | Kıvrık lineer damarlar      |               | yok | var    |              |              |              |
|               |                             | yok           | 21  | 1      | 22           | <b>0,826</b> | <b>0,000</b> |
|               |                             | var           | 4   | 34     | 38           |              |              |
| Toplam        |                             |               | 25  | 35     | 60           |              |              |
|               |                             | 2.araştırmacı |     | Toplam | Kappa değeri | p            |              |
| 1.araştırmacı | Tübüler damarlar            |               | yok | var    |              |              |              |
|               |                             | yok           | 36  | 4      | 40           | <b>0,819</b> | <b>0,000</b> |
|               |                             | var           | 1   | 19     | 20           |              |              |
| Toplam        |                             |               | 37  | 23     | 60           |              |              |
|               |                             | 2.araştırmacı |     | Toplam | Kappa değeri | p            |              |
| 1.araştırmacı | Dallanan damarlar           |               | yok | var    |              |              |              |
|               |                             | yok           | 29  | 0      | 29           | <b>0,867</b> | <b>0,000</b> |
|               |                             | var           | 4   | 27     | 31           |              |              |
| Toplam        |                             |               | 33  | 27     | 60           |              |              |
|               |                             | 2.araştırmacı |     | Toplam | Kappa değeri | p            |              |
| 1.araştırmacı | Atipik /Polimorfik damarlar |               | yok | var    |              |              |              |
|               |                             | yok           | 12  | 13     | 25           | <b>0,418</b> | <b>0,001</b> |
|               |                             | var           | 3   | 32     | 35           |              |              |
| Toplam        |                             |               | 15  | 45     | 60           |              |              |

İki araştırmacının değerleri Kappa Uyum Katsayısı ile değerlendirildi. İki araştırmacının döz linear damarlar, kıvrık linear damarlar, túbüler damarlar ve dallanan damarlar değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ), doğru yönlü (pozitif) mükemmel bir uyum saptandı. Araştırmacıların yuvarlak damarlar değerlendirmeleri çok kuvvetli düzeyde uyumlu iken, atipik vasküler yapı değerlendirmeleri de ekseriyetle uyumlu olarak değerlendirildi (Tablo IX).

### **4.3. DERMOSKOPİ İLE SAPTANAN VASKÜLER MORFOLOJİ, DAĞILIM ÖZELLİKLERİ VE EK KRİTERLERİN SIKLIK VE TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK TANILARINA GÖRE DAĞILIM ANALİZİ**

Dermoskopik incelemede vasküler morfolojik tipler; noktasal, glomerüler, virgül şekilli, saç tokası şekilli, dallanan, mikrodallanan ve tortuöz/mikrotortuöz damarlar, düzensiz linear olmak üzere 8 patern arandı. Gözlenen damarlar içerisinde en sık mikrodallanan damarlar (%61,5), düzensiz linear damarlar (%54,1) ve tortuöz/mikrotortuöz damarlar (%47,5) tespit edildi. Diğer morfolojik tiplere ait değerlere Tablo X'da ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

Dermoskopik incelemede en az 2 vasküler morfolojinin izlendiği olgularda en sık mikrodallanan ve dallanan damar birlikteliği (%7,8) ile mikrodallanan ve düzensiz linear damar birlikteliği (%7,8) izlendi.

**Tablo X: Dermoskopik İncelemede İzlenen Vasküler Morfolojik Özelliklerin Sıklığı\***

| <b>DERMOSKOPIK VASKÜLER MORFOLOJİ</b> | <b>SAYI</b> | <b>%</b>    |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Noktasal damarlar</b>              | 24          | 19,7        |
| <b>Glomerüler damarlar</b>            | 19          | <b>15,6</b> |
| <b>Virgül damarlar</b>                | 36          | 29,5        |
| <b>Tortuöz/mikrotortuöz damarlar</b>  | 58          | <b>47,5</b> |
| <b>Saç tokası damarlar</b>            | 43          | 35,2        |
| <b>Mikrodallanan damarlar</b>         | 75          | <b>61,5</b> |
| <b>Dallanan damarlar</b>              | 39          | 32,0        |
| <b>Düzensiz lineer damarlar</b>       | 66          | <b>54,1</b> |
| <b>TOPLAM LEZYON SAYISI</b>           | 122         | 100,0       |

\*Bir lezyonda birden fazla vasküler morfolojik özellik izlenebildiğinden toplam değerler %100'ü aşmaktadır.

Dermoskopik incelemede, istatistiksel olarak anlamlı biçimde ( $p<0,05$ ), mikrodallanan ve dallanan damarlar sırası ile % 66,7 ve % 79,5 oranında en sık BHK lezyonlarında, glomerüler damarlar %42,1 oranında en sık AK/Bowen lezyonlarında, noktasal damarlar % 25 oranında en sık SHK lezyonlarında, saç tokası şekilli damarlar % 30,2 oranında en sık BHK lezyonlarında izlenmekte idi (Şekil 15).

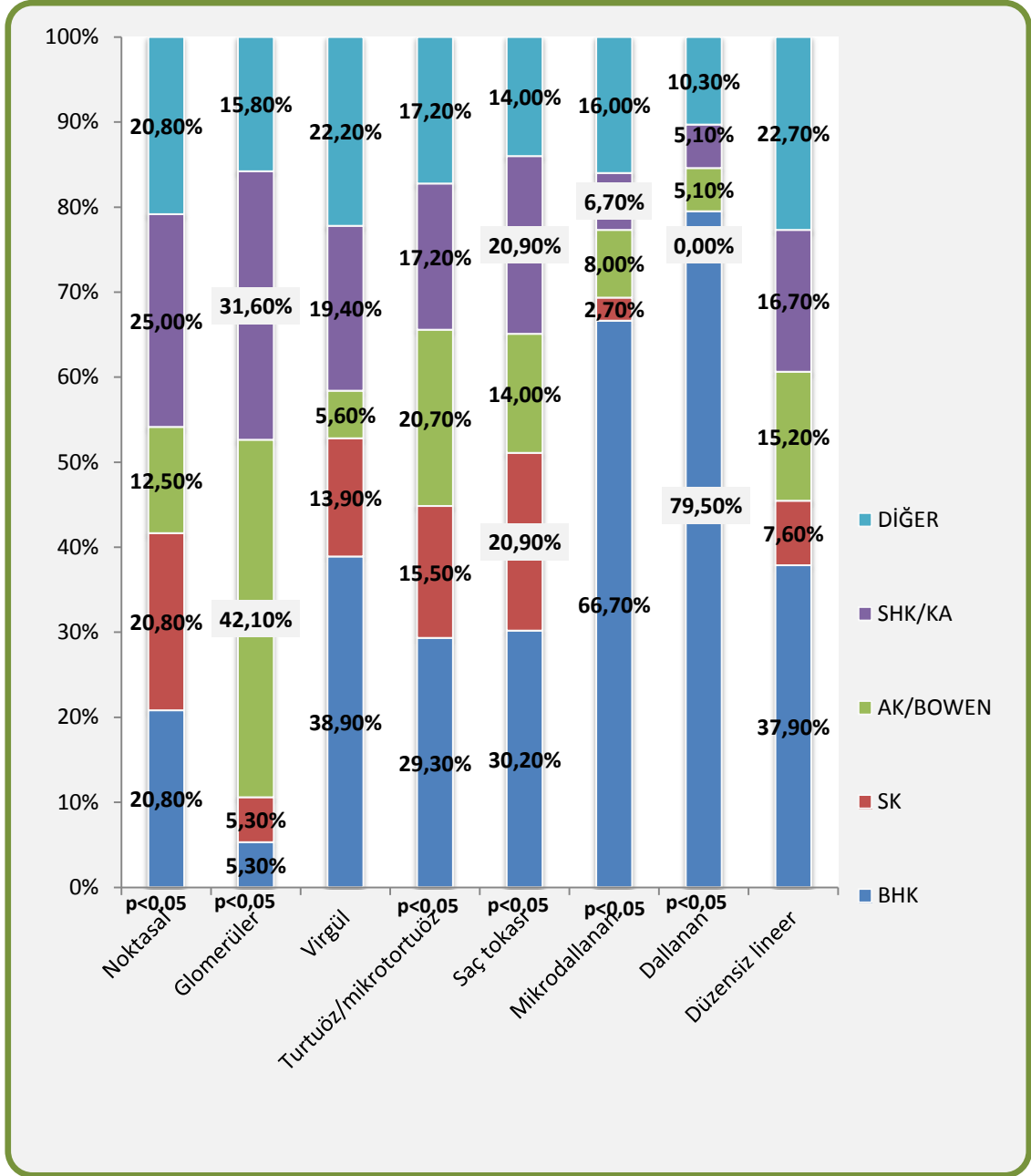
BHK lezyonlarında en sık olarak (%89,3) mikrodallanan damar paterni tespit edildi. Buna karşılık BHK için dallanan damarların pozitif prediktif değeri %79,5 idi.

AK/Bowen grubunda en sık izlenen vasküler morfoloji tortuöz damarlarken (%80), bu grup için pozitif prediktif değeri en yüksek (%42,1) damarlar glomerüler damarlardı. Bunlara ek olarak saç tokası şekilli damarlar AK/Bowen grubunda oldukça nadir izlenmekteydi (Şekil 15).

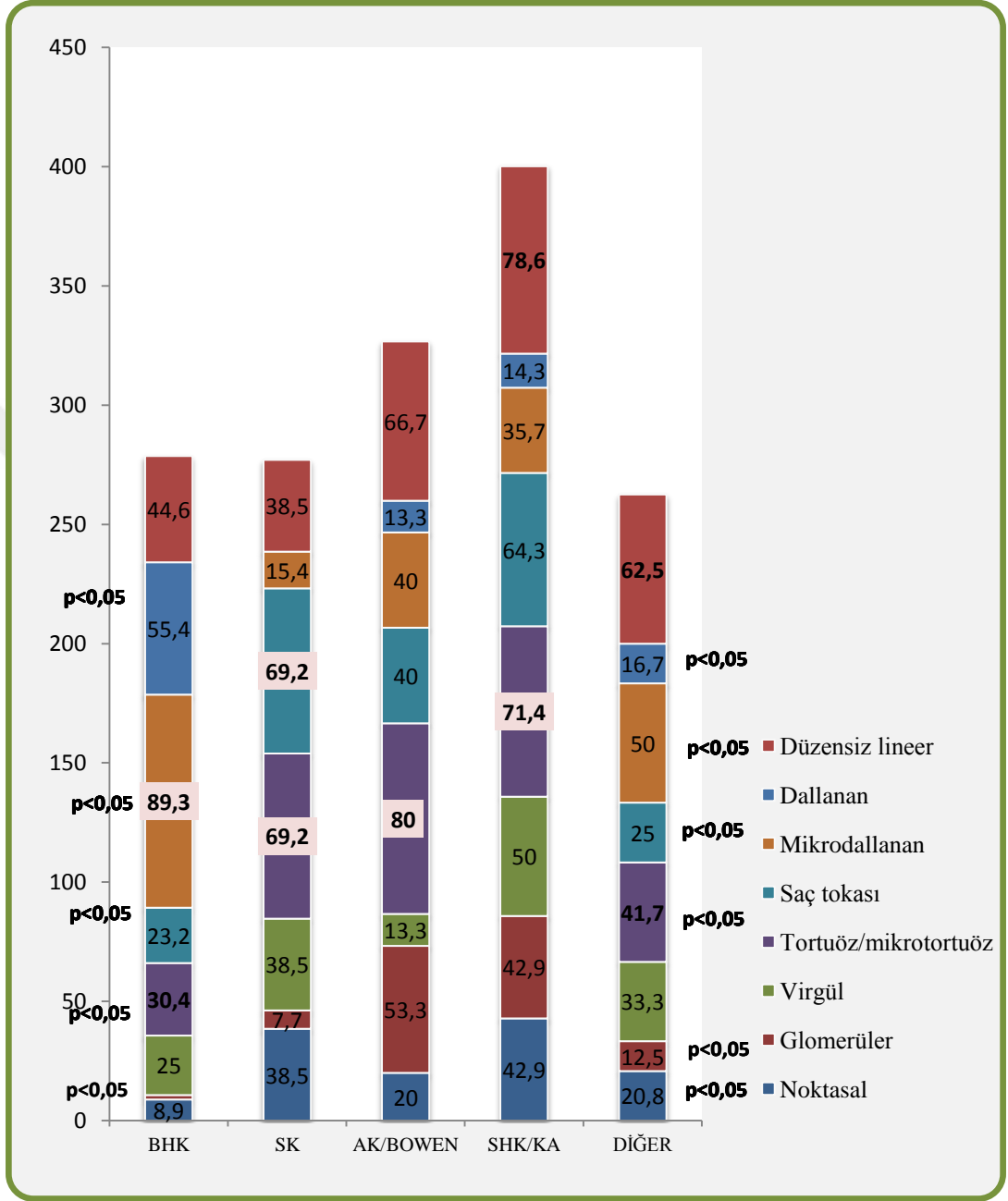
SHK/KA lezyonlarında %78,6 oranı ile en sık izlenen morfolojik patern düzensiz lineer damarlardı (Şekil 16). Düzensiz lineer damar dağılımı açısından çalışmamızdaki tümöral lezyonlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Bu grup içerisinde tortuöz/mikrotortuöz damar izlenme oranı %71,4 şeklinde yüksekti. Yine bu grup için pozitif prediktif değeri en yüksek olan vasküler morfoloji % 31,6 oranla glomerüler damarlardı(Şekil 15).

SK grubunda tortuöz/mikrotortuöz ve saç tokası şeklinde damarlar eşit oranda sık izlendi (%69,2)(Şekil 16).Saç tokası şekilli damarların SK ve SHK/KA grubu için pozitif prediktif değeri %20,9 bulundu. SK lezyonlarının hiçbirisinde dallanan damar morfolojisi izlenmedi (Şekil 15,16).

Virgül şekilli ve düzensiz şekilli damarların en sık BHK lezyonlarında % 38,9 ve %37,9 oranlarında izlenmiş olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Şekil 15).



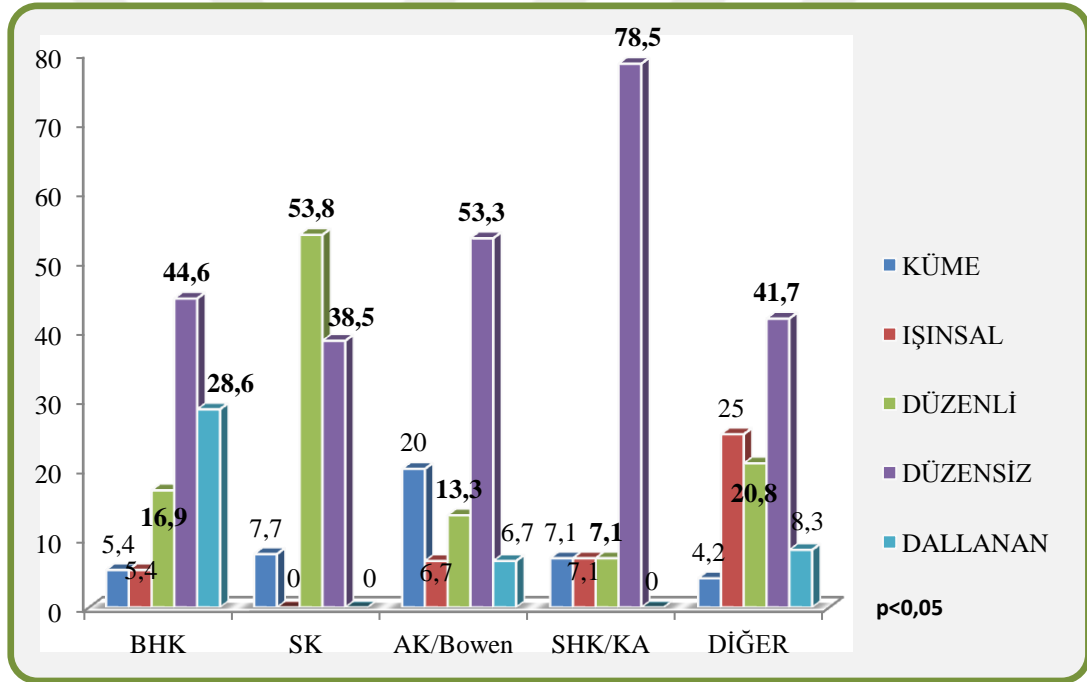
Şekil 15: Dermoskopik vasküler morfolojik paternlerin tümör tiplerine göre dağılımı



Şekil 16: Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında izlenen dermoskopik vasküler morfolojik paternlerin dağılımı. (Bir lezyonda birden fazla morfoloji izlenebildiği için değerlerin toplamı %100'ü aşmaktadır.)

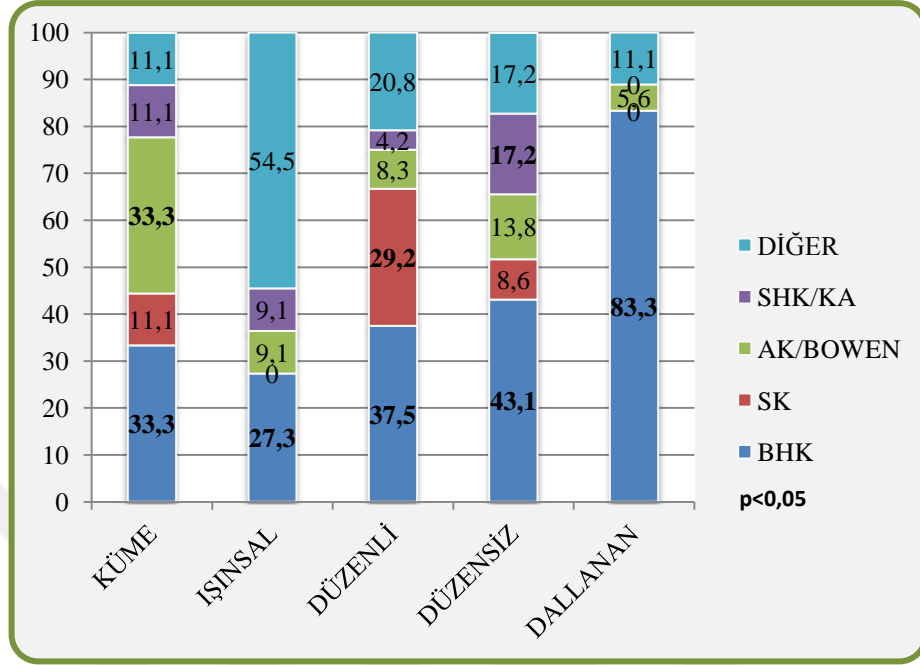


Dermoskopik incelemede tümörlerin vasküler dağılım paternleri küme, çizgisel, ışımsal, düzenli, düzensiz, dallanan, ip merdiven paterni olacak biçimde 7 tipte incelendi. İncelemeye göre BHK lezyonları için düzensiz dağılım paterni duyarlılığı %44,6 oranla en yüksek paterndi. Hiçbir lezyonda çizgisel ve ip merdiven dağılım paterni izlenmedi. Buna karşılık dallanan dağılım paterninin BHK için pozitif prediktif değeri % 83 idi. AK/Bowen grubu için en pozitif prediktif değeri en yüksek dağılım paterni küme dağılım olarak izlendi (Şekil 18). SHK lezyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) en sık dağılım paterni düzensiz dağılım olarak tespit edildi (Şekil 17).



**Şekil 17: Tümör tiplerine göre vasküler dağılım paternlerinin sıklığı\***

\*Hiçbir lezyonda ip merdiven ve çizgisel dağılım paterni izlenmediği için grafikte bu kriterlere yer verilmemiştir.

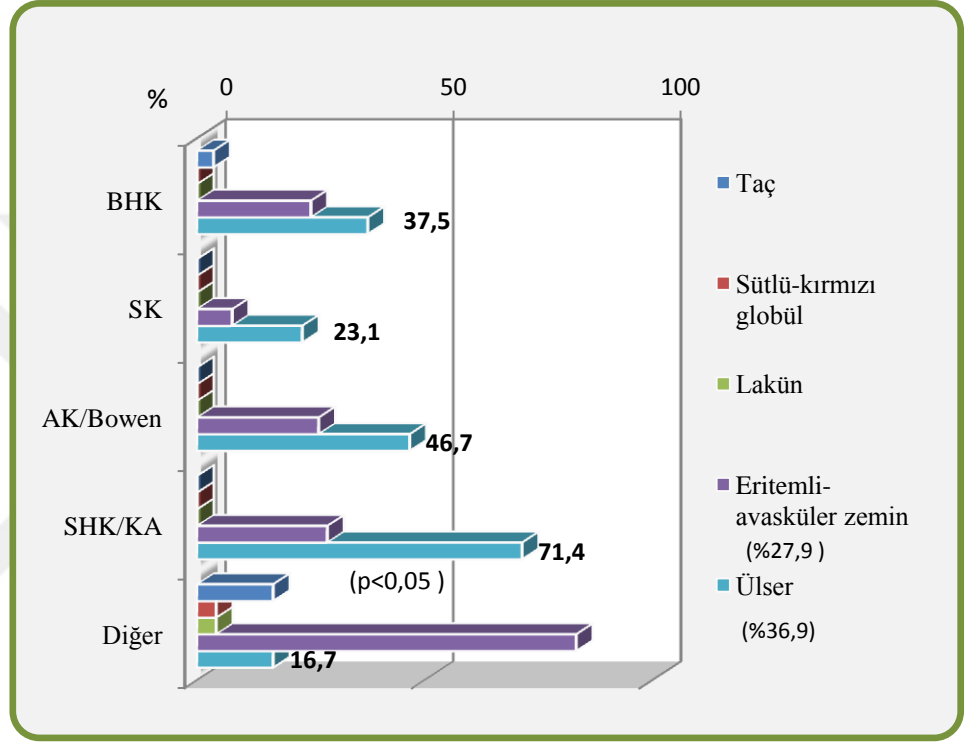


**Şekil 18:Vasküler dağılım paternlerini içerisindeki tümörlerin sıklığı\***

\*Hiçbir lezyonda ip merdiven ve çizgisel dağılım paterni izlenmediği için grafikte bu kriterlere yer verilmemiştir.

Dermoskopik olarak nonpigmente tümöral deri lezyonlarında ek kriterlerin varlığı da incelendi. Bu değerlendirmeye göre nonpigmente tümöral deri lezyonlarında ülser varlığı en sık (%36,9) izlenen özellikti ve bu ülserler istatistiksel olarak anlamlı farkla en sık SHK/KA grubunda izlendi( $p<0,05$ ) (Şekil 19). Ancak dermoskopik incelemede ülser mevcudiyeti BHK için %46,7 şeklinde yüksek prediktif değere sahip bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer ek kriterlerin tümör tipleri arasındaki sıklıkları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Diğer grubu içerisinde yer alan 2 amelanotik melanom lezyonunda, 3 piyojenik granülom lezyonunda, warty diskeratom, kaposi sarkomu, glomus tümörü ve pilomatriksoma lezyonunda eritemli avasküler zemin mevcuttu.



Şekil 19: Dermoskopik incelemede tümör alt tiplerinde ek kriterlerin izlenme sıklığı

#### 4.4. RKM İLE SAPTANAN VASKÜLER MORFOLOJİLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK TANILARINA GÖRE DAĞILIM ANALİZİ

RKM inceleme ile vasküler morfoloji paternleri yuvarlak damar, düz lineer damar, kıvrık lineer damar, dallanan damar, tübüler damar ve polimorfik damar paterni olacak biçimde 6 tipe ayrılarak incelendi.

Çalışmaya alınan nonpigmente tümöral lezyonlar içerisinde %82,8 oranla izlenen en sık vasküler morfoloji paterni kıvrık lineer damar paterni idi. Lezyonların % 88,5'inde bu morfolojik paternlerden en az ikisi bir arada izlenmekteydi. Polimorfik paternin izlendiği lezyonlarda en sık birliktelik % 14,6 oranla kıvrık lineer ve düz lineer damar birlikteliği olarak saptandı. Diğer vasküler morfolojik tiplerin sıklığına ilişkin verilere Tablo XI'de ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

**Tablo XI: RKM İncelemede İzlenen Vasküler Morfolojik Paternlerin Sıklığı**

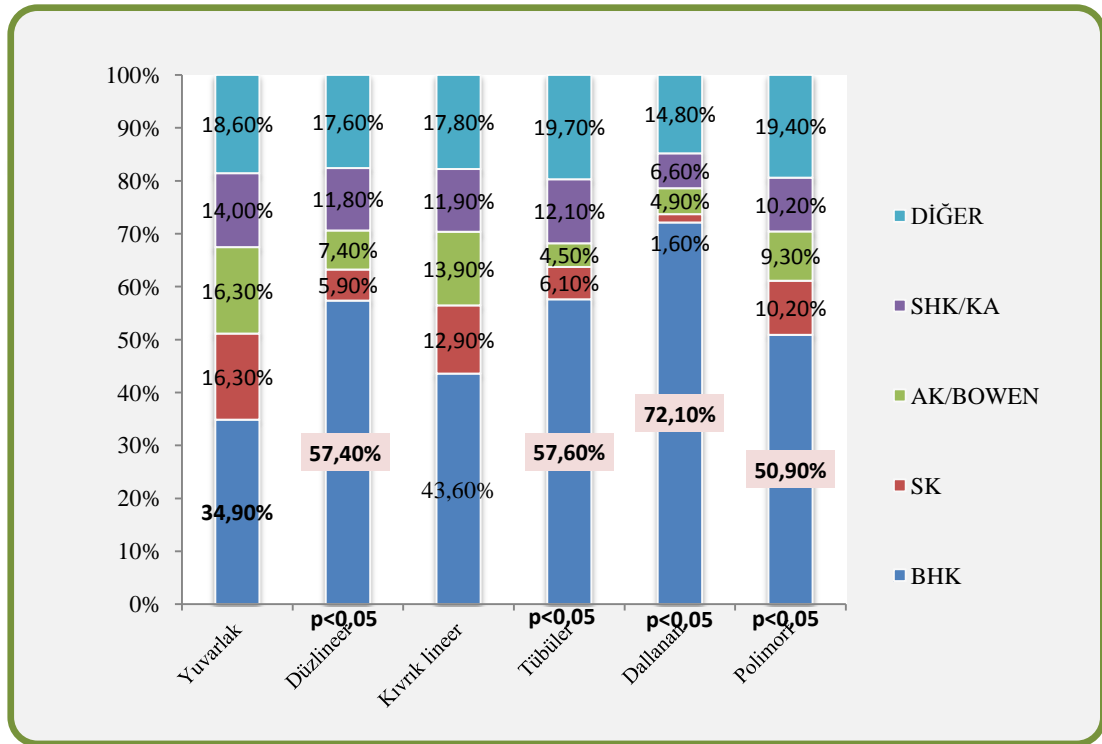
| RKM VASKÜLER MORFOLOJİ        | SAYI | %           |
|-------------------------------|------|-------------|
| <b>Yuvarlak damarlar</b>      | 43   | 35,2        |
| <b>Düz lineer damarlar</b>    | 68   | 55,7        |
| <b>Kıvrık lineer damarlar</b> | 101  | <b>82,8</b> |
| <b>Tübüler damarlar</b>       | 66   | 54,1        |
| <b>Dallanan damarlar</b>      | 61   | 50          |
| <b>Polimorfik damarlar</b>    | 108  |             |
| TOPLAM LEZYON SAYISI          | 122  | 100         |

\*Bir lezyonda birden fazla vasküler morfolojik özellik izlenebildiğinden toplam değerler %100'ü aşmaktadır.

RKM incelemede düz lineer, dallanan, tübüler şekilli damarlar ve bunlardan en az ikisinin bir arada izlendiği polimorfik patern istatistiksel olarak anlamlı biçimde ( $p<0,05$ ) BHK lezyonlarında sık izlenmekteydi. Yuvarlak damarların ve kıvrık lineer damarların BHK lezyonlarındaki sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 20).

RKM incelemede BHK lezyonlarında polimorfik vasküler patern gözlenme oranı %98,2 şeklinde yüksek saptandı (Şekil 21). Bu lezyonlarda %78,6 oranı ile kıvrık lineer ve dallanan morfoloji en sık izlenen tiplerdi. Buna ek olarak RKM incelemede birden fazla

vasküler morfolojik özelliğın bulunması BHK lezyonları için istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek pozitif prediktif değere sahipti (%50,9)(Şekil 20). Polimorfik yapı dışlanıp diğerk morfolojik tipler incelendiğinde ise bu grup için pozitif prediktif değeri ve duyarlılığı en yüksek vasküler morfoloji dallanan damarlardı (Şekil 20,21).

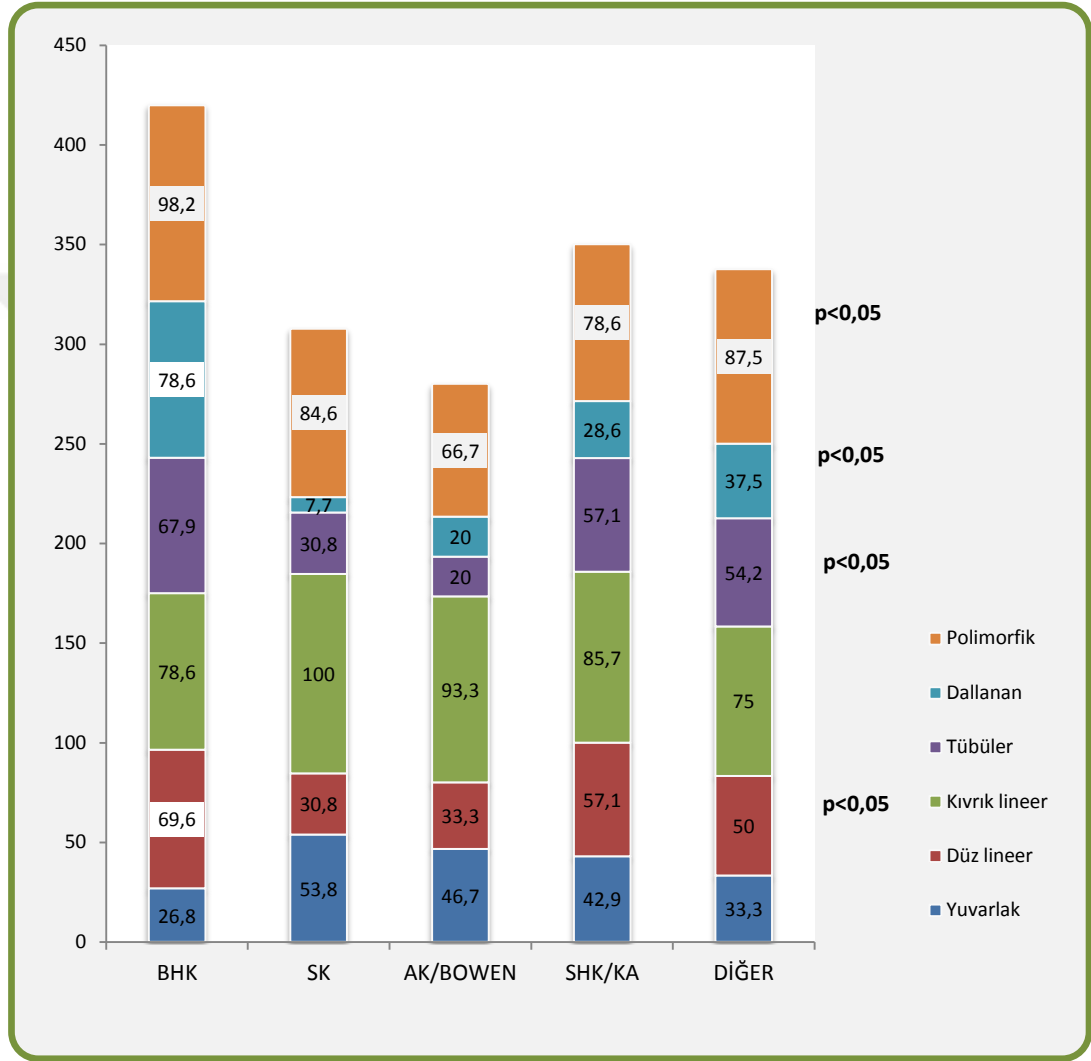


**Şekil 20: RKM ile saptanan vasküler morfolojilerin tümörlere göre dağılımı**

SK lezyonlarının tamamında kıvrık lineer damar gözlenirken bu oran AK/Bowen grubunda %93,3, SHK/KA grubunda%85,7 idi. Kıvrık lineer damarların lezyonlar arasında görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu grupta diğerk gruplara kıyasla dallanan damar morfolojisi izlenme oranı düşüktü ( $p<0,05$ ).

SHK/KA lezyonlar için polimorfik vasküler paternin duyarlılığı %78,6 olarak tespit edildi. Vasküler morfolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı biçimde, BHK'a yakın oranda yüksek sıklıkta düz lineer ve dallanan damar yapısı saptandı( $p<0,05$ ).

Diğer grubunda polimorfik patern sıklığı %87,5 saptandı. Morfolojik tipler içerisinde % 75 oranla lineer kıvrık damarlar bu grupta da en sık izlenen tipti (Şekil 21).

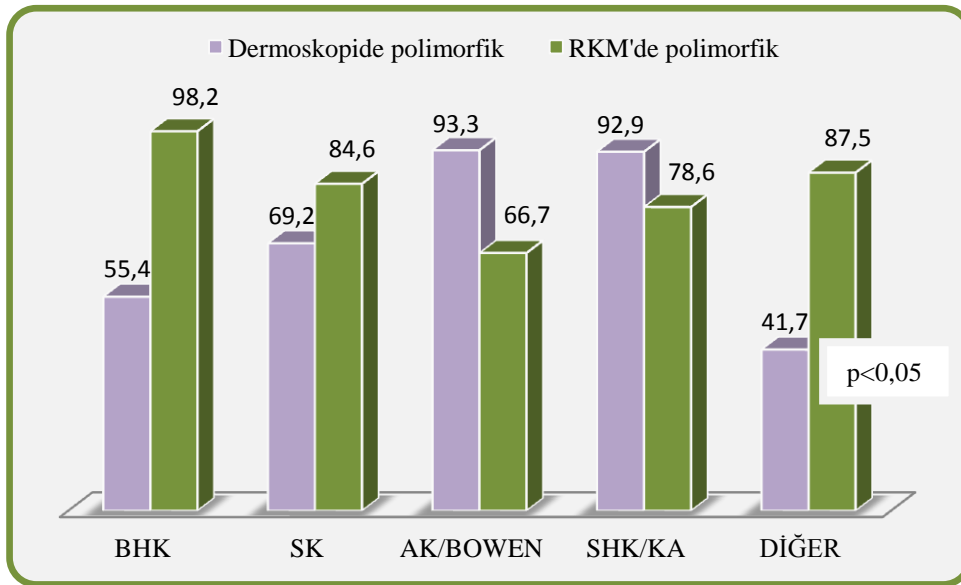


**Şekil 21: Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında RKM ile izlenen vasküler morfolojik paternlerin dağılımı. (Bir lezyonda birden fazla patern izlenebildiği için değerlerin toplamı %100'ü aşmaktadır.)**

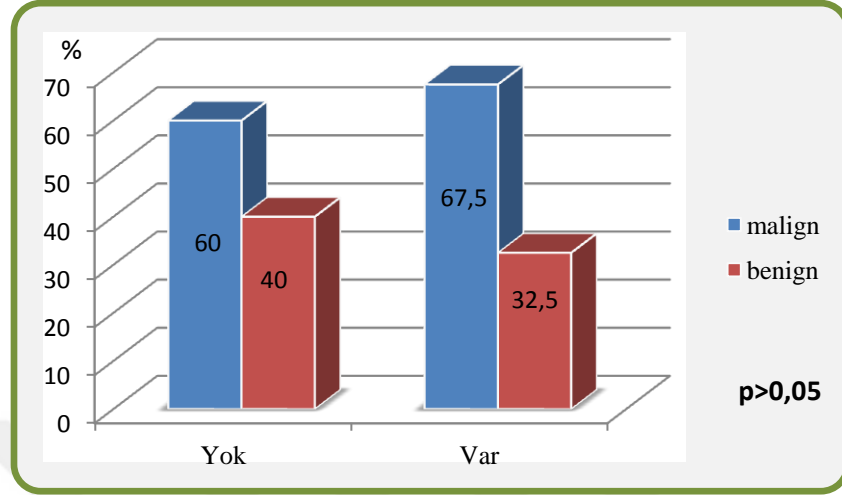
#### 4.5. DERMOSKOPI VE RKM İLE BİRDEN FAZLA VASKÜLER MORFOLOJİ GÖSTEREN LEZYONLARIN BENİGN-MALİGN POTANSİYELLERİ VE HİSTOPATOLOJİK TANILARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dermskopi ve RKM ile birden fazla vasküler morfolojik paternin izlendiği lezyonlar ayrıntılı olarak incelendi. Dermskopiye lezyonların %63,1'inde, RKM ile lezyonların % 88,5'inde bir lezyonda birden fazla damar morfolojisi izlendi.

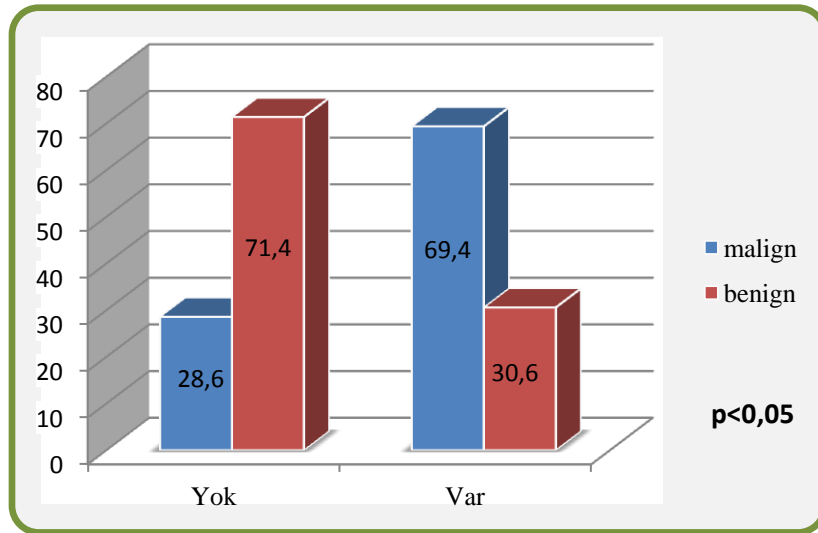
Dermskopik incelemede birden fazla vasküler patern sıklığı istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) AK/Bowen lezyonlarında yüksekti. Bowen lezyonları ayrıca değerlendirildiğinde bu oran %100 bulundu. RKM ile en sık BHK lezyonlarında polimorfizm tespit edildi (Şekil 22). Buna karşılık dermskopiye polimorfik patern izlenen bir lezyonun BHK olma olasılığı %40,3 iken, RKM de bu oran % 50,9 bulundu.



Şekil 22:Tümör tiplerine göre dermskopi ve RKM ile polimorfik patern izlenme oranları.



**Şekil 23: Dermoskopi ile polimorfik patern izlenen lezyonlar içerisinde benign ve malign tümör dağılımı**



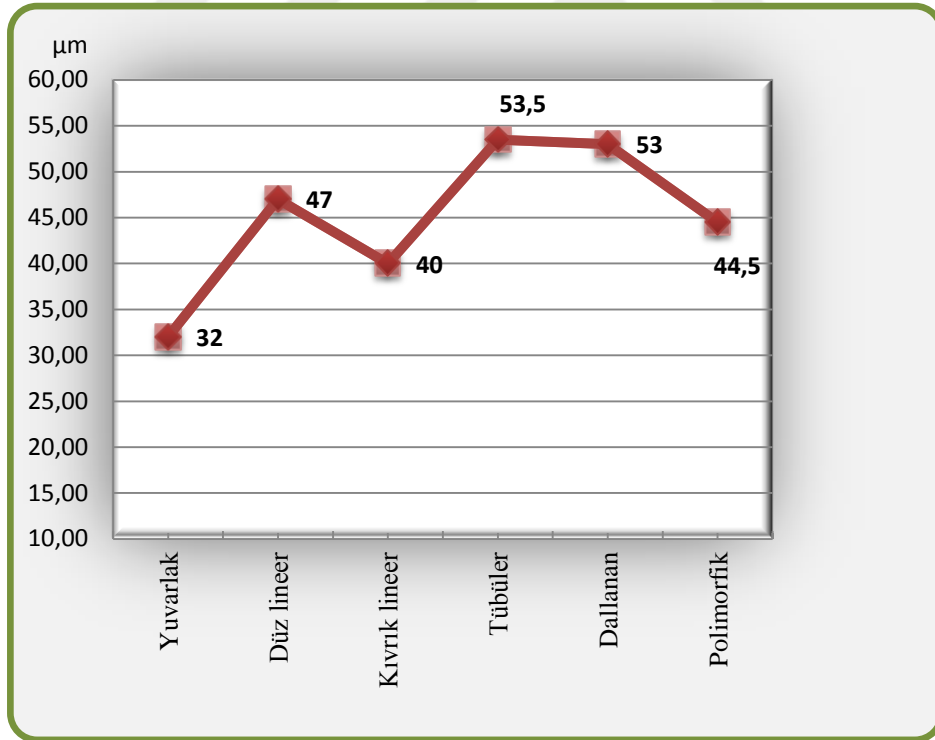
**Şekil 24: RKM ile polimorfik patern izlenen lezyonlar içerisinde benign ve malign tümör dağılımı**



RKM incelemede birden fazla vasküler morfolojinin izlendiği tümörlerin malign olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Dermoskopik olarak da polimorfik vasküler patern malign tümörlerde daha sık izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 23,24).

#### 4.6. RKM İLE SAPTANABİLEN DİĞER VASKÜLER ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

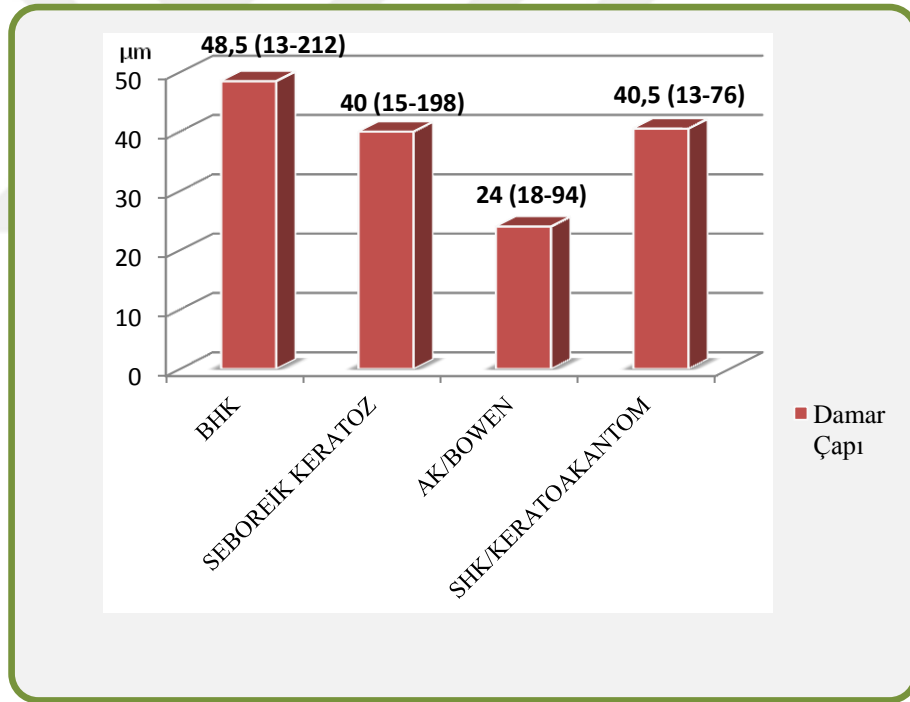
RKM incelemede belirli damar morfolojilerinin izlendiği tümörlerde ölçülen en geniş damar çaplarının ortanca değerleri göz önüne alındığında en yüksek değerler tübüler ve dallanan damarlarda tespit edilmiştir (53  $\mu\text{m}$ ) (Şekil 25).



Şekil 25: Vasküler morfolojik tiplere göre RKM ile ölçülen en geniş damar çaplarının ortanca değerleri ( $\mu\text{m}$  cinsinden).

Deri tümörlerinin histopatolojik tanılarına göre ölçülen en geniş damar çaplarının ortanca değerleri diğer grubunda yer alan nadir ve az sayıdaki lezyonlar dışlanarak incelendiğinde en geniş damar çapına ait en küçük ve en büyük değerler BHK grubunda elde edilmiştir (Şekil 26). BHK grubunun en geniş damar çapı ortanca değeri diğer gruplardan yüksek bulunmuştur.

Diğer grubunda yer alan 2 amelanotik melanom lezyonunun en geniş damar çap ölçümlerinin ortanca değeri 49,0 bulunmuştur.

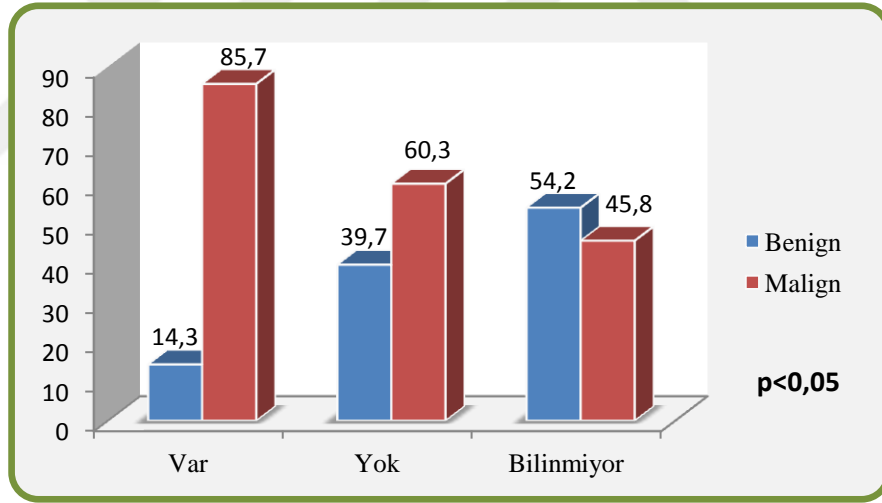


**Şekil 26: Deri tümörü tiplerine göre RKM ile ölçülen en geniş damar çaplarının ortanca değerleri (µm cinsinden).**

En az iki vasküler yapının mevcut olduğu video görüntülerinde tespit edilen akım yönlerine göre, birbirlerine göre zıt yönde akım gösteren damarların mevcudiyeti

lezyonların %28,7'sinde izlendi. Bu özelliği gösteren bir tümörün malign olma olasılığı %85,7 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu( $p<0,05$ ) (Şekil 27).Toplamda tüm malign tümörlerin % 38'inde, benign tümörlerin ise %11,6'sında zıt yönlü akım mevcuttu.

Kalın hiperkeratozik tümörlerde penetrasyon yetersizliği nedeni ile ve çok ince vasküler yapıların mevcut olduğu tümörlerde rezolüsyon düşüklüğü nedeni ile değerlendirmenin yapılamadığı 11'i malign,13'ü benign tümör bilinmiyor (% 19,7) grubuna dahil edildi. Akım yönünün tespit edilebildiği lezyonlar değerlendirildiğinde malign tümörlerin %44,1'inde, benign tümörlerin ise %16,6'sında zıt yönde akım gösteren vasküler yapılar izlendi.



**Şekil 27: RKM incelemede zıt yönlü vasküler akım varlığının benign ve malign alt gruplara göre dağılımı**

BHK ve AK/Bowen grubunda zıt yönlü akım varlığı diğer tiplere göre daha sık iken, SK lezyonlarında ve SHK/KA lezyonlarında eş yönlü akım daha sıktı. Ancak akım yönlerinin tümör tiplerine göre dağılım sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 28).



**Şekil 28: Tümör tiplerine göre RKM incelemede zıt yönlü vasküler akım varlığı\***

\*Akım yönünün tespit edilemediği lezyonlara grafikte yer verilmediği için toplam değerler % 100'ün altındadır.

#### **4.7. DERMOSKOPİ VE RKM İNCELEMENİN NONPİGMENTE TÜRÖRAL LEZYONLARIN TANISINDAKİ GÜCÜ VE YETERLİLİĞİNE İLİŞKİN ÖLÇÜTLERİN ARAŞTIRILMASI**

Türöral lezyonların tanısında altın standart tanı testi olan histopatolojik tanı temel alındığında dermoskopik incelemenin BHK için tanı sensitivitesi %75 iken RKM için bu oran %91,1 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı biçimde ( $p<0,001$ ) yüksek bulundu. Kappa uyumluluk analizine göre RKM tanıları ile histopatolojik tanıları kıyaslandığında BHK, SK, AK/Bowen, SHK/KA grupları için mükemmel uyum tespit edildi. Dermoskopik tanıların

uyum analizinde ise BHK/SK lezyonlarında önemli derecede uyum varken, diğer iki grupta ekseriyetle uyum mevcuttu (Tablo XII).

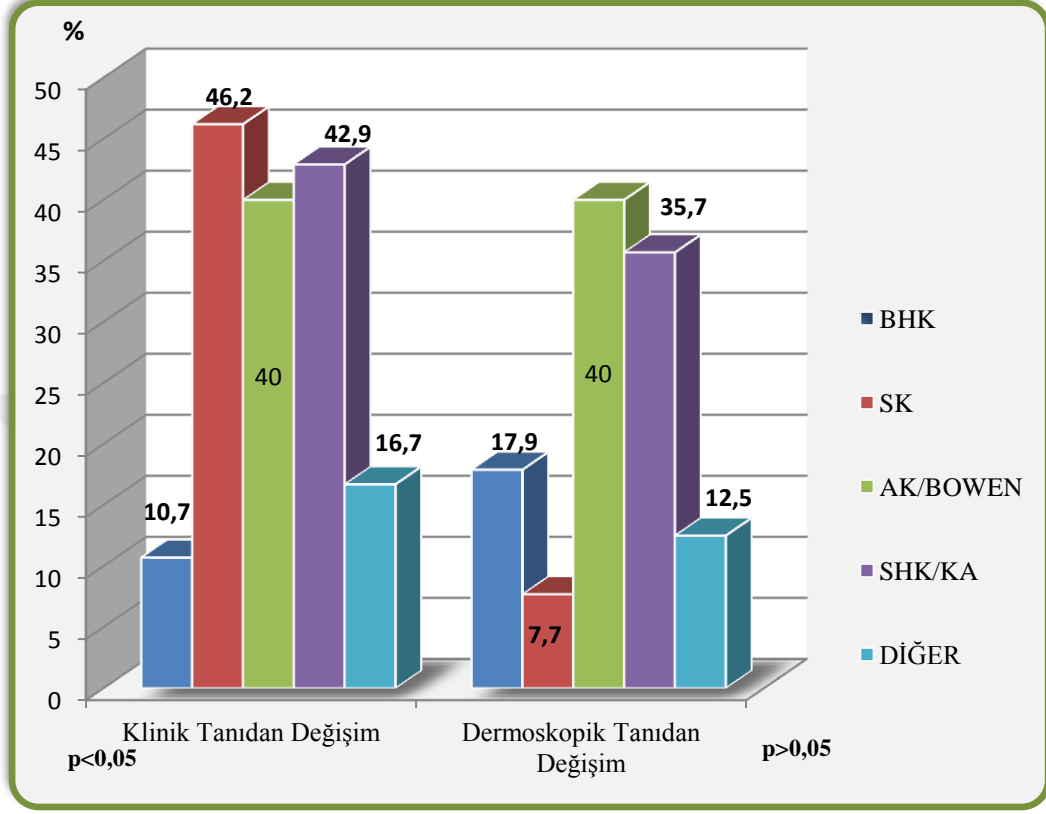
**TabloXII: Dermoskopi ve RKM Tekniğinin Tanısal Yeterlilik ve Güvenilirlik ölçütleri\***

|            | BHK        |          | SK         |          | AK/Bowen   |          | SHK/KA     |          |
|------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|
|            | Duyarlılık | Özgüllük | Duyarlılık | Özgüllük | Duyarlılık | Özgüllük | Duyarlılık | Özgüllük |
| Dermoskopi | %75        | %93,9    | %61,5      | %99,1    | %53,3      | %96,3    | %70        | %93,8    |
| p          | 0,000      |          | 0,000      |          | 0,000      |          | 0,000      |          |
|            | Duyarlılık | Özgüllük | Duyarlılık | Özgüllük | Duyarlılık | Özgüllük | Duyarlılık | Özgüllük |
| RKM        | %91,1      | %100     | %69,2      | %96,5    | %93,3      | %97,2    | %78,6      | %99,1    |
| p          | 0,000      |          | 0,000      |          | 0,000      |          | 0,000      |          |

\*Altın standart tanı olarak kabul edilen histopatolojik incelemeye göre dermoskopi ve RKM öntanımları kıyaslanmıştır. Fischer kesin <sup>2</sup> testi tüm değerler için 0,000 bulunmuştur.

Vasküler kriterler dışında bu çalışmada ayrıntısı ile irdelenmeyen diğer RKM özellikler de değerlendirilerek oluşturulan konfokal tanıların klinik tanı ve dermoskopik tanıyı ne yönde değiştirdiği irdelendi. Buna göre RKM %23 lezyonda tek başına klinik ön tanıyı altın standart histopatolojik tanı yönünde değiştirirken, %20,5 lezyonda dermoskopik ön tanıyı histopatolojik tanı yönünde değiştirmiştir. Şekil 29'da lezyonların nihai tanılarına yönünde değiştirilme oranları ayrıntılı olarak izlenmektedir.

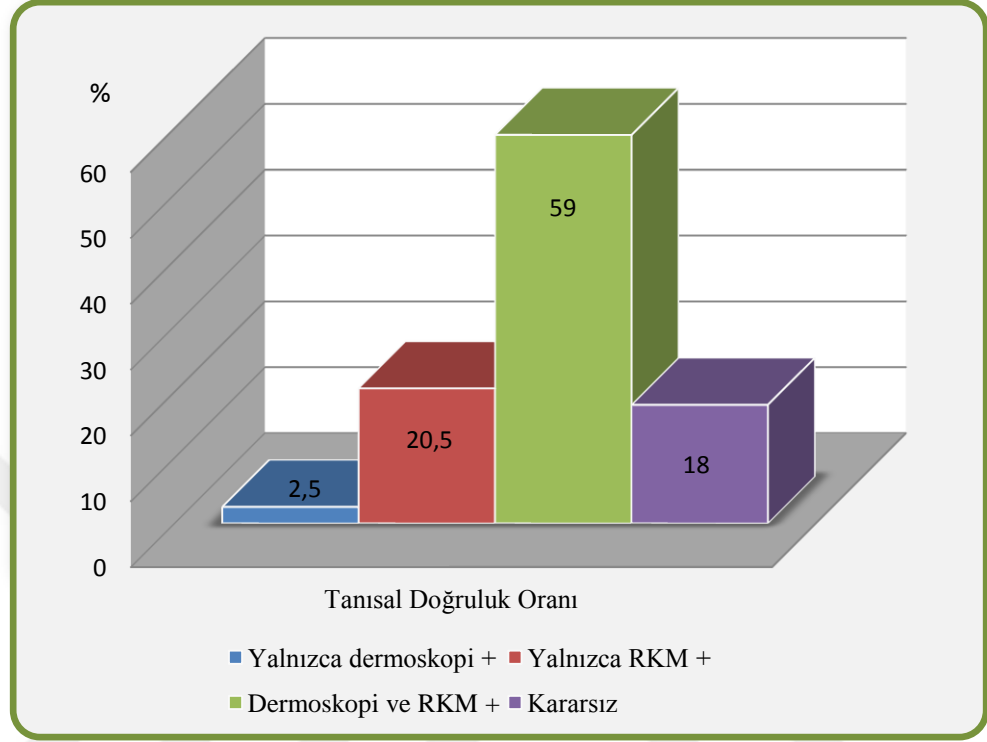
RKM istatistiksel olarak anlamlı biçimde en yüksek oranda SK, AK/Bowen, SHK/KA grubundaki lezyonlarda klinik ön tanının histopatolojik tanı yönünde değiştirilmesini sağlamıştır (p<0,05). Buna ek olarak en yüksek oranda AK/Bowen ve SHK/KA grubunda dermoskopik tanının değiştirilmesini sağlamıştır ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).



**Şekil 29: Tümör tiplerine göre klinik ve dermoskopik tanının RKM ile oluşturulan ön tanı ile doğru yönde değiştirilme oranları**

Lezyonların % 59'unda hem dermoskopi hem RKM ile belirlenen öntanılar histopatolojik tanı ile uyumlu idi. Lezyonların %20,5'unda sadece RKM'nin, %2,5'unda sadece dermoskopinin doğru öntanıyla sağladığı gözlemlendi (Şekil 30).

RKM nonpigmente tümöral lezyonların % 70,9'unda, dermoskopi ise % 61,5'unda doğru tanıyı sağladı.



**Şekil 30: Nonpigmente tümöral lezyonların noninvaziv tanısında dermoskopi ve RKM'nin tanısal doğruluk oranları**

## TARTIŞMA

Melanom dışı deri kanserlerinin dünya genelinde geçtiğimiz yıllar içerisinde insidansı giderek artmaktadır. Bu tümörlerde erken tanı prognozu belirleyen ana unsurdur(19-21). BHK ve AK insanlarda görülen en sık malign neoplazmlardır ve bu tümörlerin nlenmesine yönelik çabalarla birlikte toplum bilinci de giderek artmaktadır(208).

Melanom dışı deri kanserleri klinikte sıklıkla nonpigmente, pembemsi- kırmızı eritemli, sarımsı turuncumsu yahut morumsu renkte plak, papül veya nodül şeklinde izlenir. Klinik ve dermoskopik primer morfolojik ipuçlarının yetersizliği bu lezyonlarda, ayırıcı tanıda güçlük yaşanmasına ve yanlış tanı almalarına yol açabilir. Dahası bu tümörlerdeki malign potansiyelin hafife alınması ciddi sonuçlar doğurabilir.

Geçtiğimiz yıllar içerisinde deri kanserlerinde tarama, teşhis ve tedavi izleminde kullanılabilir noninvaziv diagnostik araçlar geliştirilmiştir. Bu teknikler etkilenmiş geniş deri alanlarının değerlendirilmesine ve böylece noninvaziv tedavi yöntemlerinin takibine de olanak sağlar(208). Penetrasyon derinliği, rezolüsyon, klinik uygulanabilirlik açısından değişken özellikler gösteren bu farklı yöntemlerin diagnostik yeterlilik, duyarlılık ve özgüllüklerine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Bu araçlar



içerisinde klinikte en yaygın kullanım alanı bulan teknik dermoskopedir. Diğerleri henüz bazı kanser merkezleri ve araştırma enstitülerinde kullanılmaktadır.

Dermoskopi pek çok deri tipinde, çıplak gözle görülemeyen vasküler yapıların değerlendirilmesine olanak sağladığından tipik pigmente yapıları barındırmayan nonpigmente tümörlerin tanısında kullanılabilir vasküler diagnostik kriterler geliştirilmiş ve nonpigmente deri tümörlerinin tanısında bu vasküler yapıların özel öneme sahip olduğu anlaşılmıştır(12,14,88).

Normal deride vasküler yapılar RKM tekniği ile dermoepidermal bileşke seviyesinde parlak melanosit ve bazal keratinositlerin çevrelediği dermal papilla içerisinde koyu alanlar olarak izlenir. Deri yüzeyine paralel seyredenler değişken şekilde uzanım gösteren kanaliküler koyu alanlar şeklinde, perpendiküler seyreden damarların kesitleri ise yuvarlak veya oval şekilde izlenir(96). İn vivo muayene ile eş zamanlı ve noninvaziv olarak kan hücrelerinin yuvarlanma hareketleri seçilebilir. Bu özellik vasküler yapının doğrultusu ve morfolojine ilişkin daha objektif bilgi edinmemizi de sağlar. RKM bu damar yapılarının lezyon içerisindeki dağılımı ve derinliği yanında çap ve morfolojileri hakkında da fikir edinebilmemizi sağlar(93).

Çalışmamıza yaşları 18-87 arasında değişen toplam 122 tümöral lezyonu bulunan 114 gönüllü dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 61.89 (SD: 14,34) idi. Gönüllülerin % 57'si erkek, %43'ü kadındı. Toplumumuzdaki dağılıma uygun biçimde katılımcıların % 45,6'sını deri tipi 2, % 42,1'ini deri tipi 3 bireyler oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen nonpigmente tümöral lezyonların % 76,2'si baş-boyun bölgesi yerleşimliydi.

Histopatolojik incelemede lezyonların 56'sı BHK, 13'ü SK, 8'i AK,7'si Bowen hastalığı, 11'i SHK, 3'ü KA olarak değerlendirildi. Diğer grubunda ise 4 sebace hiperplazi, 4 ektrin poroma, 3 pyojenik granulom, 2 amelanotik melanom, 2 sebace adenom, 2

trikilemmoma, 1 warty diskeratom, 1 pilomatriksoma, 1 kaposi sarkomu, 1 glomus tümörü, 1 fibrohistiyositik tümör, 1 ektrin spiradenom, 1 ektrin porokarsinom mevcuttu.

SK dışında tüm tümöral lezyonlar 64 üzeri yaş grubunda daha sık izlenmekteydi. 18-34 yaş grubu dışındaki tüm yaş gruplarında en sık tanı alan deri tümörünün BHK olması çalışma kapsamına yassı, eleve komponent içermeyen, olağan AK ve SK lezyonlarının alınmamış olması ile ilişkili olabilir. Deri tiplerine göre iki gruba ayrılan katılımcılar arasında deri tümörleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p<0,05$ ).

Çalışmamıza alınan nonpigmente tümöral lezyonların dermoskopik vasküler morfolojik değerlendirmesinde 8 tipi temel aldık. Bu tiplere göre tüm lezyonlar içerisinde en sık izlenen vasküler morfoloji mikrodallanan damar morfolojisiydi (%61,5).

Mikrodallanan damar morfolojisi sıklığı BHK'da diğer tümör gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farkla yüksekti. Literatürde bu ince kalibreli telenjiektazik damarların süperfisyel BHK lezyonlarında sıklıkla izlendiğinden bahsedilmektedir(168). Bizim çalışmamızda plak ve nodül oluşmuş BHK lezyonları için bu vasküler paternin duyarlılığı %89,3 özgüllüğü % 87,2, pozitif prediktif değeri %66,7 bulundu ( $p<0,05$ ).

Yapılan çalışmalarda mikrodallanan damar morfolojisinin süperfisyel BHK'u intraepidermal karsinomdan ayırt etmeye yarayan bir özellik olduğu yönünde bildirimler varsa da bizim çalışmamızda AK/Bowen grubundaki 6 olguda (%40), SHK/KA grubunda 5 olguda (%35,7) izlenmiş olması nedeni ile bu ayrımın her zaman yapılamayacağını gözlemledik(161).

Altamura ve arkadaşlarının çalışmasında BHK lezyonlarında noktasal damarlar %7,4, düzensiz lineer damarlar %4,9, saç tokası şekilli damarlar % 2,6 oranında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda noktasal damar sıklığı benzerdi. Ancak istatistiksel olarak düzensiz lineer damar sıklığı arasında tümörler arasında fark olmasa da BHK lezyonlarında

azımsanmayacak oranda düzensiz lineer damar ve saç tokası şekilli damarlar izledik (Şekil 16). Bunun nedeni söz konusu çalışmaya alınan BHK lezyonlarının %15,1'inin nonpigmente varyanta ait olması olabilir(165).

Çalışmamızda parlak kırmızı, sınırları açıkça izlenen geniş çaplı klasik dallanan damarlar BHK lezyonlarının %55,4'ünde izlenirken bu damarların izlendiği bir tümörün BHK olma olasılığı daha yüksekti (Şekil 15). Argenziano ve arkadaşlarının çalışmasında bu damarların sıklık (%82,1) ve pozitif prediktif değerinin (%94,1) daha yüksek bulunmasının nedeni, bizim çalışmamızda mikrodallanan damar morfolojisinin ayrı bir kategori olarak irdelenmiş olması olabilir(12).

Buna ek olarak içerisinde ağaç benzeri dallanan damar morfolojisinin de olduğu klasik BHK kriterlerinin pigment varyantlarda daha sık izlendiği bildirilmektedir. Dolayısı ile bizim çalışmamıza pigment lezyonların dahil edilmemesi, duyarlılık ve pozitif prediktif değerlerin daha düşük bulunmasının başka bir nedeni olabilir. Aynı çalışmada BHK lezyonunda melanositik komponent arttıkça klasik dallanan damar dışı damar yapılarının da sıklığının arttığı bildirilmektedir(165). Bizim çalışmamızda bu özelliklerin melanositten fakir BHK lezyonlarında da sıkça izlenebileceğini gözlemledik.

Bu çalışmada dermoskopik incelemede tortuöz/mikrotortuöz patern ayrı bir vasküler morfoloji olarak irdelendiğinden ve atipik morfoloji göstermese bile en az iki vasküler morfoloji varlığı polimorfik patern olarak değerlendirildiğinden BHK lezyonlarında literatürdeki sıklığın çok üzerinde polimorfik vasküler morfoloji izlendiğini düşündük (Şekil 22)(166). Ek olarak çalışmamızda nonpigmente tümöral lezyonlardan dermoskopide polimorfik vasküler yapı izlenen bir lezyonun BHK olma olasılığının diğer tümör gruplarına göre anlamlı ( $p<0,05$ ) biçimde yüksek olması dikkat çekiciydi.

Çalışmamızda saç tokası şekilli damarların SK lezyonları için pozitif prediktif değeri %20,9, duyarlılığı % 69,2, özgüllüğü %68,8 olarak hesaplandı. SHK/KA için pozitif

prediktif değeri % 20,9 iken duyarlılığı %64,3 şeklinde benzerdi ( $p<0,05$ ). Buna karşılık literatürde saç tokası şekilli damar izlendiğinde lezyonun SK olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir(12). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar çalışmaya sıradan SK lezyonlarının değil nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısına girebilecek özellikler gösteren, irrite ve atipik görünümlü lezyonların alınması ile ilişkilendirildi. Yapılan çalışmalar bu görüşümüzü destekler biçimde irrite seboreik keratoz lezyonlarında vasküler morfolojinin çok değişken olabileceğini göstermiştir(13,73).

Ek olarak literatürdeki verilere uyumlu biçimde bizim çalışmamızda da SHK/KA lezyonlarında vasküler dağılım düzensizliği oranı SK lezyonlarındakine göre istatistiksel olarak anlamlı farkla yüksekti ( $p<0,05$ ) (Şekil 17). Dolayısı ile atipik görünümlü SK lezyonlarında vasküler morfoloji çok değişkenlik gösteriyor ve tipik saç tokası şekilli damarlar daha az oranda izleniyor ise bile bu düzenli vasküler dağılım özelliğinin ayırt edici olabileceğini gözlemledik.

Yakın tarihte Huerta-Brogeras ve arkadaşlarının 178 AK lezyonu üzerinde yaptıkları çalışmada dermoskopik incelemenin duyarlılığı %98,7, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur(151). Çalışmamızda AK ve Bowen lezyonları bir arada değerlendirildiğinden daha düşük sensitivite değeri (% 53,3) elde edildiği kanaatindeyiz. Ancak bu çalışma ile benzer biçimde dermoskopinin diğer tümöral lezyonlar içerisinde AK/Bowen grubu için duyarlılığı %93,3 şeklinde yüksekti. Yine bu çalışmada düzensiz dalgalı lineer damarların AK lezyonları için %95 spesifitesi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tortuöz/mikrotortuöz olarak adlandırdığımız ince lineer kıvrık damarların bu grupta %80 duyarlılık ile izlendiği ancak özgüllüğün bu vasküler yapının çalışmamızda yer alan çok çeşitli tümörlerde de sıklıkla saptanması nedeni ile düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ )(Şekil 15,16).

Glomerüler damarlar bowen hastalığında sıklıkla izlenir. Bizim çalışmamızda AK/Bowen grubunda glomerüler damarların sıklığı %53,3 olarak daha düşüktü. Yalnızca

Bowen lezyonları ayrı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) biçimde glomerüler damarların bowen lezyonları içindeki sıklığı Mun ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde %71,4 iken, özgülüğü çok daha yüksek (%95,1) bulundu(209).

Zalaudek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glomerüler damarların Bowen hastalığında görülme sıklığı %90, değişken tümörler içerisinde pozitif prediktif değeri %61,9 olarak bildirilmiştir(136). Mun ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise glomerüler damarların %77 gibi daha az sıklıkta görüldüğü ve düzensiz lineer (%12), noktasal(%12) ,polimorfik/atipik (%8), dallanan damarların da (%4) azımsanmayacak oranda görüldüğü bildirilmiştir(209). Bizim çalışmamızda bu oranların daha yüksek oranlarda izlenmiş olması çalışmamızdaki Bowen lezyonu sayısının daha az olması ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

AK ya da Bowen hastalığı, invaziv SHK'a progrese oldukça saç tokası ve lineer irregüler damarlar izlenmeye başlar(152). Bizim çalışmamızda da bu bulguları destekler biçimde SHK/KA grubunda düzensiz lineer ve saç tokası şekilli damarların izlenme oranı yükselirken, glomerüler damar izlenme oranı düşmekteydi (Şekil 15).

Kreusch ve arkadaşları noktasal damarların melanositik ve nonmelanositik pek çok lezyonda izlenebileceğini bildirmelerine karşın, Argenziano ve arkadaşlarının çalışmasında noktasal damarların % 90 oranında melanositik lezyonlar için prediktif olduğu belirtilmektedir(12,135). Bizim çalışmamız kapsamına aldığımız tümörler nonpigmente tümöral lezyonlar olduğu ve sadece 2 amelanotik melanom dışında melanositik lezyon bulunmadığı için bu kıyaslamayı yapamadık. Ancak nonpigmente, nonmelanositik lezyonlar kapsamında noktasal damar mevcudiyetinin SHK/KA grubu için prediktif olabileceği kanaatine vardık (Şekil 15). Buna ek olarak SHK/KA grubunda noktasal damarlar da istatistiksel olarak anlamlı farkla daha sık izlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 16). Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz SHK/KA grubundaki vasküler paternlere ilişkin veriler

literatürdeki noktasal ve düzensiz lineer damarların izlendiği lezyonların eksize edilmesi yönündeki görüşleri destekler nitelikteydi(14,210).

SHK/KA grubu için polimorfik vasküler yapının duyarlılığı %92,9, pozitif prediktif değeri % 16,9 şeklinde izlendi ( $p<0,05$ ). Ancak bu bulguların AK/Bowen grubunda da benzer biçimde yüksek olması (Şekil 22) vasküler polimorfizmin AK-SHK spektrumunda ayırıcı tanıda tek başına yeterli olmadığını desteklemekteydi.

Çalışmamızda yer alan 2 nonpigmente tümöral lezyon histopatolojik incelemede amelanotik melanom olarak sonuçlandı. Diğer grubu içerisinde incelenen bu iki lezyon da dermoskopik olarak vasküler polimorfizm göstermekteydi. Her iki lezyonda da noktasal, virgül şekilli ve düzensiz lineer biçimli damarlar lezyon boyunca düzensiz dağılım göstermekteydi. Dermoskopik ek kriterlerden lezyonlardan birinde ülser mevcut iken, her iki lezyonda da avasküler eritematöz zemin gözlemlendi.

Vasküler dağılım paternleri incelendiğinde kümesel dağılım hem BHK hem AK/Bowen grubu için % 33,3 pozitif prediktif değere sahipken AK/Bowen grubunda çok daha sık görüldüğü izlendi. Dallanan dağılım paterni BHK lezyonları için yüksek pozitif prediktif değere sahipti. Hiç bir SK ve SHK/KA lezyonunda bu patern izlenmedi. SK lezyonlarında en sık düzenli dağılım paterni izlenirken diğer tüm gruplarda en sık izlenen dağılım paterni düzensiz/rastgele dağılım paterniydi. Bu nedenle SHK/KA grubunda istatistiksel olarak yüksek oranda düzensiz dağılım paterni izlenmiş olsa da (%78,5), bu paternin izlendiği bir lezyonun SHK/KA olma olasılığı düşük bulundu (Şekil 17,18).

Dermoskopik incelemede irdelenen ek kriterlere göre nonpigmente tümöral lezyonlarda % 36,9 oranında en azından dermoskopik olarak saptanan ülser mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı farkla SHK/KA grubunda ülser sıklığı diğer gruplardan yüksekti. İkinci en sık gözlenen özellik eritemli avasküler zemin özelliğinin tümörler arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da SK dışındaki gruplarda

görmezden gelinmeyecek düzeyde izlenmiş olması dikkatimizi çekti (Şekil 19). Diğer grubu içerisindeki 2 amelanotik melanom ve 3 piyojenik granülom lezyonun tamamında bu özellik izlendi.

RKM incelemede vasküler yapılar yüzeye horizontal uzanan tübüler veya perpendiküler uzanan yuvarlak şekilli nonrefraktil kanallar şeklinde izlenir. RKM incelemede izlenen vasküler özellikler üzerinde henüz oluşturulmuş ayrıntılı bir terminoloji yoktur. Gözlemlerimizden yola çıkarak oluşturduğumuz vasküler morfolojik terminolojide kıvrık lineer damarlar, düz lineer damarlar, tübüler ve dallanan damarlarda pozitif yönlü mükemmel uyum (K:0,8) gösterdi. Yuvarlak damarlarda pozitif yönlü çok kuvvetli uyum (K:0,7), atipik/polimorfik damarlarda pozitif yönlü ekseriyetle uyum (K:0,4) tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulundu (Tablo VIII).

RKM incelemede lezyonların % 88,5'inde birden fazla vasküler morfoloji izlendi. İzlenen morfolojiler içerisinde en sık gözlenen kıvrık lineer damarlardı, bu vasküler morfolojinin tümörler arasındaki dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

RKM incelemede vasküler sayı ve çap artışı ile karakterize anormal kan akımı BHK lezyonlarında sıklıkla izlenir. Neoplastik anjiyogenezin bir sonucu olarak burada damarlar tümör agregatları arasında kıvrılarak ve dallanarak seyrederek(104). BHK lezyonlarında artmış damarlanmanın konfokal mikroskopi ile izlenme duyarlılığı % 95,8 bulunmuştur(191). Bizim de çalışmamızda BHK lezyonlarında yuvarlak damarlar dışında tüm morfolojiye ait vasküler yapıları sıklıkla tespit etmemiz bu görüşleri destekler nitelikteydi (Şekil 20). Lezyonların % 98,2 sinde birden fazla morfolojiye ait vasküler yapı izlenmiş olmamızda bu artmış anjiogenezin bir başka ifadesi olarak değerlendirildi.

Literatürde dallanma gösteren kanaliküler damarların hem dermoskopi hem konfokal ile rahatlıkla seçildiği ve farklı vasküler özellik gösteren seboreik keratoz ve SHK

lezyonlarından konfokal inceleme ile ayırt etmeye yarayabileceğinden söz edilmektedir(192). Biz de dermoskopideki ağaç dalı benzeri damarların konfokal karşılığı sayılabilecek biçimde, içerisinde dallanan damarların BHK için %72,1 prediktif değere sahip olduğunu gözlemledik. Yine dallanma göstermeyen kalın tübüler damarlar ve tümör adalarını çevreleyerek uzanan düz lineer damarların istatistiksel olarak anlamlı farkla prediktif değerini yüksek bulduk (Şekil 20).

Aktinik keratoz lezyonlarında RKM ile yüzeysel dermiste dermal papillalar içerisinde hafif elonge küçük yuvarlak kan damarlarının izlendiği bildirilmektedir(10,110). Biz de AK/Bowen grubunda % 93,3 oranında, sadece bowen lezyonlarının ise %100'ünde dermal papillalarda kıvrık S şekilli vasküler yapıları izledik ancak bu damarlar tüm tümör tiplerinde sıklıkla izlendiğinden klinik olarak anlamlandırılmadı. Bowen lezyonlarında dermal papilla içerisinde horizontal uzanım gösteren sarmal şekilli damarlar kıvrık lineer damarlar grubunda değerlendirildi. Bu damarların Ahlgrimm-Siess ve arkadaşlarının çalışmasında da olduğu gibi glomerüler damarların karşılığı olduğu izlenimi edindik(193).

Buna ek olarak kıvrık lineer damarların tümörler arasında dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda dermoskopi ile en yüksek oranda polimorfizm saptanan lezyonlar oldukları halde, RKM ile en az vasküler çeşitliliği göstermeleri dahil edilebilme kapsamında bu lezyonların hiperkeratozik ve proliferatif özellikte seçilmeleri ve RKM'nin dermise penetre olarak bu papilla içerisinde hafif elonge olmuş nispeten ince vasküler yapıları göstermekte yetersiz kalması ile ilişkilendirildi.

İnvaziv SHK'da hiperkeratozun belirgin olması, yüksek kırıcılık indeksine sahip keratinin ışığı geri yansıtması nedeni ile RKM görüntüleri derin tabakalarda netliğini yitirir. Ancak yine de AK ve Bowen lezyonlarında olduğu gibi bozulmuş ve küçülmüş dermal papilla konfigürasyonları içerisinde görüntüleme yüzeyine perpendiküler uzanım gösteren kıvrık veya küçük yuvarlak damar kesitleri şeklinde izlenebildiği



belirtilmektedir(109,194). Biz de çalışmamızda SHK/KA en yüksek oranda kıvrık lineer damarlar olmak üzere, tübüler ve düz lineer damarları da sık izledik.

KA grubundaki 3 olguda santral krut çevresinde radyal biçimde yerleşim gösteren kıvrık lineer damarları dermoskopik imajlardaki saç tokası şekilli damarların karşılığı olarak değerlendirdik. Çalışmamızda tanımladığımız RKM vasküler morfolojilerinin SHK/KA grubu için prediktif değerleri dallanan damar morfolojisi dışında birbirine yakındı (Şekil 20).

SK lezyonlarında dermal papilla düzeninin bozulmasına bağlı yüzeye paralel ve oblik uzanım gösteren luplar şeklinde izlenebildiği belirtilmektedir(195). Ek olarak özellikle irrite seboreik keratoz lezyonlarında ince saç tokası şeklinde damarların varlığından söz edilmektedir(211). Bizim çalışmamızda tüm SK lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da saç tokası şekilli damarların da içinde bulunduğu kıvrık lineer damarların %100 oranında izlenmiş olması dikkat çekiciydi. Yine yüzeye dik uzanım gösteren yuvarlak damarlar bu grupta % 53,8 oranında izlendi (Şekil 24). Buna ek olarak çalışmamızın dizaynı gereği nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısında karışıklığa yol açabilecek tipte irrite SK lezyonların değerlendirilmiş olması nedeni ile lezyonlarda yüksek oranda vasküler polimorfizm izlendiğini düşündük.

Piyojenik granulom lezyonlarında RKM ile dermiste yuvarlak oval lobüller içerisinde kanaliküler yapılar şeklinde izlenen oldukça çok sayıda ve yoğunlukta, elonge kan damarları izlenir(121,196). Biz de Grazzini'nin çalışmasına benzer biçimde 3 pyojenik granulom lezyonunun hepsinde yüzeysel dermiste sayıca artış göstermiş ve genişlemiş tübüler, düz, kıvrık lineer damarları izledik.

Bunun dışında RKM tekniği ile amelanotik melanomda artmış sayıda ve atipik tortuözite gösteren damarların izlendiği bildirilmektedir(117). Çalışmamızda diğer grubunda değerlendirilen 2 olguda da çok sayıda vasküler morfolojinin bir arada izlendiği,

yoğun elonge tübüler ve düz ve kıvrık lineer özellikte damarlar izledik. Diğer grubunda yer alan 4 ekrin poroma lezyonunda da vasküler morfolojide çeşitlilik fazla izlendi. Literatürde de bildiriliği gibi bu tümörlerde artmış vaskülarizasyon dikkati çekmekteydi(120).

RKM tekniği ile çalışmamızda tanımlanan vasküler morfolojilerden aynı görüntü içerisinde iki ya da daha fazlasını bulunduran tümörler polimorfik olarak değerlendirildi. Kullandığımız RKM cihazı ile lezyonun bütünü değil bir kısmı değerlendirilebilmesine rağmen BHK, SK ve diğer grubunda polimorfizmin dermoskopi ile saptanabilenden daha yüksek oranda saptanması RKM'nin vasküler yapıların daha ayrıntılı değerlendirebilmesine olanak sağladığını desteklemekteydi. Buna karşılık AK/Bowen ve SHK/KA grubunda bu oranın daha az olmasını RKM'nin hiperkeratozik lezyonlarda penetrasyonunun kısıtlı olması ile ilişkilendirdik.

İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da dermoskopide polimorfik vasküler yapı bulunduran tümörlerin % 67,5'u, bulunduramayanların da % 60'ı malign potansiyel göstermesi nedeni ile %7,5 oranında daha fazla riskin klinikte ve farklı tümör grupları arasındaki mukayeselerde anlamı olabileceği kanaatindeyiz (Şekil 23).

Buna karşılık RKM'de polimorfizm izlenmesinin benign ve malign potansiyelle ilişkisi oldukça çarpıcıydı. Polimorfizmin izlendiği grupta malignite oranı istatistiksel olarak anlamlı farkla vasküler polimorfizm göstermeyen gruptan yüksekti ( $p<0,05$ ). Bu gözlemlerimize dayanarak RKM görüntülemeye tanımladığımız vasküler tiplerden en az ikisini bulunduran tümörlerin malign olma olasılığının daha yüksek olduğu izlenimine vardık (Şekil 23).

RKM ile bir lezyon içerisinde gördüğümüz vasküler lezyonların çapları ölçülerek lezyon içerisindeki en yüksek değer dikkate alındığında tübüler ve dallanan damarların olduğu lezyonlarda en yüksek ortanca değerleri elde ettik. Ancak bir lezyonda birden fazla vasküler komponent olduğunda morfolojik tanım gereğince de kalın olan tübüler ve

dallanan damarların çapları baz alınmış olduğundan yuvarlak damarlar ve ince kıvrık lineer damarların olduğu lezyonlarda da elde edilen değerler bu damarlara ait çap ortanca değerlerini yansıtmamaktadır.

Damar çapları ortanca değerleri dikkate alınarak tümör tipleri incelendiğinde BHK lezyonlarında en geniş çaplı damarlara sahip olduğu söylenebilir. Buna ek olarak ölçülebilen en küçük damar çapları da BHK lezyonlarında izlenmiştir. Dolayısı ile BHK lezyonlarının polimorfik yapısı gibi bu polimetrik vasküler yapısı da çalışmamızda dikkat çekmek istediğimiz bir başka nokta olmuştur.

Diğer grubu içerisinde yer alan iki amelanotik melanom lezyonu ayrı olarak incelendiğinde en geniş damar çapı ortanca değeri 49,0 şeklinde diğer tüm gruplardan yüksektir. Ancak olgu sayısının azlığı nedeni ile genelleme yapmak güçtür.

RKM ile video incelemelerde akım yönü lezyonların % 80,3'ünde değerlendirilebildi. Değerlendirmenin yapılabildiği lezyonlarda malign lezyonlarda daha sıklıkla zıt yönlü akım izlenmesi ve zıt yönlü akım izlenen bir lezyonun malign olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı farkla yüksek bulundu (Şekil 27). Lezyon tiplerine göre zıt yönlü akım özelliği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en az oranda SK lezyonlarında, en sık da AK/bowen grubunda izleniyor olması dikkat çekiciydi.

Bugün için bu sonuçların klinik anlamı bilinmese de malign potansiyeldeki bir tümör dokusundaki muhtemel daha karmaşık anjiogenezin anlaşılması ve kinikte RKM ile nonpigmente tümöral lezyonlarda benign-malign potansiyelin anlaşılmasında ipucu olabileceği kanaatindeyiz.

Klinik, dermoskopi ve RKM ile oluşturulan ön tanımlar altın standart tanı yöntemi histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığında BHK ve AK/bowen hastalığı tanısında RKM'nin yüksek sensitivite ve spesifite göstermesi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Bu değerler literatürde bildirilen değerlere benzerdi(105,191)

Buna karşılık SK ve SHK/KA grubunda yüksek özgüllük ve daha düşük duyarlılık değerleri gösterdi ( $p<0,001$ ). Bu lezyonlarda RKM'nin duyarlılığının düşük olması, muhtemel irrite ve hiperkeratozik özellik göstererek nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısında yer alan irrite SK lezyonlarında standart SK RKM kriterlerinin yetersiz olması ve SHK/KA lezyonlarında penetrasyon azlığı ve rezolüsyon güçlüğü yaşanması ile ilişkili olabilir.

Buna ek olarak RKM ile belirlenen ön tanının, klinik ve dermoskopik ön tanıyı doğru yönde değiştirme oranları incelendiğinde özellikle klinik ön tanıya olumlu yönde katkısı gözlemlenmiş, BHK ve diğer grubu dışındaki tümör gruplarında yüksek oranlarda tanının değişmesini sağlamıştır.

Diğer grubu içerisinde yer alan pek çok tümör tanısında henüz RKM ile yapılmış yeterli çalışma olmaması ve kriterlerin oluşturulmamış olması nedeni ile bu tümörlerin RKM özellikleri açısından bilgilerimiz yetersizdir. Nitekim çalışmamızda da RKM'nin ön tanı belirleyemediği lezyonların % 57,9'u diğer grubuna ait tümörlerden oluşmaktaydı.

Çalışmamıza alınan lezyonların yarısından fazlasında hem dermoskopi hem RKM ile doğru ön tanı elde edilmiştir. RKM'nin tek başına doğru ön tanıyı sağlama oranının dermoskopiden çok daha yüksek olması dermoskopik açıdan fakir nonpigmente tümöral lezyonların ayırıcı tanısında histolojik çözünürlüğe yakın görüntü kalitesi sağlayan bu tekniğin tanısal gücünü göstermiştir (Şekil 30). Dahası dermoskopiye göre RKM'nin, SK lezyonlarında daha az duyarlı olması dışında diğer tüm gruplarda yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi, nonpigmente lezyonların ayırıcı tanısında seçilmiş olgularda, dermoskopiye tamamlayıcı olabilecek oldukça faydalı noninvaziv bir tanı aracı olduğunu düşündürmüştür.

## SONUÇLAR

- Tüm tümörlerde dermoskopi ile en sık izlenen vasküler morfolojiler mikrodallanan damarlar (%61,5), düzensiz lineer damarlar (%54,1), tortuöz/mikrotortuöz (%47,5) damarlardı.
- Plak ve nodül oluşurmuş nonpigmente BHK lezyonları için dermoskopide mikrodallanan damarlar yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermekle birlikte %66,7 pozitif prediktif değere sahipti ( $p<0,001$ ). Klasik ağaç dalı benzeri dallanan damarların nonpigmente BHK lezyonlarında sıklığı mikrodallanan damarlardan daha az, ancak pozitif prediktif değeri % 79,5 şeklinde daha yüksekti ( $p<0,001$ ).
- İrrite SK lezyonlarında dermoskopide saç tokası damar sıklığı SHK/KA lezyonlarından fazlaydı, ancak bu damarların her iki grup için de pozitif prediktif değeri aynı tespit edildi ( $p<0,05$ ). Buna karşı düzenli dağılım paterni SK lezyonlarında SHK/KA lezyonlarından daha sıklı ( $p<0,05$ ). SK lezyonlarının hiçbirisinde dallanan damar morfolojisi izlenmedi.
- AK/Bowen hastalığı grubunda dermoskopide anlamlı olarak ( $p<0,001$ ) en sık izlenen damar paterni tortuöz/mikrotortuöz damarlardı. Ancak glomerüler damarlar bu grup için %42,1 şeklinde yüksek pozitif prediktif değer sahipti( $p<0,001$ ).

- SHK/KA grubunda en sık izlenen morfolojik patern düzensiz lineer damarlardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu grup için istatistiksel olarak anlamlı en yüksek pozitif prediktif değere glomerüler damarlar sahipti ( $p<0,05$ ).
- Düzensiz/rastgele dağılım paterni SHK/KA grubunda sık izlense de bu paternin izlendiği bir lezyonun SHK/KA olma olasılığı sadece SK ve AK/Bowen olma olasılığından yüksekti ( $p<0,05$ ). Düzensiz dağılımın izlendiği lezyonların çoğunluğu BHK'du ( $p<0,05$ ).
- Hiçbir lezyonda çizgisel ve ip merdiven dağılım paterni izlenmedi.
- Nonpigmente tümöral lezyonlarda en sık izlenen dermoskopik ek kriter ülser varlığı idi. Ülser bulunduran bir lezyonun BHK olma olasılığı diğer gruplardan yüksekti ( $p<0,05$ ).
- RKM incelemede vasküler morfolojik paternler yuvarlak damarlar, kıvrık lineer damarlar, düz lineer damarlar, dallanan damarlar, tübüler damarlar ve polimorfik damarlar olacak biçimde 6 tipte izlendi.
- Oluşturduğumuz RKM vasküler morfoloji terminolojisi gözlemciler arası uyumluluk analizinde kıvrık lineer, düz lineer, dallanan ve tübüler damarlarda mükemmel uyum, yuvarlak damarlarda çok kuvvetli uyum, atipik/polimorfik damarlarda orta düzeyde uyum tespit edildi ( $p<0,05$ ). Böylece RKM için nonpigmente tümöral lezyonlarda vasküler yapıları tanımlayan bu terminolojinin özgüllüğü kanıtlanmış oldu.
- RKM incelemede BHK lezyonlarında dallanan damar sıklığı diğer gruplardan yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Buna ek olarak tübüler ve düz lineer damarların bu grupta yüksek sıklıkta izlenmesi anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Dallanan damar morfolojisi izlemek BHK için yüksek prediktif değere sahipti ( $p<0,001$ ).
- İrrite SK lezyonlarının tamamında RKM incelemede kıvrık lineer damarlar izlendi. Ancak kıvrık lineer damarların tümörler içerisindeki sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p<0,05$ ).

- Dermoskopide polimorfik vasküler yapılar sırası ile en sık AK/Bowen ve SHK/KA grubunda izlendi ( $p<0,05$ ). Ancak polimorfik vasküler yapı izlenen bir nonpigmente tümörün BHK olma olasılığı yüksekti ( $p<0,05$ ).
- RKM ile tüm vasküler yapılar en yüksek sıklıkta nonpigmente BHK lezyonlarında izlendi. Bunun sonucu olarak da vasküler polimorfizm bu lezyonlarda anlamlı biçimde yüksek sıklıkta idi ( $p<0,05$ ).
- RKM incelemede nonpigmente tümöral bir lezyonda vasküler polimorfizm izlendi ise bu tümörün malign olma olasılığı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Buna karşılık dermoskopide böyle bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- RKM ile ölçülen en küçük ve en büyük en geniş damar çapı BHK lezyonlarında elde edildi. Böylece BHK lezyonlarının polimetrik yapısı ortaya konmuş oldu.
- RKM incelemede zıt yönlü akım gösteren damar izlenmesi malign tümörler için yüksek pozitif prediktif değere sahipti ( $p<0,05$ ). Ancak tümör grupları arasında bu özellik için istatistiksel olarak anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık saptanmadı.
- Dermoskopik incelemenin nonpigmente tümöral BHK için tanısal duyarlılığı % 75 iken RKM için bu oran %91,1 şeklinde yüksekti ( $p<0,001$ ). RKM, BHK grubunda en yüksek özgüllüğe sahipken, AK/Bowen grubunda en yüksek duyarlılık değerine sahipti ( $p<0,001$ ).
- RKM nonpigmente tümöral lezyonların % 23'ünde klinik öntanının histopatolojik tanı yönünde değiştirilmesini sağladı. Bu katkı en yüksek oranda SK, AK/Bowen, SHK/KA grubundaki lezyonlarda izlendi ( $p<0,05$ ). RKM lezyonların % 79,5'inde, dermoskopi %61,5'inde doğru öntanını sağladı.
- Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ışığında, RKM ile nonpigmente tümöral lezyonlarda vasküler karakteristiklerin daha ayrıntılı anlaşılabilmesinin mümkün olduğu söylenebilir. Böylece seçilmiş olgularda, dermoskopik özellikler açısından fakir nonpigmente tümöral lezyonların noninvaziv tanısında kullanılması yanında gelecekte de tekrarlanabilir özelliği sayesinde, vasküler dinamiklerin izlenmesi ile tedavilerin etkinliğinin takibinde ve nükslerin erken tanınmasında yerini alabilir.

## KAYNAKLAR

1. Gonzalez S. Confocal reflectance microscopy in dermatology: promise and reality of non-invasive diagnosis and monitoring. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100 Suppl 2:59-69.
2. Mun JH, Park JM, Song M, Jwa SW ve ark. The use of dermatoscopy to monitor therapeutic response of Bowen disease: a dermatoscopic pathological study. *Br J Dermatol* 2012;167:1382-5.
3. Fargnoli MC, Kostaki D, Piccioni A, Micantonio T ve ark. Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol* 2012;22:456-63.
4. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W ve ark. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology* 2010;220:15-24.
5. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol* 2008;47:712-9.
6. Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Gonzalez S. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol* 2012;147:171-8.
7. Aghassi D, Anderson RR, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:42-8.



8. Agero AL, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C, Scope A ve ark. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:638-43.
9. Ardigo M, Zieff J, Scope A, Gill M ve ark. Dermoscopic and reflectance confocal microscope findings of trichoepithelioma. *Dermatology* 2007;215:354-8.
10. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rowert-Huber J ve ark. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 2008;34:610-9.
11. Zalaudek I. Dermoscopy subpatterns of nonpigmented skin tumors. *Arch Dermatol* 2005;141:532.
12. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F ve ark. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004;140:1485-9.
13. Martin JM, Bella-Navarro R, Jorda E. Vascular Patterns in Dermoscopy. *Actas Dermosifiliogr* 2012.
14. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G ve ark. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:377-86; quiz 387-8.
15. Mogensen M, Joergensen TM, Nurnberg BM, Morsy HA ve ark. Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists. *Dermatol Surg* 2009;35:965-72.
16. Tehrani H, Walls J, Price G, Cotton S ve ark. A novel imaging technique as an adjunct to the in vivo diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2006;155:1177-83.
17. Mogensen M, Thrane L, Jorgensen TM, Andersen PE ve ark. OCT imaging of skin cancer and other dermatological diseases. *J Biophotonics* 2009;2:442-51.
18. Mogensen M, Jemec GB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg* 2007;33:1158-74.

19. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR ve ark. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010;146:283-7.
20. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB ve ark. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010;127:2190-8.
21. Weinberg J. Overall increasing incidence of nonmelanoma skin cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2012;7:1.
22. Hallock GG, Lutz DA. Prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis in 2000 excised skin tumors. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1255-61.
23. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sanchez Negron FA ve ark. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:777-97; quiz 798-9.
24. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg* 2004;30:301-10.
25. Dill-Muller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:689-707.
26. Rallan D, Harland CC. Ultrasound in dermatology--basic principles and applications. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:632-8.
27. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:478-87.
28. Gropper CA, Stiller MJ, Shupack JL, Driller J ve ark. Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology. *Int J Dermatol* 1993;32:243-50.
29. Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. *Eur J Dermatol* 2000;10:492-7.
30. Gupta AK, Turnbull DH, Foster FS, Harasiewicz KA ve ark. High frequency 40-MHz ultrasound. A possible noninvasive method for the assessment of the boundary of basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 1996;22:131-6.
31. Jambusaria-Pahlajani A, Schmults CD, Miller CJ, Shin D ve ark. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell

and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2009;35:9-15; discussion 15-6.

32. Lassau N, Spatz A, Avril MF, Tardivon A ve ark. Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors. *Radiographics* 1997;17:1559-65.
33. Desai TD, Desai AD, Horowitz DC, Kartono F ve ark. The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 2007;33:1220-7; discussion 1226-7.
34. Wardell K, Jakobsson A, Nilsson GE. Laser Doppler perfusion imaging by dynamic light scattering. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993;40:309-16.
35. Lassau N, Koscielny S, Avril MF, Margulis A ve ark. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and color Doppler sonography for preoperative assessment of melanomas. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1547-51.
36. Gambichler T, Boms S, Stucker M, Kreuter A ve ark. Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: preliminary results of method comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:791-5.
37. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS ve ark. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
38. Gambichler T, Moussa G, Sand M, Sand D ve ark. Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci* 2005;40:85-94.
39. Pierce MC, Strasswimmer J, Park BH, Cense B ve ark. Advances in optical coherence tomography imaging for dermatology. *J Invest Dermatol* 2004;123:458-63.
40. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 2001;7:1-9.
41. Olmedo JM, Warschaw KE, Schmitt JM, Swanson DL. Optical coherence tomography for the characterization of basal cell carcinoma in vivo: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:408-12.
42. Welzel J, Lankenau E, Birngruber R, Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:958-63.

43. Mogensen M, Thrane L, Joergensen TM, Andersen PE ve ark. Optical coherence tomography for imaging of skin and skin diseases. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:196-202.
44. Mogensen M, Nurnberg BM, Forman JL, Thomsen JB ve ark. In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound. *Br J Dermatol* 2009;160:1026-33.
45. Jensen LK TL, Andersen PE et al. Optical coherence tomography in clinical examination of non-pigmented skin malignancies. *Proc of SPIE-OSA Biomed Optics*, SPIE 2003;5140.
46. Strasswimmer J, Pierce MC, Park BH, Neel V ve ark. Polarization-sensitive optical coherence tomography of invasive basal cell carcinoma. *J Biomed Opt* 2004;9:292-8.
47. Korde VR, Bonnema GT, Xu W, Krishnamurthy C ve ark. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. *Lasers Surg Med* 2007;39:687-95.
48. Maier T, Braun-Falco M, Laubender RP, Ruzicka T ve ark. Actinic keratosis in the en-face and slice imaging mode of high-definition optical coherence tomography and comparison with histology. *Br J Dermatol* 2012.
49. Kollias N, Stamatas GN. Optical non-invasive approaches to diagnosis of skin diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2002;7:64-75.
50. Nijssen A, Bakker Schut TC, Heule F, Caspers PJ ve ark. Discriminating basal cell carcinoma from its surrounding tissue by Raman spectroscopy. *J Invest Dermatol* 2002;119:64-9.
51. Panjehpour M, Julius CE, Phan MN, Vo-Dinh T ve ark. Laser-induced fluorescence spectroscopy for in vivo diagnosis of non-melanoma skin cancers. *Lasers Surg Med* 2002;31:367-73.
52. Sigurdsson S, Philipsen PA, Hansen LK, Larsen J ve ark. Detection of skin cancer by classification of Raman spectra. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1784-93.
53. McIntosh LM, Summers R, Jackson M, Mantsch HH ve ark. Towards non-invasive screening of skin lesions by near-infrared spectroscopy. *J Invest Dermatol* 2001;116:175-81.

- 54.**McIntosh LM, Jackson M, Mantsch HH, Stranc MF ve ark. Infrared spectra of basal cell carcinomas are distinct from non-tumor-bearing skin components. *J Invest Dermatol* 1999;112:951-6.
- 55.**Lieber CA, Majumder SK, Ellis DL, Billheimer DD ve ark. In vivo nonmelanoma skin cancer diagnosis using Raman microspectroscopy. *Lasers Surg Med* 2008;40:461-7.
- 56.**Ramanujam N. Fluorescence spectroscopy of neoplastic and non-neoplastic tissues. *Neoplasia* 2000;2:89-117.
- 57.**Inaguma M, Hashimoto K. Porphyrin-like fluorescence in oral cancer: In vivo fluorescence spectral characterization of lesions by use of a near-ultraviolet excited autofluorescence diagnosis system and separation of fluorescent extracts by capillary electrophoresis. *Cancer* 1999;86:2201-11.
- 58.**Na R, Stender IM, Wulf HC. Can autofluorescence demarcate basal cell carcinoma from normal skin? A comparison with protoporphyrin IX fluorescence. *Acta Derm Venereol* 2001;81:246-9.
- 59.**Sterenborg NJ, Thomsen S, Jacques SL, Duvic M ve ark. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging of human skin tumors. *Dermatol Surg* 1995;21:821-2.
- 60.**Kleinpenning MM, Wolberink EW, Smits T, Blokx WA ve ark. Fluorescence diagnosis in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:297-302.
- 61.**Pickwell E, Cole BE, Fitzgerald AJ, Pepper M ve ark. In vivo study of human skin using pulsed terahertz radiation. *Phys Med Biol* 2004;49:1595-607.
- 62.**Woodward RM, Wallace VP, Pye RJ, Cole BE ve ark. Terahertz pulse imaging of ex vivo basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003;120:72-8.
- 63.**Woodward RM, Cole BE, Wallace VP, Pye RJ ve ark. Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue. *Phys Med Biol* 2002;47:3853-63.
- 64.**Wallace VP, Fitzgerald AJ, Shankar S, Flanagan N ve ark. Terahertz pulsed imaging of basal cell carcinoma ex vivo and in vivo. *Br J Dermatol* 2004;151:424-32.

- 65.**Emtestam L, Nicander I, Stenstrom M, Ollmar S. Electrical impedance of nodular basal cell carcinoma: a pilot study. *Dermatology* 1998;197:313-6.
- 66.**Aberg P, Nicander I, Holmgren U, Geladi P ve ark. Assessment of skin lesions and skin cancer using simple electrical impedance indices. *Skin Res Technol* 2003;9:257-61.
- 67.**Fosko SW, Hu W, Cook TF, Lowe VJ. Positron emission tomography for basal cell carcinoma of the head and neck. *Arch Dermatol* 2003;139:1141-6.
- 68.**Sigg MB, Steinert H, Gratz K, Hugenin P ve ark. Staging of head and neck tumors: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1022-9.
- 69.**Curtis A TG, Raoul T et al. 18-FDG PET/CT assessment of basal cell carcinoma with vismodegib. *Cancer Medicine* 2012;1:230-6.
- 70.**Aspres N, Egerton IB, Lim AC, Shumack SP. Imaging the skin. *Australas J Dermatol* 2003;44:19-27.
- 71.**Lanka B, Turner M, Orton C, Carrington BM. Cross-sectional imaging in non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Clin Radiol* 2005;60:869-77.
- 72.**Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1061-9.
- 73.**Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G ve ark. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology* 2006;212:7-18.
- 74.**Gilje O, O'Leary PA, Baldes EJ. Capillary microscopic examination in skin diseases. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953;68:136-47.
- 75.**Unna P. Die Diaskopie der Hautkrankheiten. 1885;42:1016-1021.
- 76.**Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW ve ark. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:109-21.
- 77.**MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971;85:232-8.

- 78.**Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H ve ark. Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of Germany, Nov. 17, 1989. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1159-62.
- 79.**Malvey J PS. Principios de dermatoscopia. In: editores BC, ed., 2010.
- 80.**Micali G, Lacarrubba F. Possible applications of videodermatology beyond pigmented lesions. *Int J Dermatol* 2003;42:430-3.
- 81.**Lacarrubba F, D'Amico V, Nasca MR, Dinotta F ve ark. Use of dermatoscopy and videodermatology in therapeutic follow-up: a review. *Int J Dermatol* 2010;49:866-73.
- 82.**Lopez-Tintos BO, Garcia-Hidalgo L, Orozco-Topete R. Dermoscopy in active discoid lupus. *Arch Dermatol* 2009;145:358.
- 83.**Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Sotiriou E ve ark. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2012.
- 84.**Duque-Estrada B, Tamler C, Sodre CT, Barcaui CB ve ark. Dermoscopy patterns of cicatricial alopecia resulting from discoid lupus erythematosus and lichen planopilaris. *An Bras Dermatol* 2010;85:179-83.
- 85.**Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Tzellos T ve ark. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
- 86.**Neila J, Soyer HP. Key points in dermoscopy for diagnosis of melanomas, including difficult to diagnose melanomas, on the trunk and extremities. *J Dermatol* 2011;38:3-9.
- 87.**Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 1997;167:206-10.
- 88.**Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G ve ark. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:361-74; quiz 375-6.
- 89.**Malvey J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA ve ark. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:84-95.

- 90.** Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R ve ark. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol* 2008;84:1421-30.
- 91.** Gonzalez S, Swindells K, Rajadhyaksha M, Torres A. Changing paradigms in dermatology: confocal microscopy in clinical and surgical dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:359-69.
- 92.** Gareau DS PY, Rajadhyaksha M Basic principles of reflectance confocal microscopy. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors ( An Atlas with Clinical, Dermoscopic and Histological Correlations)*. London, UK: Informa Healthcare, 2008:1-6.
- 93.** Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR ve ark. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol* 1999;113:293-303.
- 94.** Gonzalez S, White WM, Rajadhyaksha M, Anderson RR ve ark. Confocal imaging of sebaceous gland hyperplasia in vivo to assess efficacy and mechanism of pulsed dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 1999;25:8-12.
- 95.** Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH ve ark. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol* 1995;104:946-52.
- 96.** Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Malvehy J ve ark. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:644-58.
- 97.** Branzan AL, Landthaler M, Szeimies RM. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci* 2007;22:73-82.
- 98.** Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson RR ve ark. Topographic variations in normal skin, as viewed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol* 2001;116:846-52.
- 99.** Puig S CC, Salerni G, and Rocha-Portela J. Epidermis, Dermis and Epidermal Appendages. *Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases*. Springer, 2012 (vol 23-31)
- 100.** Curiel-Lewandrowski C, Williams CM, Swindells KJ, Tahan SR ve ark. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of



surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol* 2004;140:1127-32.

101. Busam KJ, Hester K, Charles C, Sachs DL ve ark. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Arch Dermatol* 2001;137:923-9.
102. Selkin B, Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Langley RG. In vivo confocal microscopy in dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19:369-77, ix-x.
103. Charles CA, Marghoob AA, Busam KJ, Clark-Loeser L ve ark. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. *Skin Res Technol* 2002;8:282-7.
104. Gonzalez S, Tannous Z. Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:869-74.
105. Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J, Goldgeier M ve ark. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:923-30.
106. Sauermann K, Gambichler T, Wilmert M, Rotterdam S ve ark. Investigation of basal cell carcinoma [correction of carcinoma] by confocal laser scanning microscopy in vivo. *Skin Res Technol* 2002;8:141-7.
107. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J ve ark. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol* 2007;143:883-6.
108. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C ve ark. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007;156 Suppl 3:8-12.
109. Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Gonzalez S. In vivo reflectance confocal microscopy for early diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:784-9.
110. Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, Gonzalez S ve ark. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol* 2007;156 Suppl 3:13-7.

- 111.**Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W ve ark. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2008;34:620-5.
- 112.**Ulrich M, Kanitakis J, Gonzalez S, Lange-Asschenfeldt S ve ark. Evaluation of Bowen disease by in vivo reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol* 2012;166:451-3.
- 113.**Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:731-4.
- 114.**Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P ve ark. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol* 2004;150:1117-24.
- 115.**De Giorgi V, Sestini S, Massi D, Maio V ve ark. Dermoscopy for "true" amelanotic melanoma: a clinical dermoscopic-pathologic case study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:341-4.
- 116.**Zalaudek I, Argenziano G, Kerl H, Soyer HP ve ark. Amelanotic/Hypomelanotic melanoma--is dermoscopy useful for diagnosis? *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:369-73.
- 117.**Maier T, Sattler EC, Braun-Falco M, Korting HC ve ark. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of partially and completely amelanotic melanoma: report on seven cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
- 118.**Liu H, Chen S, Zhang F, Shi B ve ark. Seborrheic keratosis or verruca plana? A pilot study with confocal laser scanning microscopy. *Skin Res Technol* 2010;16:408-12.
- 119.**Braga JC, Scope A, Klaz I, Mecca P ve ark. The significance of reflectance confocal microscopy in the assessment of solitary pink skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:230-41.
- 120.**Tachihara R, Choi C, Langley RG, Anderson RR ve ark. In vivo confocal imaging of pigmented eccrine poroma. *Dermatology* 2002;204:185-9.
- 121.**Grazzini M, Stanganelli I, Rossari S, Gori A ve ark. Dermoscopy, confocal laser microscopy, and hi-tech evaluation of vascular skin lesions: diagnostic and therapeutic perspectives. *Dermatol Ther* 2012;25:297-303.

- 122.**Moscarella E, Zalaudek I, Agozzino M, Vega H ve ark. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of solitary red nodules. *Dermatology* 2012;224:295-300.
- 123.**Bassoli S, Seidenari S, Pellacani G, Longo C ve ark. Reflectance confocal microscopy as an aid to dermoscopy to improve diagnosis on equivocal lesions: evaluation of three bluish nodules. *Dermatol Res Pract* 2010;2010.
- 124.**Moscarella E, Argenziano G, Longo C, Cota C ve ark. Clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of sebaceous neoplasms in Muir-Torre syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012:1-7.
- 125.**Propperova I, Langley RG. Reflectance-mode confocal microscopy for the diagnosis of sebaceous hyperplasia in vivo. *Arch Dermatol* 2007;143:134.
- 126.**Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, Gonzalez S. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1296-303.
- 127.**Venturini M, Sala R, Gonzalez S, Calzavara-Pinton PG. Reflectance confocal microscopy enables the in vivo real-time non-invasive assessment of the outcome of MAL-PDT of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2012.
- 128.**Ulrich M, Gonzalez S, Lange-Asschenfeldt B, Roewert-Huber J ve ark. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:276-84.
- 129.**Nadiminti H, Scope A, Marghoob AA, Busam K ve ark. Use of reflectance confocal microscopy to monitor response of lentigo maligna to nonsurgical treatment. *Dermatol Surg* 2010;36:177-84.
- 130.**Ahlgrimm-Siess V, Horn M, Koller S, Ludwig R ve ark. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinomas with in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Dermatol Sci* 2009;53:60-4.
- 131.**Aghassi D, Gonzalez E, Anderson RR, Rajadhyaksha M ve ark. Elucidating the pulsed-dye laser treatment of sebaceous hyperplasia in vivo with real-time confocal scanning laser microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:49-53.

- 132.**Wang SQ, Dusza SW, Scope A, Braun RP ve ark. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. *Dermatol Surg* 2008;34:1389-95.
- 133.**Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J ve ark. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology* 2007;214:3-5.
- 134.**Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2009;145:816-26.
- 135.**Kreusch JF. Vascular patterns in skin tumors. *Clin Dermatol* 2002;20:248-54.
- 136.**Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L ve ark. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;150:1112-6.
- 137.**Zaballos P, Daufi C, Puig S, Argenziano G ve ark. Dermoscopy of solitary angiokeratomas: a morphological study. *Arch Dermatol* 2007;143:318-25.
- 138.**Kim NH, Zell DS, Kolm I, Oliviero M ve ark. The dermoscopic differential diagnosis of yellow lobularlike structures. *Arch Dermatol* 2008;144:962.
- 139.**Zaballos P, Ara M, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of sebaceous hyperplasia. *Arch Dermatol* 2005;141:808.
- 140.**Bryden AM, Dawe RS, Fleming C. Dermatoscopic features of benign sebaceous proliferation. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:676-7.
- 141.**Kreusch J, Koch F. [Incident light microscopic characterization of vascular patterns in skin tumors]. *Hautarzt* 1996;47:264-72.
- 142.**Grichnik JM. Dermoscopy of keratinocytic neoplasms: subpatterns of seborrheic keratoses. *Arch Dermatol* 2004;140:260.
- 143.**Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Argenziano G. Dermoscopy of clear-cell acanthoma differs from dermoscopy of psoriasis. *Dermatology* 2003;207:428; author reply 429.
- 144.**Bugatti L, Filosa G, Broganelli P, Tomasini C. Psoriasis-like dermoscopic pattern of clear cell acanthoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:452-5.

- 145.**Zaballos P, Llambrich A, Cuellar F, Puig S ve ark. Dermoscopic findings in pyogenic granuloma. *Br J Dermatol* 2006;154:1108-11.
- 146.**Zaballos P, Salsench E, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of pyogenic granulomas. *Arch Dermatol* 2007;143:824.
- 147.**Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I ve ark. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol* 2010;163:1229-37.
- 148.**Zaballos P, Puig S, Llambrich A, Malveyh J. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. *Arch Dermatol* 2008;144:75-83.
- 149.**Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R ve ark. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2006;155:951-6.
- 150.**Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:970-6.
- 151.**Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernandez-Nunez A ve ark. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2012;148:1159-64.
- 152.**Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S ve ark. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:589-97.
- 153.**Zalaudek I, Argenziano G. Glomerular vessels in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;151:720.
- 154.**Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:700-1.
- 155.**Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH ve ark. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:268-74.
- 156.**Zaballos P, Salsench E, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of venous stasis dermatitis. *Arch Dermatol* 2006;142:1526.
- 157.**Braun RP, Oliviero M, Kolm I, French LE ve ark. Dermoscopy: what's new? *Clin Dermatol* 2009;27:26-34.

- 158.**Kim GW, Jung HJ, Ko HC, Kim MB ve ark. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011;164:652-6.
- 159.**Jaimes N, Halpern JA, Puig S, Malvey J ve ark. Dermoscopy: an aid to the detection of amelanotic cutaneous melanoma metastases. *Dermatol Surg* 2012;38:1437-44.
- 160.**Hu SC, Chiu HH, Chen GS, Ke CL ve ark. Dermoscopy as a diagnostic and follow-up tool for pigmented Bowen's disease on acral region. *Dermatol Surg* 2008;34:1248-53; discussion 1253.
- 161.**Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2006;32:423-5.
- 162.**Pyne J SD, Wong JC. Squamous cell carcinoma: variation in dermatoscopic vascular features between well and non-well differentiated tumors. *Dermatol Pract Conc.* 2012;2:19-25.
- 163.**Maloney ME, Jones DB, Sexton FM. Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:74-8.
- 164.**Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW ve ark. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000;136:1012-6.
- 165.**Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I ve ark. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:67-75.
- 166.**Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, Di Cesare A ve ark. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:358-61.
- 167.**Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. *Dermatol Surg* 2006;32:1398-406.
- 168.**Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2005;31:1710-3.
- 169.**Zalaudek I, Ferrara G, Broganelli P, Moscarella E ve ark. Dermoscopy patterns of fibroepithelioma of pinkus. *Arch Dermatol* 2006;142:1318-22.

- 170.**Hu SC, Ke CL, Lee CH, Wu CS ve ark. Dermoscopy of Kaposi's sarcoma: areas exhibiting the multicoloured 'rainbow pattern'. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1128-32.
- 171.**Vazquez-Lopez F, Garcia-Garcia B, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Dermoscopic rainbow pattern in non-Kaposi sarcoma lesions. *Br J Dermatol* 2009;161:474-5.
- 172.**Nicolino R, Zalaudek I, Ferrara G, Annese P ve ark. Dermoscopy of eccrine poroma. *Dermatology* 2007;215:160-3.
- 173.**Altamura D, Piccolo D, Lozzi GP, Peris K. Eccrine poroma in an unusual site: a clinical and dermoscopic simulator of amelanotic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:539-41.
- 174.**Ferrari A, Buccini P, Silipo V, De Simone P ve ark. Eccrine poroma: a clinical-dermoscopic study of seven cases. *Acta Derm Venereol* 2009;89:160-4.
- 175.**Minagawa A, Koga H, Takahashi M, Sano K ve ark. Dermoscopic features of nonpigmented eccrine poromas in association with their histopathological features. *Br J Dermatol* 2010;163:1264-8.
- 176.**Johr R, Saghari S, Nouri K. Eccrine porocarcinoma arising in a seborrheic keratosis evaluated with dermoscopy and treated with Mohs' technique. *Int J Dermatol* 2003;42:653-7.
- 177.**Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, Phan A ve ark. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology* 2012;224:140-4.
- 178.**Sgambato A, Zalaudek I, Ferrara G, Giorgio CM ve ark. Adnexal tumors: clinical and dermoscopic mimickers of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2008;144:426.
- 179.**Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA ve ark. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008;144:1120-7.
- 180.**Bono A, Maurichi A, Moglia D, Camerini T ve ark. Clinical and dermatoscopic diagnosis of early amelanotic melanoma. *Melanoma Res* 2001;11:491-4.
- 181.**Carli P, Massi D, de Giorgi V, Giannotti B. Clinically and dermoscopically featureless melanoma: when prevention fails. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:957-9.

- 182.**Zalaudek I, Ferrara G, Di Stefani A, Argenziano G. Dermoscopy for challenging melanoma; how to raise the 'red flag' when melanoma clinically looks benign. *Br J Dermatol* 2005;153:200-2.
- 183.**Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Johr R ve ark. Dermoscopy features of melanoma incognito: indications for biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:508-13.
- 184.**de Troya-Martin M, Blazquez-Sanchez N, Fernandez-Canedo I, Frieyro-Elicegui M ve ark. [Dermoscopic study of cutaneous malignant melanoma: descriptive analysis of 45 cases]. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:44-53.
- 185.**Di Stefani A, Campbell TM, Malvey J, Massone C ve ark. Shiny white streaks: An additional dermoscopic finding in melanomas viewed using contact polarised dermoscopy. *Australas J Dermatol* 2010;51:295-8.
- 186.**Sgambato A, Zalaudek I, Ferrara G, Giorgio CM ve ark. Nodules with a prominent vascular component. *Arch Dermatol* 2008;144:702.
- 187.**Lorentzen HF, Weismann K, Rossen K, Klem Thomsen H. Poppyfield bleeding: a new dermatoscopic sign and its histopathological background. *Acta Derm Venereol* 2007;87:149-51.
- 188.**Minagawa A, Koga H, Sakaizawa K, Sano K ve ark. Dermoscopic and histopathological findings of polymorphous vessels in amelanotic cutaneous metastasis of pigmented cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2009;160:1134-6.
- 189.**Bono R, Giampetruzzi AR, Concolino F, Puddu P ve ark. Dermoscopic patterns of cutaneous melanoma metastases. *Melanoma Res* 2004;14:367-73.
- 190.**Schulz H. Epiluminescence microscopy features of cutaneous malignant melanoma metastases. *Melanoma Res* 2000;10:273-80.
- 191.**Eichert S, Mohrle M, Breuninger H, Rocken M ve ark. Diagnosis of cutaneous tumors with in vivo confocal laser scanning microscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:400-10.
- 192.**Ahlgrimm-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R ve ark. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy: vascular features of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2010;146:353-4.



- 193.**Ahlgrimm-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R ve ark. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors on reflectance confocal microscopy: vascular features of squamous cell carcinoma in situ. *Arch Dermatol* 2011;147:264.
- 194.**Rabinovitz HS OM, Malvey J, Puig S,. Dermoscopic and Histopathologic Correlations. *Refl ectance Confocal Microscopy for Skin Diseases*. 2012:253-258.
- 195.**Ahlgrimm-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R ve ark. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy, II: Vascular features of seborrheic keratosis. *Arch Dermatol* 2010;146:694-5.
- 196.**Astner S, Gonzalez S, Cuevas J, Rowert-Huber J ve ark. Preliminary evaluation of benign vascular lesions using in vivo reflectance confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2010;36:1099-110.
- 197.**Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, Scolyer RA ve ark. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol* 2010;130:2080-91.
- 198.**Johr RH. Pink lesions. *Clin Dermatol* 2002;20:289-96.
- 199.**Gonzalez S, Gilaberte-Calzada Y, Gonzalez-Rodriguez A, Torres A ve ark. In vivo reflectance-mode confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Adv Dermatol* 2004;20:371-87.
- 200.**Gonzalez S, Gilaberte-Calzada Y. In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. *Int J Cosmet Sci* 2008;30:1-17.
- 201.**Diaconeasa A, Boda D, Neagu M, Constantin C ve ark. The role of confocal microscopy in the dermato-oncology practice. *J Med Life* 2011;4:63-74.
- 202.**Johr R, Stolz W. *Dermoscopy An Illustrated Self Assessment Guide*. ^baskı: Mc Graw Hill, 2010
- 203.**Malvey J, Puig S, Braun R, Marghoob AA ve ark. *Handbook of Dermoscopy*. ^baskı: Taylor&Francis, 2006
- 204.**Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L ve ark. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2009;145:766-72.

- 205.**Hashemi P, Rabinovitz H, Marghoob. A, Scope A. Basal Cell Carcinoma. Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases. Springer, 2012 (vol 21):271-285.
- 206.**Ardigo M, Scope A, Delgado R, González S ve ark. Seborrheic keratosis. Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors An Atlas with Clinical, Dermoscopic and Histological Correlations. Informa Healthcare, 2008:30-35.
- 207.**Cao T, Oliviero M, Rabinovitz HS. Squamous Cell Carcinoma. Reflectance Confocal Microscopy for Skin Disease. Springer, 2012:297-307.
- 208.**Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol 2007;157 Suppl 2:56-8.
- 209.**Mun JH, Kim SH, Jung DS, Ko HC ve ark. Dermoscopic features of Bowen's disease in Asians. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:805-10.
- 210.**Stanganelli I, Argenziano G, Sera F, Blum A ve ark. Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the international dermoscopy society. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:953-63.
- 211.**Malvey J H-MM, Costa J, Salerni G, Carrera C, Puig S. Semiology and Pattern Analysis in Nonmelanocytic Lesions. Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases. Springer 2012:239-252.

## EKLER

EK-1:

|  |
|--|
| <b>‘Nonpigmente tümöral deri lezyonlarında vasküler paternlerin videodermoskopi ve reflektans konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi’ tez çalışması hasta takip formu</b> |
| <b><u>Adı-Soyadı:</u></b>  |
| <b><u>Yaş:</u></b>   |
| <b><u>Cinsiyet:</u></b>  |
| <b><u>Deri Tipi:</u></b>   |
| <b><u>Hikaye:</u></b>  |
| <b><u>Özgeçmiş:</u></b>  |
| <b><u>Soygeçmiş:</u></b>   |
| <b><u>Medikal hikaye: Kullanılan ilaçlar:</u></b>  |
| <b><u>Geçirilmiş cerrahi işlemler:</u></b>   |
| <b><u>Dermatolojik Muayene:</u></b>  |
| <b><u>Klinik ön tanı:</u></b>  |

EK-2:

| <b>DERMOSKOPIK İNCELEME:</b>                |  |
|---|--|
| <b><u>VASKÜLER MORFOLOJİ</u></b>            | <b><u>VASKÜLER DAĞILIM</u></b>   |
| <b><u>Noktasal damarlar</u></b>             | <b><u>Kümesel</u></b>  |
| <b><u>Virgül sekilli damarlar</u></b>       | <b><u>Çizgisel</u></b>   |
| <b><u>Glomerüler damarlar</u></b>           | <b><u>İşımsal</u></b>  |
| <b><u>Tortuöz/mikrotortuöz damarlar</u></b> | <b><u>Düzenli/homojen</u></b>  |
| <b><u>Saç tokası damarlar</u></b>           | <b><u>Düzensiz/rastgele</u></b>  |
| <b><u>Mikrodallanan damarlar</u></b>        | <b><u>Arborizing</u></b>   |
| <b><u>Klasik dallanan damarlar:</u></b>     | <b><u>İp merdiven</u></b>  |
| <b><u>Düzensiz lineer damarlar</u></b>      | <b><u>POLİMORFİK PATERN</u></b>  |
| <b><u>EK KRİTERLER</u></b>                  | <b><u>Taç paterni</u></b><br><b><u>Çilek paterni</u></b><br><b><u>Sütlü kırmızı globül</u></b><br><b><u>Lakün</u></b><br><b><u>Avasküler eritemli zemin</u></b><br><b><u>Ülser</u></b> |
| <b><u>DERMOSKOPIK TANI:</u></b>             |  |

**EK-3:**

| <b>RKM İNCELEME</b>                  |  |                                  |
|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| <b><u>VASKÜLER MORFOLOJİ</u></b>     |  | <b><u>VASKÜLER ÇAP</u></b>       |
| <b><u>Yuvarlak damarlar</u></b>      |  |                                  |
| <b><u>Kıvrık lineer damarlar</u></b> |  |                                  |
| <b><u>Düz lineer damarlar</u></b>    |  | <b><u>POLİMORFİK PATERN:</u></b> |
| <b><u>Tübüler damarlar</u></b>       |  |                                  |
| <b><u>Dallanan damarlar</u></b>      |  | <b><u>VASKÜLER AKIM:</u></b>     |
|                                      |  |                                  |
| <b><u>RKM TANISI:</u></b>            |  |                                  |