

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Dr.Öğr.Üyesi Hülya ALBAYRAK**

**SON 5 YILDA KLİNİĞİMİZDE TANI KONULAN
BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM OLGULARININ
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Onur RAIMOĞLU

TEKİRDAĞ-2020



TEŞEKKÜR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile bana her zaman destek olan tez danışmanı hocam Dr.Öğr.Üyesi Hülya Albayrak'a, beraber çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Emin Yanık ve Doç.Dr.Gamze Erfan'a, beraber çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan ve desteğini eksik etmeyen sevgili eşim Dr.Ayça Raimoğlu'na ve çok değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Onur RAİMOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1.HASTA SEÇİMİ VE ETİK KURUL İZİNİ	22
3.2.ÇALIŞMA PLANI VE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	22
3.3.İSTATİKSEL ANALİZ	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	34
ÖZET	39
SUMMARY	40
KAYNAKLAR.....	41
EK.....	54

TABLO LİSTESİ

Tablo-1.BHK dermoskopi paternleri

Tablo-2.BHK'nın klinik alt tipleri ve ayırıcı tanıları

Tablo-3.BHK'nn majör histolojik benzerleri

Tablo-4.BHK rekürrensi için majör prediktif faktörler

Tablo-5.BHK hastalarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo -6.Hastalarının yaş aralıklarına göre dağılımı

Tablo-7.Hastaların yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo-8.Tümör sayısı ve hasta sayısı dağılımı

Tablo-9.Tümör histopatoloji alt tipleri dağılımı

Tablo-10.Tümörlerin anatomik bölgelere göre sınıflandırılması-1

Tablo-11.Tümörlerin anatomik bölgelere göre sınıflandırılması-2

Tablo-12.Anatomik bölgelerdeki lezyonların cinsiyete göre dağılımı

Tablo-13.Tümör histopatolojik tiplerinin cinsiyete göre dağılımı

Tablo-14.Tümör histopatolojik tiplerinin anatomik bölgelerine göre dağılımı

Tablo-15. Anatomik bölgelere göre tümör histopatolojik tiplerinin dağılımı

Tablo-16. Hastaların komorbiditeleri

Tablo-17. Tümör tiplerine eşlik eden deri dışı maligniteler

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1.SHh sinyal yolağı

Şekil-2.Primer BHK'lar için cerrahi tedavi algoritması

Şekil-3.Rekürren BHK'lar için cerrahi tedavi algoritması



SİMGE VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
BHK: Bazal Hücreli Karsinom
BPH : Benign Prostat Hiperplazisi
CK-20 : Sitokeratin 20
DM-2 : Diabetes Mellitus Tip 2
EMA: Epitelyal Membran Antijen
GLI: Gliom İlişkili Protein
Gy: Gray
Hh: Hedgehog
HIV: Human Immunodeficiency Virus
İKH : İskemik Kalp Hastalığı
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
MDDK: Melanom-Dışı Deri Kanseri
NBHKs: Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu
PTCH1: Protein Patched Homolog 1
PUVA : Psöralen ve Ultraviyole A
SHh: Sonic Hedgehog Gen
SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom
SVH : Serebrovasküler Hastalık
UVB: Ultraviyole B

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bazal hücreli karsinom (BHK) en sık görülen kanser türüdür ve tüm deri kanserlerinin %75'ini oluşturur [1]. BHK ilk olarak Jacob tarafından 1827'de "ulcus rodens" olarak isimlendirilmiştir; mevcut isimlendirmesi 1903 yılında Krompecher tarafından önerilmiştir [2]. Epidermin bazal hücre tabakasındaki farklılaşmamış hücrelerden veya kıl folikülünün dış kök kılıfından köken alır [3]. Yaş ve BHK gelişme riski arasında logaritmik bir ilişki kanıtlanmıştır [4]. Deride herhangi bir yerde görülebilmekle birlikte, %80'den fazlası baş ve boyun gibi güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkmaktadır [5]. Son on yılda artan ortalama yaşam süresiyle beraber yakın gelecekte artan bir BHK insidansı beklenmektedir ve diğer tüm kanserlerin insidansından yüksek olması tahmin edilmektedir [4,6,7,8]. Genel olarak yavaş büyüyen ve nadiren metastaz yapan bu tümörler, çoğunlukla yüzü tutması, tekrarlama eğilimi, dokuda lokal invazyon ve destrüksiyon yapma olasılığı nedeniyle önemli oranda morbiditeye yol açabilmektedir [9]. Kronik güneş hasarı BHK gelişimi için en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir, BHK'ların başlangıç zamanı ile UVB hasarı arasında yaklaşık 15-20 yıl vardır [10]. BHK için evrensel kabul edilmiş bir sınıflama yoktur ve en azından 26 farklı alt tipi vardır [11].

Çalışmamızda, 2014 Ocak ayı ile 2019 Ocak ayı arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne çeşitli cilt şikayetleriyle başvurmuş, klinik olarak ön planda BHK düşünülerek, diğer ayırıcı tanılarımızı da ön tanılarımızı ekleyerek punch biyopsi alınarak ya da eksizyon sonucu histopatolojisi BHK ile uyumlu gelen hastaları retrospektif olarak inceledik. Hastaları cinsiyet, lezyonun yeri, tümörün histopatolojik alttipi, eşlik eden kronik hastalık, eşlik eden

deri dışı bir malignite bulunup bulunmadığı gibi özelliklerini inceleyerek kendi klinik verilerimizi ortaya çıkardık ve verilerimizi değerlendirdik.

BHK dđnyada en sık gđrđlen malignitedir. İnsidansının yđksek olması, mortalitesinin dđřđk olmasına rağmen lokal invazyon yapması, hızlı bđyđyerek tđmđrđn bulunduğu bđlgedeki dokularda harabiyete neden olması, baş ve boyun gibi önemli kozmetik ve fonksiyonel yapılar da sık gđrđlmesi, erken tanı ve tedavisinin önemli olması, genellikle hastaların ilk başvurduğu hekimlerin biz dermatoloji hekimleri olması gibi nedenlerden dolayı BHK ile ilgili biz de kliniğimizde kendi vakalarımızı derleyerek, verilerimizi oluşturup değerlendirmeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

2.1.1.Epidemiyoloji

Deri, kapladığı geniş yüzey alanı ve sürekli olarak güneş ışığına maruz kalması nedeniyle kanser görülme insidansı çok yüksek olan bir organımızdır [12,13]. Her yıl giderek artan bir şekilde görülen deri kanseri olguları meme, prostat, akciğer, kolon kanserlerinin insidansını aşmaktadır [14]. Deri kanserleri malign melanom (MM) ve melanom dışı deri kanserleri (MDDK) olmak üzere iki ana grup içerir. MDDK de, BHK ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve dünya çapında en sık görülmekte olan kanserler olup insidansları giderek artmaktadır [15]. MDDK insidansı MM'dan 18-20 kat daha fazladır [16]. MDDK dünyanın her tarafında, tüm ırklarda görülür. ABD'de diğer tüm kanserlerden daha fazla deri kanseri bulunmaktadır ve MDDK için en önemli risk faktörü deri fenotipi olarak gözükmektedir. Tanısal geçerlilik ve tanısal kriterler gibi sorunlara bağlı olarak MDDK'nin tam insidansını saptamak güçtür. Ayrıca devletlerin MDDK verilerini devlet kanser kayıtlarına rutin olarak geçirmemelerinden dolayı MDDK verilerini net elde etmek zordur. Aynı zamanda MDDK insidansı ile ekvatora yakınlığından ve daha fazla UVB radyasyonuna maruziyetten dolayı enlem arasında doğrudan bir ilişki vardır. Avustralya'da 70 yaşında en az bir MDDK'ya sahip olmanın kümülatif riski erkekler için %70, kadınlar için %58'dir. Yaşla birlikte MDDK insidansı artar. 40 yaş altında MDDK'ların çoğu kadınlarda görülürken, 80'li yaşlarda erkeklerdeki görülme insidansı kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır [11].

MDDK'ların da yaklaşık %75'ini BHK oluşturur [17]. BHK, insanlarda en yaygın deri kanseridir. BHK her iki cinsiyette de en sık baş ve boyun bölgesinde görülür. Kadınlarda alt ekstremitede daha fazla iken, erkeklerde kulak lezyonları daha fazladır. BHK insidansı giderek artmaktadır. Son 30 yılda insidansın %20'den %80'e yükseldiği tahmin edilmektedir. BHK'nın coğrafi insidansında çarpıcı bir varyasyon vardır. Avustralya'da en yüksek değerlere sahipken (726-884/100.000 kişi-yıl) ve Afrika'nın bazı bölgelerinde (1/100.000 kişi-yıl)'den az en düşük değerdedir [7,8,18]. BHK'nın insidansı İskoçya, İrlanda, Galler, İngiltere, Finlandiya, Almanya, İsviçre, İtalya, Fransa ve İspanya'da 44.6/100.000 ile 128/100.000 kişi yılı arasında ara değerler bildirilmiştir [7,19]. Erkek olmak ve ileri yaş BHK için bağımsız risk faktörüdür [15]. BHK'nın %50'sinden fazlası 50-80 yaş arasında görülür [20]. Tanı için ortalama yaş 68'dir [11]. ABD'de 40 yaş altında özellikle kadın popülasyonda artmış bir insidans vardır. Çocukluk çağında ve genç erişkinlerde nadirdir [20].

BHK'da mortalite oldukça nadirdir ve immünsüprese hastalarda görülebilir. Metastatik BHK vakaları olanlar muhtelen agresif histolojik yapıdaki tümörlere sahip olanlardır. Metastaz oranı BHK için 0.12/100.000 olarak hesaplanmıştır [11].

2.1.2.Risk Faktörleri

Güneş maruziyeti: BHK özellikle vücudun baş, boyun gibi güneşe daha yoğun maruz kalan bölgelerinde ve aktinik hasara daha çok uğrayan çiftçilik, balıkçılık gibi meslek gruplarında daha çok görülür [2,21,22]. BHK insidansı şapka, güneş koruyucu kıyafet gibi koruyucu önlemlerle azaltılabilir, fakat güneş koruyucu kullanımı ile BHK insidansı azalması açıkça ilişkili değildir [23]. Çocukluk ve adölesan dönemde intermitant şiddetli güneş maruziyeti yaşamın ilerleyen dönemlerinde BHK insidansını arttırabilir [24].

Solaryum: Solaryuma girmiş olmak erken BHK gelişimine neden olabilir [25,26,27]. Bir vaka kontrol çalışmasında 650 BHK hastası ve kontrol grubu olarak 450 kişiyi içeren bir çalışmada solaryum ile bronzlaşmanın 50 yaş altında BHK gelişimini %60 oranında artırdığı tespit edilmiştir [28]. Bir Fransız kohort çalışmasında ise 73.000 tane lise veya üniversite döneminde yılda 6'dan fazla solaryuma girmiş kadın hemşire ile kontrol grubu arasında BHK gelişimi açısından anlamlı fark bulunamamıştır [29].

Fototerapi: Psöriyazis gibi dermatozlar nedeniyle PUVA alan hastalarda MDDK, özellikle SHK gelişme riski artmıştır. BHK gelişme riski SHK gelişme riskinden daha az artmaktadır [30]. Geniş band UVB ve dar band UVB tedavileri MDDK gelişimini PUVA'ya

göre daha az tetiklemektedir, ancak bu tedavilerin gerçek karsinojenik potansiyelini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [31].

Fotosensitize edici ajanlar: BHK'nın ultraviyole ışınlarla maruziyetiyle ilişkisinin kanıtlanması fotoduyarlandırıcı ilaçların BHK gelişim riskini artırabileceği sorularını akla getirmiştir [32-33-34]. Tetrasiklin, sülfonamid, fluorokinolon, fenotiazin, tiazid diüretik gibi fotosensitize edici ilaçların uzun dönem kullanılması [35], non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve retinoidler artmış BHK riski ile ilişkili bulunmuştur [36].

Kronik arsenik maruziyeti: Süperfisyal multisentrik BHK, arsenikle kontamine olmuş içme suyu, deniz ürünleri ve medikal ürünlerin maruziyeti ile oluşabilir [37-41]. Tayvan'da yapılan bir çalışmada Tayvan Ulusal Kanser Merkezi kayıtlarına göre arseniğe maruziyet sonucu oluşan bir periferik damar hastalığı olan kara ayak hastalığında BHK gelişim riskinin 3-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [40]. Arsenik maruziyeti ile ilişkili BHK riski, arsenit metiltransferaz enzimini kodlayan AS3MT geninin varyantları ve telomer uzunluğu gibi genetik faktörlerden etkilenebilir [41,42].

İyonize radyasyon: Tedavi amaçlı kullanılan, meslek ya da başka nedenlerle maruz kalınan iyonize radyasyon BHK gelişim riskini artırır [43,44,45]. Çocukluk çağında deri ve deri dışı hastalıklar nedeniyle iyonize radyasyon alan bireylerde yaşamın ilerleyen yıllarında BHK gelişim riski artmıştır [46]. Cilde 1 Gy radyasyon aldıktan sonra BHK riskinde artma başlamaktadır. 35 Gy ve üzeri radyasyon alanlarda BHK gelişim riski 40 kata kadar artmaktadır [44,47,48].

Fenotipik özellikler: Fenotipik olarak farklı özellikleri olan bireylerin UV duyarlılıkları da farklıdır [18,22]. BHK gelişimi Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2'ye sahip insanlarda daha fazladır. Açık ten renkli, renkli gözlü ve açık saç renkli bu bireyler artmış UV duyarlılığına sahiptir [6,49,50]. Bu fenotipik farklılıkların yanı sıra bireylerin çocukluk çağında çok sayıda çile sahip olması ve güneş yanığı sonrası daha kolay kabarması artmış UV duyarlılığının bir belirtisidir [51,52]. Açık ten renkli bu bireylerde koyu ten renkli insanlara göre 10 kat artmış BHK insidansı vardır [18,51,52].

BHK özgeçmişi: Daha önce BHK gelişmiş hastalarda ilerleyen yıllarda tekrar BHK gelişme olasılığı hiç BHK gelişmemiş insanlardan daha fazladır. BHK öyküsü olan hastaların yaklaşık %40-50'sinde 5 yıl içerisinde yeni bir lezyon daha çıkacaktır [52,53].

Nevus sebaceus: Nadir görülen dermis, epidermis, deri eklerinden oluşan konjenital bir hamartomdur. Bu konjenital hamartom üzerinde nadiren de olsa BHK gelişebilir [54].

Yaşam tarzına bağlı değişiklikler: Sigara kullananlarda kullanmayanlara göre BHK insidansının arttığı gösterilmiştir. Muhtemelen alkol tüketimi, kahve tüketimi, yüksek öğrenim düzeyi de artmış risk faktörleridir [55,56,57].

Predispozan genler: BHK patogeneğinde rol oynayan spesifik genler dışında deri pigmentasyonu ile ilgili ASIP, TYR, OCA2, MC1R ve SLC45A2 gibi genlerdeki germline mutasyonlar artmış BHK riski ile ilişkilendirilmiştir [58,59]. Bazı immün yanıtı düzenleyen genlerdeki mutasyonlar da BHK gelişim riskini artırabilir. CTLA-4 (Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen), T lenfositler üzerinde bulunur ve UV ile uyarılan immün yanıtta rol oynar. CTLA-4 gen lokusundaki varyasyonların özellikle şiddetli güneş yanığı olan bireylerde BHK gelişim riskini arttırdığı görülmüştür [60].

İlişkili hastalık ve sendromlar: Erken yaşta BHK gelişim riskini artıran sendromlardan aşağıda bahsedilmiştir.

Gorlin Goltz Sendromu: NBHKS (Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu) olarak da bilinir. PTCH geninde mutasyon vardır. Majör belirtiler, multiple BHK'lar, palmar ve plantar çukurcuklar, çenenin odontojenik keratokistleri, iskelet anomalileri ve falks serebri kalsifikasyonudur. BHK'lar binlerce adet olabilir. Lezyonların klinik seyri genellikle puberteden önce sakindir. Daha sonra BHK'lar genel popülasyondaki tipik BHK'lar gibi genişler ve ülser olur. NBHKS'li kişiler iyonize radyasyona aşırı derecede hassastır. Medulloblastom tedavisini takiben radyasyon alan çocuklarda yüzlerce tümör geliştiği gösterilmiştir. Tümör gelişimi radyasyon tedavisinden yıllar sonra başlar, puberte öncesi dönemde bile BHK'lar agresif olarak büyüyebilir [11].

Bazex-Dupre-Christol Sendromu: Foliküler atrofoderma, hipotrikozis, lokalize hipohidroz, milia, epidermoid kist ve çok sayıda primer olarak yüzde yerleşen BHK'lardan oluşan nadir bir durumdur. Genetik geçiş çoğu ailede X'e bağlı dominant kalıttır. Bazex sendromunun folliküler atrofodermasında hayatın 2. dekadında BHK'lar gelişir ve sıklıkla histolojik görünümü trikoepitelyoma benzer [11].

Rombo Sendromu: Bazeks Sendromunun birçok özelliğine sahiptir. Yanaklarda keratosis pilaris benzeri lezyonlar balpeteği görünümünü verir, kurt yeniği görünümü

‘atrofoderma vermiculatum’ olarak bilinir. Hastalarda hipotrikozis, blefarit, milia, siyanozis ile periferik vazodilatasyon ve BHK’lar vardır [11].

Xeroderma Pigmentosum: Otozomal resesif geçişlidir. DNA nükleotid eksizyon tamir geninde kalıtsal defekt vardır. Hastalarda deri kanseri oranı sağlıklı popülasyona göre neredeyse 1000 kat artmıştır [61].

Okülökütanöz Albinizm: Melanin sentezinde defektle seyreden cilt, saç ve gözün etkilendiği hipopigmente saç, tırnak, deri ile giden otozomal resesif bir hastalık grubudur. Daha çok SHK olmak üzere melanom ve BHK riski de artmıştır [62].

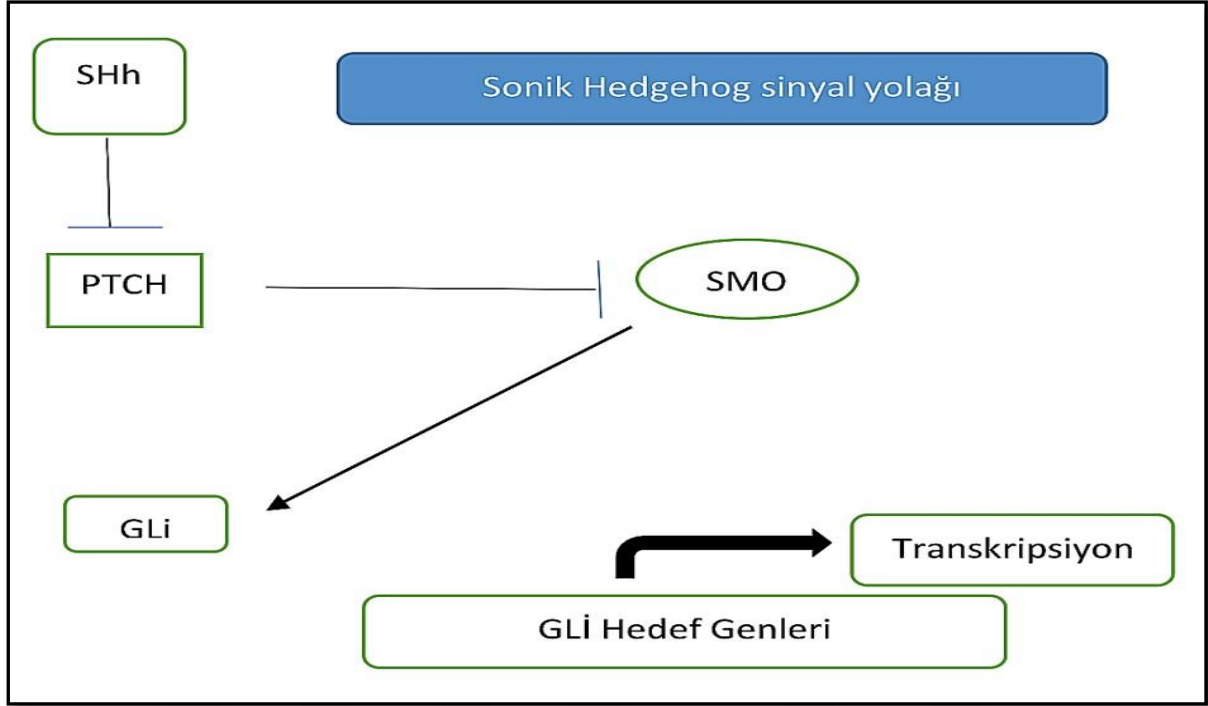
İmmünsüpresyon: Kronik immünsüpresyon SHK’yı daha fazla olmak üzere BHK gelişim riskini de artırabilir. HIV hastaları, solid organ transplantasyonu olan hastalar, ve başka hastalıkları nedeniyle immünsüpresif tedavi gören hastalarda BHK gelişim insidansı artmıştır [63,64].

2.1.3.Patogenez

BHK’daki genetik değişikliklerin kanıtlarının temeli, NBHKS olarak da bilinen Gorlin sendromlu hastalardan sağlanmıştır. 1894’te Jarisch ve White ilk olarak otozomal dominant olarak kalıtsal NBHKS’nin klinik özelliklerini tanımladılar [65,66] ve daha sonra Gorlin ve Goltz tarafından hastalığın karakteri detaylandırılmıştır [67]. NBHKS hastalarında genç yaşlarda birden fazla BHK oluşur ve bu hastalar medulloblastomun da aralarında olduğu diğer tümör oluşumlarına yatkındırlar. NBHKS’li ailelerde yapılan genetik incelemelerde mutant gen 9q22 lokusunda bulunmuş ve PTCH1 genine eşlenmiştir [68]. PTCH1, hedgehog gen yolağını baskılayan bir transmembran proteindir. PTCH1 geninin tanımlanmasından sonra sporadik BHK’larda hedgehog gen yolağının diğer komponentleri smoothed (SMO) ve gliom ilişkili protein (GLI) sporadik BHK da tespit edilmiştir [69,70,71,72,73].

Hh (Hedgehog) genleri organogenez, doku tamiri, hücre yenilenmesi ve rejenerasyonunda önemli role sahiptir. Hedgehog yolu, kök hücre popülasyonunu korumaktan, saç folikülleri ve sebace glandların gelişimini kontrol etmekten sorumludur [74]. Erişkinlerde Hh sinyal yolağının aktivasyonu azalmıştır. Sadece hematopoetik, nöral sistem gibi kök hücre proliferasyonun olduğu bazı durumlarda bu yolak aktive olarak önem arz eder ve Hh sinyalinin aktive edici mutasyonları BHK ve medulloblastoma gibi belli kanserlerin başlamasına neden olabilir [75]. Hh sinyal yolağı aşağıdaki Şekil-1’de özetlenmiştir [76]. Hh genlerinin yanı sıra BHK patogenezinde p53 tümör supressör geni ve ras protoonkogen ailesi

de önemli rol oynamaktadır. 273 BHK tümörü içeren bir çalışmada mutasyonların % 85'ini oluşturan PTCH1, p53, SMO gibi esas genlerdeki mutasyonlara ek olarak MYCN, PPP6C, PTPN14, STK19, ve LATS1 gibi kanserle ilişkili genlerde de mutasyonlar saptanmıştır [77].



SHh: Sonic hedgehog gen, PTCH: Protein Patched Homolog 1, Gli: Gliom ilişkili protein, SMO:Smoothened

Şekil-1.SHh sinyal yolağı

Hh yolağında istirahat halinde PTCH SMO'yu baskılar. Hh sinyal yolu, SHh-PTCH bağlanması ile başlar. SHh PTCH bağlandığında, PTCH'in SMO inhibisyonu ortadan kalkar, SMO'da GLi proteinlerini aktive eder. GLi proteinleri aktive olunca hedef genlerde transkripsiyon yapar [76] .

2.1.4.Klinik

2.1.4.1.Tanı

BHK'nın kesin tanısı lezyondan alınan deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi ile konulur [78]. Punch biyopsi, shave biyopsi ve eksizyonel biyopsi tercih edilebilir. Eksizyonel biyopsi neredeyse % 100 doğrulukla tanı verir [79].

2.1.4.2.Dermatoskopi

Dermatoskopi optik büyütme sayesinde çıplak gözle görülmeyen morfolojik özelliklerin görüntülenmesine olanak sağlayan, özellikle pigmentli deri lezyonlarının tanınması ve ayrımında kullanılan, derinin non-invaziv inceleme yöntemidir [80]. BHK'nın dermoskopik bulguları Tablo-1'de verilmiştir [81].

Tablo-1.BHK dermoskopi paternleri

Klasik Paternler	Klasik Olmayan Paternler	Diğer Bulgular
Dallanan damarlar	Kısa ince telenjiyektaziler	Mavi-beyazımsı tül
Multiple-mavi gri globüller	Multiple küçük erozyonlar	Krizalit benzeri yapılar
Büyük mavi gri oval yapılar	Konsantrik yapılar	Milia benzeri kistler
Yaprak benzeri alanlar	Multiple odaklanmış mavi-gri noktalar	
Tekerlek benzeri yapılar		
Ülserasyon		

2.1.4.3.Klinik alt tipler ve ayırıcı tanı

BHK için evrensel kabul edilmiş bir sınıflama yoktur ve en az 26 alt tip tanımlanmıştır. Lezyonları büyüme paternine göre veya farklılaşma çizgileri boyunca sınıflandırmak için girişimlerde bulunulmuştur, fakat bu kabul görmemiştir. BHK varyantları; nodüler, yüzeysel, morfeiform, kistik, bazoskuamöz, nodüler BHK ve Pinkus'un fibroepitelyomasıdır [11].

Nodüler BHK

Primer BHK'ların % 60'ını oluşturur [11]. Yarı saydam, üzerinde telenjiyektaziler olan bir papül ya da nodül şeklinde olabilir. Özellikle baş-boyun gibi güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Lezyon genişleyerek ortası nekroze olduğu zaman özel bir histolojik terminoloji olan 'rodent ülser' adını alır [78].

Pigmente BHK

Pigmente BHK, pigment içeren nodüler BHK'nın bir varyantıdır. Nodüler BHK, siyah ya da koyu mavi-siyah renklerde olup nodüler melanom ile karışabilir. Nodüler BHK büyüyüp göz kapağı, burun ve kulakta destrüksiyona neden olabilir.

Yüzeysel BHK

Yüzeysel BHK genellikle eritemli yama, plak şeklinde görülür, aktinik keratoz, in situ SHK ve diğer benign dermatolojik lezyonlardan ayrımı zor olabilir. Bu BHK tipi daha çok gövde ve ekstremitelerde görülür, baş ve boyunda da olabilir. Medyan görülme yaşı diğer BHK tiplerine göre daha erkendir. Atrofi ve hipopigmentasyon ile regrese olan lezyonlarla karakterizedir. Primer olarak horizontal yayılım yapar, deri invazyonu ile de ülserasyon ve endürasyonlar oluşturabilir. Lateral yayılım oranı bu tümörlerin cerrahi sonrası nüksü için önemli bir belirteçtir [11].

Morfeiform BHK

Morfeiform BHK, isminden de anlaşılacağı gibi bir morfea plağına benzer görünümündedir. Bazen sinonimi olarak "infiltrat ya da sklerozan BHK" ismi kullanılabilir, fakat bazı otörlere göre farklılık göstermektedir. Bu tümör düz, hafif atrofik, net sınırları olmayan bir plak şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla skardan ayırmak zordur. Tipik olarak lezyon endure, kırmızı veya beyazımsı renklidir, üzerinde telenjiyektazi olabilir. Tümörün gerçek büyüklüğü genellikle görüldüğünden çok daha büyüktür. Bazen metastatik karsinom, özellikle meme karsinomu metastazı klinik ve histolojik olarak morfeiform BHK ile karışabilir [11].

Pinkus'un Fibroepitelyoması

1953'te ilk defa Herman Pinkus tarafından premalign fibroepitelyal bir polip olarak tanımlanmıştır [82]. Genellikle sırtın alt kısımlarında pembe papül şeklinde ortaya çıkar. Akrokordon veya skin tag'den ayırmak zor olabilir [78].

Tablo-2. BHK'nın klinik alt tipleri ve ayırıcı tanıları

Klinik alt tip	Ayırıcı tanı
<i>Nodüler BHK</i>	Seboreik Keratoz
	Dermal Nevüs
	Skvamöz Hücreli Karsinom
	Deri eki tümörleri
	Dermatofibrom
	Skar
<i>Pigmente BHK</i>	Nodüler Melanom
	Yüzeyel yayılan Melanom
	Lentigo Maligna
	Deri eki tümörleri
	Compound Nevus
	Blue Nevus
<i>Yüzeyel BHK</i>	Bowen Hastalığı
	Meme ve meme dışı Paget Hastalığı
	Yüzeyel yayılan Malign Melanom
	Tek plak Psöriyazis
	Tek plak egzema
<i>Morfeiform BHK</i>	Skar
	Morfea
	Trikoepitelyom
<i>Pinkus'un Fibroepitelyoması</i>	Skin Tag
	Dermal Papillamatöz Nevüs
	Morfea

2.1.5. Histopatolojik Özellikler ve Altıpler

BHK; malign bir epitelyal tümördür, interfoliküller epitel ve folliküler epitelten köken alır [83,84]. Çoğu histolojik sınıflama BHK'yı nodüler, mikronodüler, süperfisyal, infiltratif ve morfeiform olarak sınıflandırır fakat mikst histoloji sıklıdır. Büyüme biçimi ve farklılaşma çizgisi baz alınarak lezyonlar sınıflandırılmaya çalışılmış fakat evrensel kabul görmemiştir. 26'dan fazla alt tipi tanımlanmıştır [11].

BHK'lar agresyonlarına göre iki gruba ayrılabilir; yavaş büyüyenler (nodüler, süperfisyal) ve hızlı büyüyenler (infiltratif, bazoskuamöz, morfeiform, mikronodüler). Agresif alt tipler daha yüksek lokal invazyon ve rekürrens oranlarına sahiptir [19].

BHK değişen fibromiksoid bir stroma ile değişen biçimde yaygın bazaloid keratinositlerin proliferasyonuna sahiptir. Epidermal orjin genellikle belirgindir ve inflamatuvar infiltrasyon değişen derecelerde mevcuttur. Hücreler büyük, göreceli olarak

uniform nükleus ve yetersiz stroma ile karakterizedir. Hücresel sınır ve desmosomlar belirgin değildir. Apoptotik hücreler yaygındır. Fibromiksoid stroma yakın olarak sıklıkla artmış sellülarite gösteren tümör adalarına eşlik eder. BHK'nın karakteristik bir özelliği mikroskopik olarak görünür yarıklar yaratan tümör adaları çevresinde stromanın retraksiyonudur. Bu özellikler her durumda görülmeyebilse de bulunduğu histolojik benzerlerinden ayırt etmek de faydalıdır. Çoğu histolojik sınıflandırma BHK'yı nodüler, mikronodüler, yüzeysel, infiltratif ve morfeiform olarak alt bölümlere ayırır, ancak mikst histoloji sık görülür [11].

2.1.5.1. Nodüler BHK

Nodüler varyant BHK'ların yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferde palizatlanmış hücre adalarından ve daha merkezi dağınmış hücrelerden oluşur. Bazen tümör adaları ve çevrelendiği stroma arasında boşluklar vardır [85]. Büyük lezyonlarda ülserasyonlar olabilir. Klinik olarak nodüler tipte olan bir lezyon her zaman bu histolojide olmadığından bu terim yerine "solid BHK" da kullanılır [86].

2.1.5.2. Mikronodüler BHK

Solid BHK'ya benzer. Periferik palizatlanma ya çok az ya da hiç yoktur. Mikronodüler tipte rekürrens eğilim solid BHK'dan daha fazladır [87]. Nadiren fibroinflamatuvar yanıt içerir ya da hiç içermez, klinik olarak görünümü sklerozan tipe benzeyebilir. Bazen dermise oldukça geniş infiltrate olarak subkutise kadar uzayabilir [88].

2.1.5.3. Kistik BHK

Tümör adalarının çoğunda ya da bir kısmında merkeze doğru uzanan kistik boşluklar içerir [89]. Bu boşluklar tümör hücrelerinin merkezi dejenerasyonu ya da tümör hücreleri arasında mükün birikiminden kaynaklanabilir. Nadiren yüzeysel biyopsilerde ekrin hidrokistoma ile karışabilir [90].

2.1.5.4. Yüzeysel BHK

"Multifokal tip" de denir. Yüzeysel tip epiderminin alt yüzeyine tutunmuş çok sayıda papiller dermise sınırlı bazaloid hücre adacığında oluşur, retiküler dermise uzanmazlar. Birkaç olguda akantoliz görülmüştür [91]. Genellikle tümörde düzensiz band benzeri infiltrat ve ince duvarlı damarlarda artış vardır [92]. Bu patern BHK'ların %10-15'ini oluşturur, lezyonlar özellikle tümör bölgesinde görülür [93]. Bu alt tipin hastalarının genel olarak yaş ortalaması diğer alt tip hastalarından daha gençtir [94].

2.1.5.5. Pigmente BHK

Melanin pigmenti genellikle solid, mikronodüler, yüzeysel veya foliküller varyantlarda oluşur [95]. Melanositler tümör adalarına dağılmıştır ve stromada çok sayıda melanofaj vardır. Tümör hücreleri içerisinde az sayıda melanozom kompleksi vardır [96]. Melanozom kompleksleri melanozom içeren apoptotik hücrelerin fagositozu sonucu oluşur [97].

2.1.5.6. Adenoid BHK

Retiküler paternde sıralanmış bazaloid hücre uzantılarından oluşur. Stromal müsin oldukça belirgindir. Solid tipte ilişkili olabilir [98].

2.1.5.7. İnfiltratif Tip

BHK'ların yaklaşık %5'ini oluşturur. Bazaloid hücreler kollajen demetleri arasına infiltre olmuştur [99]. Tümörde fibroblastlarda hafif bir miktarda artış olmasına rağmen tümörde belirgin bir fibrozis yoktur [100]. Sklerozan tip gibi bu tipin de lezyonları düzensizdir, ancak görünümü opak-sarı renge bu varyanttan farklıdır [99].

2.1.5.8. Sklerozan Tip

BHK'ların yaklaşık %5'ini oluşturur. Tümör sınırları belirsiz hafif parlak endüre plak şeklinde ortaya çıkar [101]. Tümör yoğun fibröz stroma içerisine yerleşmiş tümör adaları ve dar uzun lifler içerir [102]. Eğer stroma yoğun, keloid gibi eozinofilik alanlar içeriyorsa morfeiform terimi kullanılır, ancak diğer zamanlarda sklerozan ile birbirinin yerine kullanılır. Morfeik lezyonlar çoğu cerrahi dışı tedaviye yanıt vermez [103]. Sklerozan varyantta artmış bir prokollajen gen aktivitesi bulunmuştur [104]. Ayrıca tümör hücreleri grupları saran bazal lamina da geniş defektler bulunmuştur [105]. Düz kas alfa aktin ve myozin genellikle stromada bulunur [86].

2.1.5.9. Keratotik Tip

Periferde palizatlanma gösteren tümör adalarıyla beraber solid tipe benzer [106]. Tümör adalarının ortasında skuamöz diferansiyasyon ve keratinizasyon bulunur [107]. Çok az stroması vardır, lobüler ayrışma ve folliküler diferansiyasyon yoktur [106].

2.1.5.10. İnfundibulokistik Tip

İnfundibulokistik tip en çok yüzde bulunur, genellikle keratolitik tiplerle karışır [108,109,110,111,112]. Küçük, düzgün sınırlı, birbiriyle anastomozlaşan az stromalı hücre gruplarından oluşur. Tümörde keratin içeren infundibular kist benzeri yapılar bulunur, bazen de kist içerir. Stroma amiloid veya melanin içerebilir [108]. HIV enfeksiyonu olan bir hastada multiple lezyonlar bulunmuştur [113].

2.1.5.11. Metatipik Tip

Metatipik tip, bazaloid ve skuamöz komponent içeren mikst tipler yerine kullanılmasına rağmen daha geniş soluk çekirdekli hücre gruplarından oluşan BHK'lar için kullanılmalıdır [107,114]. Bu tip diğer tiplere göre daha fazla keratin 8 ve keratin 17 ekspres eder. Periferik palizatlanma genellikle kaybolmuştur [115].

2.1.5.12. Bazoskuamöz Tip

Bazoskuamöz tip SHK olarak farklılaşan BHK olarak tanımlanabilecek tartışmalı bir antitedir [107,116,117,118]. Bazaloid, skuamoid, intermediate hücreler olmak üzere 3 tip hücre içerir [107,118]. Bazen keratolitik ve metatipik BHK ile karışır, ayrıca genital ve perianal bölge dışında Bowenoid atipi zemininde gelişen Bazaloid SHK'dan ayırt edilmelidir. EMA + , BerEp4 – tir [119]. Metastatik potansiyeli olan agresif, infiltratif bir lezyondur. %10 kadar olguda perinöral invazyon yapar [120]. Bu tümör bazı alanlarda BerEp4 pozitifliği sergilemesine rağmen SHK daima negatiftir [121]. Ayrıca bazoskuamöz tipin dağılımı BHK'ninkinden çok SHK'ninkine benzer [122].

2.1.5.13. Fibroepitelyom

Genellikle sırtın alt kısımlarında fibrom ya da papilloma benzer yumuşak nodüller lezyonlar şeklinde ortaya çıkar [123,124]. Gevşek stromada belirgin ince hücre kordonları içerir [125].

2.1.5.14. Diğer Varyantlar

BHK'da bazen adneksiyal diferansiyasyon olabilir [126]. Adamantinoid [127], schwannoid [128], trabeküler [129] tip gibi değişik varyantları olabilir.

Aşağıdaki tabloda BHK ile histolojik ayırıcı tanıya giren karsinomlar ve ayırıcı özellikleri Tablo-3'de verilmiştir [11].

Tablo-3.BHK'nın majör histolojik benzerleri

Tümörün histopatolojik benzerleri	Majör ayırt edici faktör
<i>Adenoid kistik karsinoma</i>	Kribriform biçim, EMA pozitif
<i>Bazaloid foliküler hamartom</i>	Multiple küçük papüller, pozitif aile öyküsü
<i>Kloakojenik karsinom</i>	Anal yerleşim
<i>Desmoplastik trikoepitelyoma</i>	Keratin kistleri, bazaloid iğler etrafında stromal retraksiyon yokluğu
<i>Ekrin karsinoma</i>	Küçük ter kanalları
<i>Folikülosentrik bazaloid proliferasyon</i>	Fokal foliküler tomurcaklanma
<i>Merkel hücreli karsinoma</i>	Sitoplazmada CK20 pozitifliği, EMA eksoresyonu
<i>Metastatik meme karsinomu</i>	Hikaye, tek göz, EMA ekspresyonu
<i>Mikrokistik adneksiyal karsinom</i>	Keratin kistleri, stromal retraksiyon yokluğu, duktal farklılaşma
<i>Müsinöz karsinoma</i>	Yüzen bazaloid adalar ve müsin havuzları
<i>Ameloblastoma</i>	Ağızda lokalizasyon
<i>Sebase karsinoma</i>	Histokimyasal boyamada oil red O-pozitif sebositler
<i>Trikoepitelyoma</i>	Boynuzsu kistler, stromal retraksiyon yokluğu, papiller mezenkimal cisimler, peritümöral CD34 pozitifliği, multiple olduğunda pozitif aile öyküsü

2.1.6.Tümörün Biyolojik Davranışı

2.1.6.1.Lokal İnvazyon

BHK nadir metastaz yapan, yavaş büyüyen, lokal invaziv, düşük mortalite oranına sahip bir tümördür. Erken teşhis edildiğinde uygun cerrahi ile kolayca tedavi edilebilir. Morbiditesi özellikle yüz ve boyundaki önemli estetik ve fonksiyonel dokularda lokal invazyonlar ile yaptığı yıkımdan kaynaklanır [19].

2.1.6.2.Perinöral İnvazyon

Niazi ve Lamberty çalışmalarında perinöral invazyonu olguların %0.2'sinden daha azında tanımlamışlardır [130]. Ratner ve ark. ise % 3.8 gibi bir oran bulmuşlardır [131]. Bir

başka çalışmada Leibovitch ve ark. perinöral invazyonu perioküler yerleşimli BHK'ların %50'sinden fazlasında tespit etmişlerdir [132].

2.1.6.3. Metastaz

Yüksek prevalansına rağmen BHK'ların metastazı nadirdir. Metastaz oranı %0.0028 ile %0.55 arasında değişir [133,134]. Metastaz yapan BHK'ların yaklaşık %85'inde primer lezyon baş-boyun bölgesinden kaynaklanır, sırt ve ekstremitelerde bu oran çok daha düşüktür [135]. BHK metastazı en çok rejyonel lenf nodlarına (%60) olur, bunu akciğer, kemik, deri ve az oranda da diğer visseral organlar izler [136]. Metastazlar daha çok tümörün boyutu ve derinliği ile ilişkilidir. Metastaz insidansı 3 cm'den büyük tümörler için %2'dir; 5 cm'den büyük tümörler için %25'e ve 10 cm'den büyük tümörler için %50'ye yükselir [137].

Lattes ve Kesler'e göre lezyonun metastatik BHK sayılabilmesi için [138];

1. Lezyon deride olmalı, mukozada olmamalı
2. Metastik lezyon hematojen yolla yayılmış olmalı, direkt yayılım ile olmamalı
3. Primer lezyon ve metastatik lezyon aynı histolojide olmalıdır.

2.1.6.4. Rekürrens

BHK rekürrensi için majör prediktif faktörler Tablo-4'de verilmiştir [139].

Tablo-4.BHK rekürrensi için majör prediktif faktörler

Tümör ve Hasta Özellikleri	Yüksek Risk Faktörleri
Büyüklik ve Lokalizasyon	Yüksek riskli bölgelerde ≥ 6 mm çap (göz kapağı, kaş, çene, ortayüz, postaurikular, dudak, kulak, preaurikular, şakak) Orta riskli bölgelerde > 10 mm çap (yanak, alın, kafa derisi, boyun) Düşük riskli bölgelerde > 20 mm çap (gövde, ekstremiteler)
Sınırlar	Düzensiz
Primer&Rekürrens	Rekürrens
Önceki radyasyon bölgesi	Evet
İmmünsüpresyon	Mevcut ise
Agresif histopatolojik yapılar	Morfeiform, Sklerozan, Mikst İnfiltratif Tip Mikronodüler Tip Bazoskuamöz Tip
Perinöral invazyon	Olması

2.1.7.Tedavi

2.1.7.1.Cerrahi Tedaviler

Genellikle BHK için en iyi tedavi yöntemi cerrahi eksizyondur [140,141]. İlk cerrahi girişimde lezyon tamamen çıkarılmalıdır, çünkü primer BHK'lar rekürren BHK'lardan daha yüksek kür oranına sahiptir [142]. Ayrıca tekrarlayan lezyonların daha agresif olma eğilimi vardır ve rekürren BHK'ların çıkarılması için gerekli marjin primer lezyonlardan neredeyse iki kat daha fazladır [143-144]. Cerrahi tedavi için tümör histolojik tipi, yeri ve boyutu dikkate alınarak tedavi şekli belirlenir [145]. Luz ve ark. tarafından primer ve rekürren BHK'lar için önerilen tedavi şeması Şekil-2'de ve Şekil-3'de verilmiştir.

1. Histolojik Tip

Agresif Büyüyenler: İnfiltratif, sklerozan, metatipik

Yavaş Büyüyenler: Nodüler, yüzeysel

Mikst tipler dominant patern yavaş büyüyen tipte olsa bile agresif büyüyen tipler gibi tedavi edilir.

2. Tümör Yeri

Yüksek risk: Orta yüz, burun, şakak, göz çevresi, perioral bölge

Orta risk: Saçlı deri, boyun, alın, çene

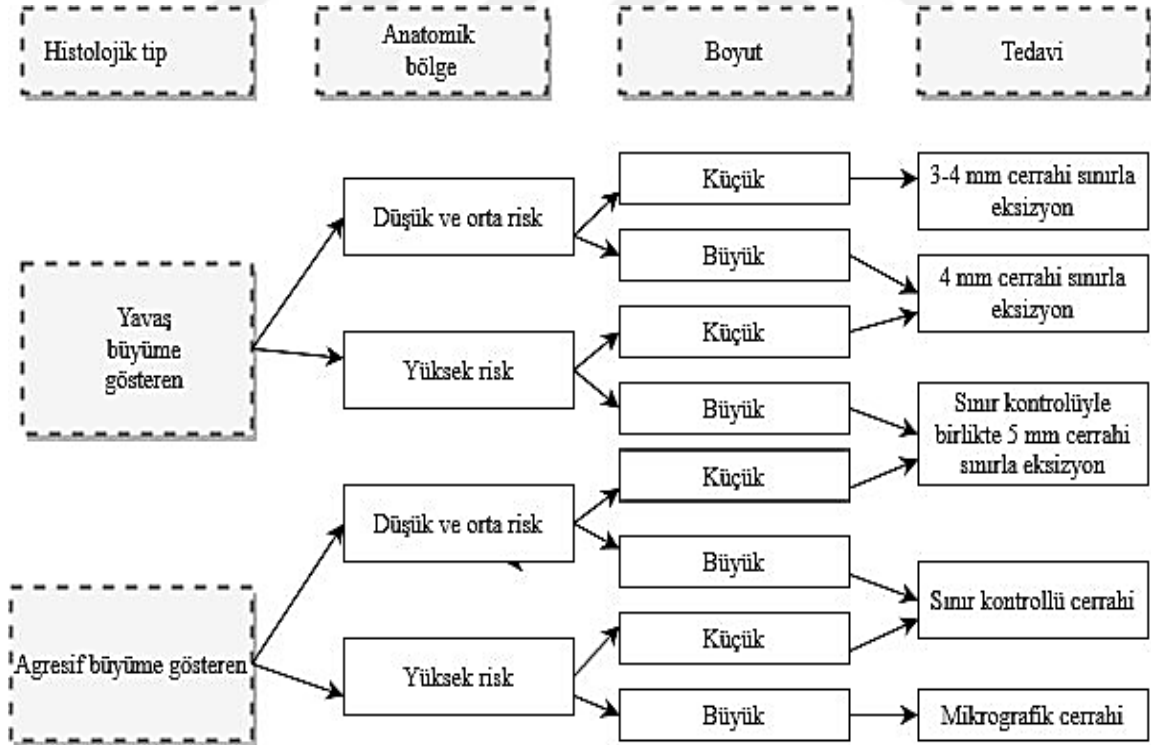
Düşük risk: Gövde, ekstremiteler

3. Tümör Boyutu

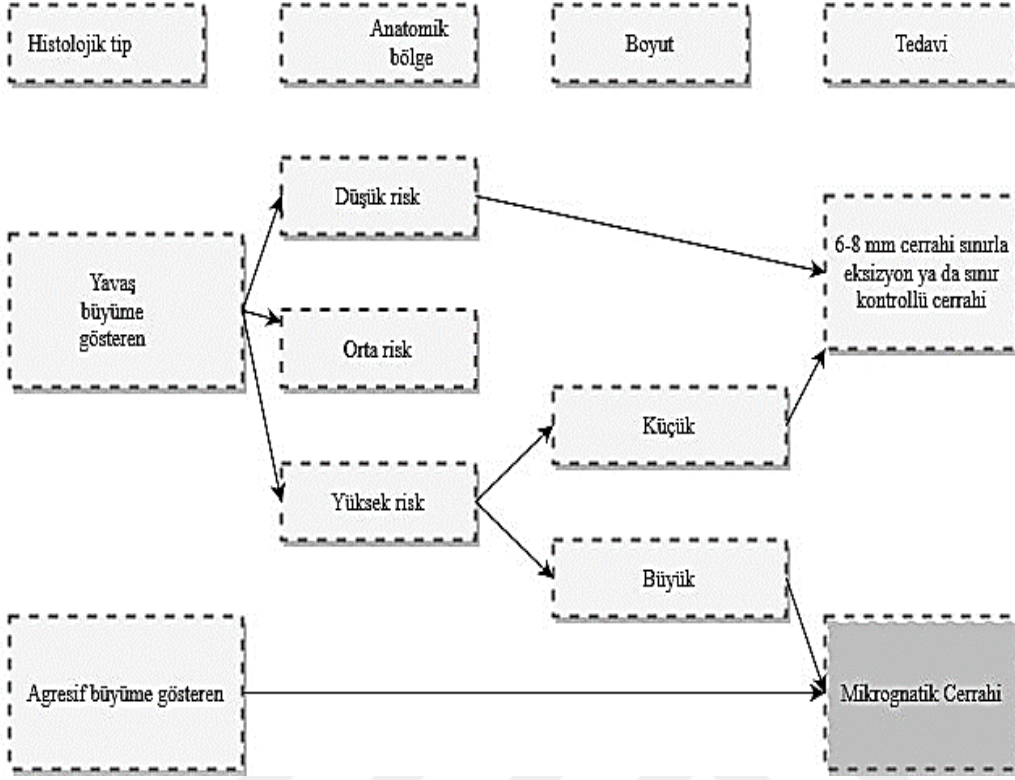
Yüksek riskli alanlarda >1 cm

Orta riskli alanlarda >2 cm

Düşük riskli alanlarda >4 cm



Şekil-2. Primer BHK'lar için cerrahi tedavi algoritması [145]



Şekil-3.Rekürren BHK'lar için cerrahi tedavi algoritması [145]

Kriyoterapi

Likit azot kullanılarak uygulandığı dokuyu -50,-60 dereceye kadar dondurarak, dokuda destruksiyona neden olan bir tedavi yöntemidir. Tekli donma halkası, çiftli donma halkası gibi yöntemleri içeren değişik metodlarla uygulanabilir [146,147]. Bu yöntem yüzeysel BHK, küçük nodüler BHK için kullanılabilir. Skar ve hipopigmentasyon bırakabilir [148,149].

Karbondioksit lazer

Karbondioksit lazer az kullanılan bir yöntem olmasına rağmen kansız cerrahi alan sağladığı için koagülopatisi olan hastalarda kullanılabilir [19].

Elektrodiseksiyon ve küretaj

Bu yöntem etkilenen cildin elektrodiseksiyon ile yüzeysel ablasyonu ve kürete edilmesi şeklinde kombine bir yöntemdir. Özellikle gövde ve ekstremitelerdeki düşük riskli lezyonlar için uygundur [139].

Mohs mikrognatik cerrahi

Bu teknik eksizyonu tümörün sınırlarının belirlenmesini tam histolojik incelenmesiyle birleştirir. MDDK için oldukça etkili ve rekürrens oranı en az olan yöntemdir ve tümör etrafındaki etkilenmemiş dokuların en iyi şekilde korunmasını sağlar [150,151]. Özellikle rekürren ve yüksek riskli, göz kapağı, burun gibi önemli anatomik bölgelere yakın tümörler için uygundur [140,152].

2.1.7.2.Topikal tedaviler

İmiquimod

%5 krem yüzeysel BHK'nın tedavisinde kullanılır. İmiquimod mononükleer hücrelerin BHK tümör dokusuna toplanmasını sağlayarak doğal bağışıklığı modüle eder [153]. İmiquimod tümör bölgesinde lokal interferon- α seviyesini artırarak tümör regresyonunda rol oynayan doğal öldürücü hücrelerin indirekt stimülasyonunu sağlar [154].

5-Fluorourasil

Timidilat sentetazı inhibe ederek DNA sentezini inhibe eder. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda iyi tolere edilebilen bir tedavidir. 12 hafta kadar, günde 2 defa uygulandığında %60 kür oranı bildirilmiştir [155].

2.1.7.3.Sistemik Tedaviler

Vismodegib

Vismodegib, Hh sinyal yolağını inhibe eden oral bir moleküldür, semptomatik metastatik BHK, cerrahi ya da radyoretapiye uygun olmayan BHK'lar için onaylanmıştır [156]. Vismodegib SMO'ya bağlanarak Hh sinyal yolağını selektif ve güçlü bir şekilde inhibe ederek, Hh hedef genlerinin inhibisyonunu sağlar [156,157,158]. Vismodegibin tolere edilebilir yan etki profili vardır. En çok görülen yan etkiler kas spazmı, saç dökülmesi, kilo kaybı, disguzi, mide bulantısı, iştah azalmasıdır [156]. %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Ortalama tek doz biyoyararlanımı %30.8'dir. Kararlı plazma konsantrasyonuna 7-14 günde ulaşır. %82'si hepatik sirkülasyona uğrar. Gebelik kategorisi D'dir. Etki mekanizması nedeniyle fetal defektlere neden olabilir. Erkeklerde de semene geçtiği gösterilmiştir. İlacı kullanan erkek hastalar son dozdan sonra cinsel ilişki sırasında 2 ay boyunca korunmalıdır.

İlacı kullanan hastalar tedavi bitiminden sonra 7 ay kan ve kan ürünü bağışı yapmamalıdır [156].

2.1.7.4.Diğer Tedaviler

Radyoterapi

Cerrahi kontrendike olmadıkça radyoterapi BHK tedavisinde primer seçenek değildir. Radyoterapi primer BHK için %7.4, rekürren BHK için %9.5 nüks oranına sahiptir. Hastaların %37'sinde görülen kalıcı hipo-hiperpigmentasyon, kuruluk, eritem, telenjiyektazi, dermal atrofi, fibrozis gibi yaygın yan etkileri vardır. Kronik aktinik dermatit, alopesi, radyasyona bağıli sekonder maligniteler radyasyonun kullanımını sınırlar [159]. Avantajı cerrahi tedavi istemeyen ve tolere edemeyecek hastalarda invaziv bir işlemde kaçınılmış olmasıdır. Dezavantajları; sınır kontrolünün olmaması, bazı hastalarda kötü kozmetik sonuç, tedavinin uzun sürmesi, gelecekte deri kanseri için riskin artmasıdır. Radyasyon tedavisi BHK için cerrahiden daha yüksek rekürrens oranına sahiptir. Radyasyon tedavisinden sonra oluşan skarlar zamanla iyileşen cerrahi skarların tersine zamanla kötüleşebilir. Radyasyon sıklıkla agresif ve yüksek riskli SHK'nın cerrahi tedavisine adjuvan bir tedavi olarak özellikle de perinöral tutulum varsa kullanılır, fakat faydalı olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar yoktur [11].

İnterferon- α -2b

IFN- α -2b'nin intralezyoner enjeksiyonu, cerrahi veya desktrüktif metotlara bir alternatif olarak BHK tedavisinde kullanılabilir. Tucker ve arkadaşları ortalama 10,5 yıllık izlem periyodu sonunda 98 BHK (51 nodüler ve 44 yüzeysel) olgusunun %95'inde kür bildirmişlerdir. Asıl avantaj muhtemelen üstün kozmetik sonuçtur, fakat tedavi genellikle 9 enjeksiyon (haftada 3 kez 3 hafta) gerektirdiğinden uygun değildir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA SEÇİMİ VE ETİK KURUL İZNİ

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya; Namık Kemal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne 2014 Ocak – 2019 Ocak ayları arasında başvuran klinik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonrası BHK tanısı almış 256 hasta dahil edildi. “Son 5 Yılda Kliniğimizde Tanı Konulan BHK Olgularının Retrospektif İncelenmesi” başlıklı tez çalışmamızın etik kurul onayı, Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 25.04.2019 tarihli, 2019.67.04.14 protokol numaralı ve 14 sayılı kararla alınmıştır.

3.2.ÇALIŞMA PLANI VE KULLANILAN YÖNTEMLER

Çalışmada; polikliniğimizde 2014 Ocak-2019 Ocak tarihleri arasında muayene edilip, BHK düşünülerek tarafımızca punch biyopsi alınarak ya da eksize ettirilerek histopatolojik incelemesi BHK ile uyumlu gelen hastaların yaş, cinsiyet, tümör histopatolojik alt tipi, tümör lokalizasyonu, hastaların komorbid hastalıkları incelenerek BHK gibi sık görülen bir tümörde kendi klinik verilerimizin oluşturulup literatürle karşılaştırılması amaçlandı.

Histopatolojik alt tipler incelenirken; histopatolojik tipler nodüler, yüzeysel, morfeiform, infiltratif, adenoid, bazoskuamöz, keratotik, mikst, pigmente ve mikronodüler olarak gruplandırılmıştır. Lokalizasyon belirtilirken vücut; baş-boyun, gövde, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler olarak 4 bölgeye ayrıldı. Baş-boyun bölgesi; burun, alın, yanak, preaurikular

bölge, dudak, perioral bölge olarak 6 alt bölgeye, gövde de; gövde ön yüz ve gövde arka yüz olarak 2 alt bölgeye ayrıldı. Alt göz kapağı, üst göz kapağı, lateral ve medial kantuslar göz çevresi bölgesine, nazolabial oluklar, filtrum ve çene de perioral bölgeye dahil edildi. Hastaların yaş gruplarına bakıldığında,10 yaşlık yaş dağılım aralıklarına bölünmüştür.

3.3.İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen tüm veriler SPSS 25.0 programına aktarıldı, veriler uygun istatistik yöntemlerle ile hesaplandı. Verilerin analizinde ki-kare testi, t testi ve Fischer's exact test kullanıldı. 0.05'ten küçük p, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 256 hastanın cinsiyete göre dağılımı Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5.BHK hastalarının cinsiyete göre dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
<i>Erkek</i>	137	53.5
<i>Kadın</i>	119	46.5
<i>Toplam</i>	256	100

Çalışmada yer alan 256 hastayı yaşlarına göre değerlendirdiğimizde 256 hastadan en genç olanı 32, en yaşlı olanı 104 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 67.67 ± 13.45 idi. 137 erkek hastanın en genç olanı 32, en yaşlı olanı 96 yaşındaydı. Erkeklerin yaş ortalaması 68.24 ± 12.81 idi. 119 kadın hastanın en genç olanı 32, en yaşlı olan 104 yaşındaydı. Kadın hastaların ortalama yaşı 67.02 ± 14.18 idi. Erkek ve kadınlarda BHK görülme yaşı istatistiksel olarak t testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak BHK görülme yaşı ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo -6. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş aralığı	Hasta Sayısı
30-40	8(%3.1)
40-50	13(%5.1)
50-60	49(%19.1)
60-70	63(%24.6)
70-80	75(%29.3)
80-90	39(%15.2)
90-100	8(%3.1)
100-110	1(%0.4)
Toplam	256(%100)

Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde; hastaların en yoğun olduğu yaş aralığı % 29.3 oranıyla (n=75) 70-80 yaş aralığıydı. 2. sıklıkta görülen yaş aralığı %24.6 oranıyla (n=63) 60-70 yaş aralığıydı. En az hasta %0.4 oranı ile (n=1) 100-110 yaş aralığındaydı. BHK en fazla 50 ile 80 yaş arasında görülmesine rağmen BHK görülen 30-40 yaş arası hastalar da mevcut idi.

Hastaların yaş aralıklarını cinsiyete göre gruplandığımızda elde edilen veriler Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7. Hastaların yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı

Yaş aralığı	Erkek	Kadın	Toplam
30-40	2(%25)	6(%75.0)	8(%100)
40-50	9(%69.2)	4(%30.8)	13(%100)
50-60	25(%51)	24(%49)	49(%100)
60-70	31(%49.2)	32(%50.8)	63(%100)
70-80	44(%58.7)	31(%41.3)	75(%100)
80-90	22(%56.4)	17(%43.6)	39 (%100)
90-100	4(%50)	4(%50)	8 (%100)
100-110	0(%0)	1(%100)	1(%100)
Toplam	137	119	256

Kadınlarda BHK görülme oranı 30-40 yaş, 60-70 yaş, 100-110 yaş aralığında erkeklerden fazla, erkeklerde BHK görülme oranı 40-50 yaş, 50-60 yaş, 70-80 yaş, 80-90 yaş aralığında kadınlardan fazla tespit edildi. 90- 100 yaş aralığında kadın ve erkeklerin oranı eşit idi.

Çalışmadaki 256 hastada 273 tümör mevcuttu. Hastalardaki tümör sayıları Tablo-8’de verilmiştir.

Tablo-8.Tümör sayısı ve hasta sayısı dağılımı

Tümör sayısı	Hasta sayısı
1	243 (%94.9)
2	10 (%3.9)
3	2 (%0.8)
4	1 (%0.4)
Toplam	256 (%100)

Hastaların %94.9’u (n=243) tek lezyonile başvurmuştu. Geri kalan hastalarda çoklu lezyonlar mevcuttu. BHK tanısı konulan hastaların büyük çoğunluğunda 1 lezyon vardı, fakat hastalarda eş zamanlı çoklu lezyonlarda olabileceği görüldü.

Histopatolojik alt tiplerine göre gruplandırıldığında tümörlerin dağılımı Tablo-9’da verilmiştir.

Tablo-9. Tümör histopatolojik alt tiplerinin dağılımı

Tümör histopatolojik tipi	Tümör sayısı
<i>Nodüler</i>	168 (%61.5)
<i>Yüzeyel</i>	38(%13.9)
<i>Pigmente</i>	19 (%7.0)
<i>Morfeiform</i>	14(%5.1)
<i>Mikst</i>	11 (%4.0)
<i>İnfiltratif</i>	9 (%3.3)
<i>Bazoskuamöz</i>	7 (%2.6)
<i>Adenoid</i>	4 (%1.5)
<i>Mikronodüler</i>	2 (%0.7)
<i>Keratotik</i>	1 (%0.4)
<i>Toplam</i>	273 (%100)

Tümörlerde en sık görülen histopatolojik alt tip %61.5 oranında (n=168) nodüler tipti. %13.9 oranı ile 2. en sık (n=38) görülen yüzeyel tip, en az görülen %0.4 oranında (n=1) keratotik tipti.

Tümörlerin 4 ana anatomik vücut bölgesine göre dağılımı Tablo-10’da verilmiştir.

Tablo-10. Tümörlerin anatomik bölgelere göre sınıflandırılması-1

Tümör yeri	Tümör sayısı
<i>Baş-boyun</i>	241 (%88.3)
<i>Gövde</i>	22 (%8.1)
<i>Alt ekstremité</i>	8 (%2.9)
<i>Üst ekstremité</i>	2 (%0.7)
<i>Toplam</i>	273 (%100)

En fazla tümör %88.3 oranı ile (n=241) baş-boyun bölgesindeydi, 2.en sık görülen bölge %8.1 oranında (n=22) gövde, en az görülen bölge ise üst ekstremitedeydi.

Çalışmada baş-boyun bölgesi; burun, yanak, saçlı deri, alın, göz çevresi, preaurikular bölge, postaurikular bölge, boyun, kulak, dudak, perioral bölge olarak, gövde de gövde ön yüz

ve gövde arka yüz olarak alt bölgelere ayrıldığında tümörlerin anatomik bölgelere göre dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo-11. Lezyonların anatomik bölgelerine göre sınıflandırılması-2

Tümör yeri	Tümör sayısı
<i>Burun</i>	67 (%24.5)
<i>Yanak</i>	40 (%14.7)
<i>Saçlı deri</i>	33 (%12.1)
<i>Alın</i>	30 (%11.0)
<i>Göz çevresi</i>	26 (%9.5)
<i>Gövde arka yüz</i>	16 (%5.9)
<i>Preaurikular</i>	12 (%4.4)
<i>Boyun</i>	9 (%3.3)
<i>Kulak</i>	8 (%2.9)
<i>Alt ekstremité</i>	8 (%2.9)
<i>Dudak</i>	7 (%2.6)
<i>Gövde ön yüz</i>	6 (%2.2)
<i>Perioral</i>	5 (%1.8)
<i>Postaurikular</i>	4 (%1.5)
<i>Üst ekstremité</i>	2 (%0.7)

En fazla tümör %24.5 oranı ile (n=67) burundaydı. Sıklık sırasına göre 2.olarak tümörlerin %14.7’si (n=40) yanakta, 3.olarak tümörlerin %12.1’i (n=33) saçlı derideydi. Baş boyun bölgesinde en az lezyon postaurikular bölgede, tüm vücut bölgeleri içinde ise en az lezyon üst ekstremitéde görülmekteydi.

Anatomik bölgelerdeki tümörlerin hastaların cinsiyetine göre dağılımı Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo-12. Anatomik bölgelerdeki lezyonların cinsiyete göre dağılımı

Anatomik Bölge	Erkek	Kadın	Toplam
<i>Baş-boyun</i>	126 (%52.3)	115 (%47.7)	241 (%100)
<i>Gövde</i>	14 (%63.6)	8 (%36.4)	22 (%100)
<i>Alt ekstremitte</i>	7 (%87.5)	1 (%12.5)	8 (%100)
<i>Üst ekstremitte</i>	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)

Anatomik bölgelerdeki tümörler hastaların cinsiyetine göre gruplandırıldığında; baş-boyun bölgesindeki tümörlerin %52.3'ü (n=126) erkeklerde, %47.7'si (n=115) kadınlardaydı. Gövdedeki tümörlerin %63.6'sı (n=14) erkeklerde, %36,4'ü (n=8) kadınlarda, alt ekstremitteki tümörlerin %87.5'i (n=7) erkeklerde, %12.5'i (n=1) kadınlarda, üst ekstremitteki tümörlerin %50'si (n=1) erkeklerde, %50'si (n=1) kadın hastalardaydı. Baş-boyun, gövde ve alt ekstremitteki tümörler erkek hastalarda daha fazla, alt ekstremitelerde görülen tümörler ise erkek ve kadınlarda eşitti.

Çalışmada tümörler histopatolojik alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo-13'de verilmiştir.

Tablo-13. Tümör histopatolojik tiplerinin cinsiyete göre dağılımı

Histopatolojik tip	Erkek	Kadın	Toplam
<i>Nodüler</i>	92 (%54.8)	76 (%45.2)	168(%100)
<i>Yüzeyel</i>	22 (%57.8)	16 (%42.1)	38 (%100)
<i>Morfeiform</i>	11 (%78.6)	3 (%21.4)	14 (%100)
<i>İnfiltratif</i>	5 (%55.6)	4 (%44.4)	9 (%100)
<i>Adenoid</i>	2 (%50.0)	2 (%50.0)	4 (%100)
<i>Bazoskuamöz</i>	3 (%42.9)	4 (%57.1)	7 (%100)
<i>Keratotik</i>	1 (%100)	0 (%0,0)	1 (%100)
<i>Mikst</i>	3 (%27.3)	8 (%72.7)	11 (%100)
<i>Pigmente</i>	9 (%47.4)	10 (%52.6)	19 (%100)
<i>Mikronodüler</i>	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)

Nodüler, yüzeysel, morfeiform, keratotik ve infiltratif tip erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekteydi. Adenoid tip kadın ve erkeklerde aynı oranda, bazoskuamöz, pigmente, mikronodüler ve mikst tip kadınlarda daha sıklı.

Tümör histopatolojik alt tiplerinin vücut anatomik lokalizasyonlarına göre görülme sıklıkları Tablo-14’de verilmiştir.

Tablo-14. Tümör histopatolojik tiplerinin anatomik bölgelerine göre dağılımı

Histopatolojik tip	Baş-Boyun	Gövde	Alt Ekstremitte	Üst Ekstremitte	Toplam
<i>Nodüler</i>	158 (%94)	4 (%2.4)	5 (%3)	1 (%0.6)	168(%100)
Yüzeysel	22 (%57.9)	14 (%36.8)	2 (%5.3)	0 (%0)	38 (%100)
Morfeiform	14 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	14 (%100)
İnfiltratif	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)
Adenoid	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)
Bazoskuamöz	6 (%85.7)	1 (%14.3)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)
Keratotik	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)
Mikst	10 (%90.9)	1 (%9.1)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%100)
Pigmente	15 (%78.9)	2 (%10.5)	1 (%5.3)	1 (%5.3)	19 (%100)
Mikronodüler	2 (%100)	0 (%0)	(%0)	2 (%0)	2 (%100)

Tümör histopatolojik tiplerini vücut anatomik lokalizasyonlarında görülme sıklıklarına göre değerlendirdiğimizde nodüler tip %94 oranında (n=158) oranında en fazla baş boyun bölgesinde görülmektedir. Yüzeysel tip %57.9 oranında (n=22) en fazla baş boyun bölgesinde görülmesine rağmen üst ekstremitede görülmedi. Morfeiform tip (n=14) , infiltratif tip (n=9), adenoid tip (n= 4), keratotik tip (n=1), mikronodüler tip (n=2) lezyonları %100 oranında baş-boyun bölgesindeydi. Bazoskuamöz tip % 85.7 oranı ile en sık baş-boyun bölgesinde (n=6), mikst tip ve pigmente tip de sırasıyla %90,9 (n=10) ve %78,9 (n=15) oranında en fazla baş-boyun bölgesindeydi.

Tümör histopatolojik alt grupları t testi kullanılarak kendi içerisinde karşılaştırıldığında yüzeysel BHK’nın gövde ve ekstremitelerde yerleşme eğilimi diğer histopatolojik alt tiplere göre anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo-15. Anatomik bölgelere göre tümör histopatolojik tiplerinin dağılımı

Histopatolojik tip	Baş-Boyun	Gövde	Ast Ekstremitte	Üst Ekstremitte	Toplam
<i>Nodüler</i>	158(%65.6)	4 (%18.2)	5 (%62,5)	1 (%50)	168
<i>Yüzeyel</i>	22 (%9.1)	14 (%63.6)	2 (%25)	0 (%0)	38
<i>Morfeiform</i>	14 (%5.8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	14
<i>İnfiltratif</i>	9 (%3.7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9
<i>Adenoid</i>	4 (%1.7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4
<i>Bazoskuamöz</i>	6 (%2.4)	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	7
<i>Keratotik</i>	1 (%0.4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1
<i>Mikst</i>	10 (%4.1)	1(%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	11
<i>Pigmente</i>	15 (%6.2)	2 (%9,1)	1 (%12.5)	1 (%50)	19
<i>Mikronodüler</i>	2 (%0.8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2

Vücudun anatomik bölgelerine göre tümör histopatolojik tiplerinin görülme sıklığını karşılaştırdığımızda baş-boyun bölgesinde en sık görülen %65.6 (n=158) oranında nodüler tipti, gövdede en sık %63.6 (n=14) oranında yüzeyel tipti.

Alt ekstremitede en sık %62.5 oranında nodüler tipti (n=8). Üst ekstremitede nodüler tip %50 (n=1), pigmente tip %50 (n=1) oranındaydı.

Çalışmada hastaların komorbiditeleri Tablo-16’de verilmiştir.

Tablo-16. Hastaların komorbiditeleri

Komorbit hastalıklar	Hasta sayısı
<i>Hipertansiyon</i>	175(%68.4)
<i>KOAH</i>	45(%17.5)
<i>Gonartroz</i>	41(%16)
<i>DM-2</i>	28(%10.9)
<i>İKH</i>	27(%10.5)
<i>Osteoporoz</i>	17(%6.6)
<i>BPH</i>	17(%6.6)
<i>KBH</i>	9(%3.5)
<i>Malignite(deri dışı)</i>	8(%3)
<i>SVH</i>	6(%2,3)
<i>Hipotirodi</i>	5(%1.9)
<i>İAH</i>	1(%0,4)
<i>Parkinson</i>	1(%0,4)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı DM-2: Diabetes mellitus tip 2 İKH: İskemik kalp hastalığı BPH: Bening prostat hiperplazisi KBH: Kronik böbrek hastalığı SVH: Serebrovasküler hastalık İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı

Hastaların komorbiditelerine bakıldığında en sık komorbidite hastaların %68.4’ünde (n=175) hipertansiyon, 2. olarak %17.5’inde (n=45) KOAH, sonrasında %16’sında (n=41) gonartrozdu.

Çalışmada hastalara eşlik eden deri dışı maligniteler Tablo-17’de verilmiştir.

Tablo-17. Tümör tiplerine eşlik eden deri dışı maligniteler

Malignite	Nodüler	Bazoskuamöz	Toplam
<i>Akciğer kanseri</i>	3(% 100)	0(%0)	3
<i>Meme kanseri</i>	2(% 100)	0(%0)	2
<i>Kronik lenfositik lösemi</i>	1(% 100)	0(%0)	1
<i>Mide kanseri</i>	0(%0)	1(% 100)	1
<i>Rektum kanseri</i>	1(% 100)	0(%0)	1
Toplam	7(% 87.5)	1(% 12.5)	8

Çalışmada 256 hastanın 8 tanesine BHK dışında maligniteler eşlik etmekteydi. Hastaların %37.5’ine (n=3) akciğer kanseri, %25’ine (n=2) meme kanseri, %12.5’ine (n=1) KLL, %12.5 (n=1) rektum kanseri eşlik etmekteydi. Histopatolojik alttiplere göre bakıldığında sadece nodüler ve bazoskuamöz tip BHK’a deri dışı malignite eşlik ediyordu.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamız 2014 Ocak-2019 Ocak ayları arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde tanı konulup, hastane kayıt sisteminden dosya verilerine ulaşılan ve histopatolojik inceleme sonucu BHK ile uyumlu gelmiş 256 hastayı kapsamaktadır. Bu çalışmanın amacı klinik verilerini kullanarak BHK'nın cinsiyet, yaş, histopatolojik alttip, görüldüğü anatomik bölgeye göre dağılımını incelemek ve BHK hastalarının komorbiditelerini belirleyerek literatürde yapılmış diğer çalışmalar ile karşılaştırmaktı.

Bu çalışmadaki hastalar; cinsiyete göre sınıflandırıldığında olguların %53,5'ini (n=137) erkek hastalar, % 46,5'ini (n=119) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Erkek/kadın hasta oranı 1.15 idi. Medyan yaş 69'du. Çalışmadaki en genç BHK hastası 32, en yaşlı BHK hastası 104 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 67.67±13.45 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 68.24±12.81 idi. Kadın hastaların ortalama yaşı 67.02±14.18 di. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde tümör görülme yaşı açısından erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların en geniş kısmını 70-80 yaş aralığındaki hastalar oluşturmakta ve sonrasında 60-70 yaş aralığı gelmekteydi. Çalışmada görüldüğü gibi BHK daha çok yaşlı popülasyonda görülmesine rağmen daha genç yaş gruplarında da görülebilmektedir.

Devine ve ark.'nın yaptıkları 797 hasta içeren restrospektif çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların %81'i 65 yaş üzeriydi. Erkek/kadın oranı 1.39, ortalama medyan yaş 75 olarak bulunmuştur [160]. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ve cinsiyete göre dağılımları Devine ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızdaki hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde 40 yaşın altındaki hastalarda kadın oranı daha yüksekti. 40 yaş altındaki hastaların %75'i (n=6) kadındı. Solaryum, güneşlenme gibi alışkanlıkların kadın popülasyonda daha yaygın olmasının genç yaşlarda kadın hastalarda artmış insidansın nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmadaki hastalarda tümör sayısına bakıldığında tanı konulduğunda hastaların % 94.9'unda (n=243) 1 tümör, diğer hastalarda birden fazla tümör vardı. Hastalardan hiçbirinde multiple BHK'lara neden olabilecek herhangi bir sendrom yoktu. BHK'ların çoğu tanı konulduğunda tek lezyon olmasına rağmen, birden fazla tümör eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilir. Dong HK ve ark. yaptıkları olgu sunumunda BHK'ların non-sendromik bir şekilde de multiple görülebileceğini belirtmişlerdir [167].

Bu çalışmada BHK tümörleri arasında en sık görülen nodüler tip %61.2 (n=167) idi. Diğerleri de sıklık sırasına göre yüzeysel tip %13.9 (n=38) , pigmente tip % 7.3 (n=20), morfeiform tipte %5.1 (n=14) idi. Betti ve ark. İtalya'da 693 hasta ile yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi BHK'nın %64.8 ile en sık görülen tipi nodüler tip, 2.en sık görülen tipi ise %17.5'lik oran ile yüzeysel tip olduğunu bildirmişlerdir [124]. Scrinever ve ark.nın 2002'de Fransa'da 13457 BHK hastasıyla yaptıkları çalışmada %78.7 oranla en sık nodüler tip sırasıyla %15.1 ile yüzeysel ve %6.2 ile morfeiform tip görülmüştür [161]. Çalışmamızdaki tümörlerin histopatolojik alttiplerine göre dağılımı literatürdeki bu 2 çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada lezyonlar anatomik bölgelere göre gruplandırıldığında %88,3 oranla en fazla baş-boyun bölgesinde, sonrasında %8,1 oranında gövdede idi. Souza ve ark. tarafından Brezilya' da yapılan 1042 lezyonluk retrospektif başka bir çalışmada tümörlerin %79'unun baş-boyun bölgesinde, %13'ünün gövdede olduğu bildirilmiştir [163]. Subramanian ve ark. 2017'de Avustralya'da yaptıkları çalışmada vücut anatomik bölgelerine göre lezyonların en çok % 40.2 oranıyla baş-boyun bölgesine yerleştiğini bildirmişlerdir. Baş-boyun bölgesini % 33.9 ile gövde izlemiştir [162]. Çalışmamızın anatomik dağılıma göre sonuçları literatürle uyumlu idi. Subramanian ve ark. nın yaptığı çalışmada gövdedeki lezyon oranının çalışmamıza göre yüksek olmasının sebebi, hastaların farklı fenotipik özellikleri ve çalışmanın yapıldığı bölgelerin farklı coğrafik özelliklerinden kaynaklanan güneş maruziyeti olabilir.

Bu çalışmada baş-boyun bölgesindeki lezyonların %27.8'si burunda, %16.5'i alında, %13.6'sı saçlı derideydi. Baş-boyun bölgesindeki farklı anatomik bölgelerdeki lezyonlarda

bakıldığında Souza ve ark.nın yaptığı çalışmada en çok %39.1 oranında burun, %14.3 oranında çene ve %12 oranında alında görüldüğü bildirilmiştir [163]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu iki çalışmada da baş-boyun bölgesinde en çok tümör görülen lokalizasyon burundu. BHK'nın baş-boyun bölgesinde en çok burunda görülmesinin nedeni, anatomik yapısı gereği burnun UVB ışınlarına daha çok maruz kalması olabilir. Burun gibi anatomik ve fonksiyonel açıdan önemli bir organda yüksek oranda görülmesi BHK'nın fazla miktarda lokal invazyon yapmadan tanı konulup, tedavi edilmesinin önemini de göstermektedir.

Çalışmamızda farklı anatomik bölgelerdeki tümör histopatolojik alt tiplerinin görülme sıklığına bakıldığında baş-boyun, alt ve üst ekstremitelerde en sık görülen tip nodüler tipti. Gövdede özellikle gövde arka yüzde en sık yüzeysel tip BHK görüldü. Bastiens ve ark. da yaptıkları çalışmada gövde ve ekstremitelerde en sık yüzeysel tipin görüldüğünü bildirmişlerdir [164]. Yapılan istatistiksel çalışmada yüzeysel tip BHK diğer tipler ile karşılaştırıldığında gövdede görülme oranı anlamlı olarak yüksek idi (p:0.001).

Çalışmamızda vücut anatomik bölgelerindeki tümörler incelendiğinde üst ekstremitedeki lezyonlarda kadın ve erkeklerde görülme oranı eşit, diğer bölgelerde görülme oranı erkeklerde kadınlardan fazlaydı. Souza ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak alt ekstremitte lezyonlarında kadınlarda görülme oranı anlamlı yüksek, diğer bölgelerdeki sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdi [163].

BHK hastalarında eşlik eden hastalıklar incelendiğinde çalışmamızda en sık görülen komorbid hastalık olarak hipertansiyon saptandı. Hastaların %68.4 ünde hipertansiyon mevcuttu. Şengül ve ark. tarafından ülkemizde yapılan çalışmada hipertansiyon prevalansı %47.4 olarak bildirilmiştir [165]. Çalışmamızdaki BHK hastalarında hipertansiyon oranının toplum ortalamasından oldukça yüksek olması dikkat çekicidir. Reinou ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada BHK hastalarında hipertansiyon oranı %39.4 olarak bildirilmiş ve kontrol grubundan farklı olarak anlamlı bulunmamıştır [166]. Reianu ve ark.nın çalışmasına göre bu çalışmada hipertansiyonun oranının yüksek bulunması çalışmadaki hastaların sigara,alkol kullanımı gibi risk faktörlerinin ve komorbid durumlarının farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastalarımızı risk faktörleri açısından detaylı sorgulayamayışımız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Hipertansiyon ile BHK arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını anlamak için büyük gruplu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Hipertansiyondan sonra 2.sıklıkta gözlenen komorbidite KOAH'tı. Reinou ve ark. tarafından yapılan çalışmada BHK

hastaları arasında KOAH oranı %4.5'ti ve kontrol grubuyla anlamlı fark yoktu [166]. Bu farklılığın nedeni KOAH'ın ülkeler arasındaki değişken prevalansından ve hastalara ait risk faktörlerinden kaynaklanabilir.

Hastalardaki deri dışı malignensi oranı %3'tü. Reinou ve ark.nın yaptığı çalışmada BHK'da komorbid malignensi oranı % 9.2 saptanmış ve kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda bu oran düşük bulunmuştur. Hasta sayımızın daha az olması ve çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki kanser insidanslarının farklı olması bu oranları değiştirebilmektedir. BHK'nın görülme yaşı itibarı ile hastalarda BHK ile malignensi birlikteliğinin yüksek olması doğaldır. Fakat çeşitli malignensiler ile BHK ile arasında ilişki saptayabilmek için daha geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttu. İlk kısıtlılığımız hasta sayısının az olması, diğer bir kısıtlılık ise sonuçlarımızın literatürle benzer olsa da verilerimizin tek merkezli olmasıydı. İleride yapılacak çalışmaların daha geniş hasta gruplu ve çok merkezli olması ülkemizdeki BHK epidemiyolojisi için ek katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; BHK kadın ve erkeklerde en sık görülen malignitedir, BHK'nın ortaya çıkma yaşında kadın ve erkek grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Histopatolojik altp tiplere göre baktığımızda en sık nodüler tip BHK görülmüştür, infiltratif ve morfeiform tip gibi agresif tipler oran olarak daha az görülmüştür. Tümörlerin çoğu tanı konduğu zaman tek tümör olarak ortaya çıkmıştır. Eş zamanlı olarak ortaya çıkan tümörler arasında multiple BHK'nın görüldüğü sendromlar tespit edilmemiştir. Aklıgelmişin dışında özellikle erken yaşlarda ve multiple tümörü olan hastalarda NBHKS başta olmak üzere predispozan genetik hastalıklar açısından dikkatli olunmalı ve genetik inceleme yapılmalıdır. Erken yaşlarda görülen BHK tümörlerinde, özellikle 30-40 yaş aralığında kadınlarda artmış bir insidans mevcuttur. Vücut anatomik lokalizasyonlarına göre BHK alttiplerinin sıklığını incelediğimizde çoğu anatomik bölgede en sık görülen histopatolojik alt grup nodüler tip olurken, gövde arka yüz (sırt) bölgesinde yüzeysel BHK'nın görülme sıklığı anlamlı olarak diğer tiplerden fazladır. Çalışmamızda BHK hastalarında en sık görülen komorbid hastalık esansiyel hipertansiyondur. Bazal hücreli karsinom vücutta en sık baş-boyun bölgesinde, baş boyun bölgesinde de sırasıyla burun, yanak ve saçlı deride bulunmaktadır. Özellikle güneş gören anatomik bölgelerde daha sık olması patogenezinde kümülatif güneş hasarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle güneş maruziyeti fazla olan bölgelerde yaşayan ve güneşe daha çok maruz kalan işlerde çalışan bireyler daha dikkatli olmak üzere tüm

bireyler güneş koruyucu şapka, güneş koruyucu giysi kullanmak gibi önlemler alarak BHK'dan korunmaya çalışmalıdır. Özellikle 50 yaş üzerindeki bireyler ve BHK için risk faktörlerine sahip olan bireylerin daha erken yaşlarda en az yılda bir defa cilt muayenesi olması BHK ve diğer melanositik ve melanositik olmayan deri kanserlerinin erken teşhis edilmesi açısından önemlidir.



ÖZET

Amaç: Bazal hücreli karsinom (BHK) derinin en sık görülen malignitesidir ve insidansı giderek artmaktadır. Çalışmada kliniğimizde tanı konulan olgularda hastaların yaş, cinsiyet, tümör histopatolojik alt tipi, tümör lokalizasyonu, hastalara eşlik eden komorbid hastalıklar belirlenerek retrospektif olarak incelendi.

Gereç ve Yöntem: Histopatolojik olarak BHK tanısı konulan 256 hastadaki 273 tümör çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik alt tipler incelenirken histopatolojik tipler nodüler, yüzeysel, morfeiform, infiltratif, adenoid, bazoskuamöz, keratotik, mikst, pigmente ve mikronodüler olarak gruplandırıldı. Anatomik lokalizasyon belirtilirken vücut baş-boyun, gövde, üst ekstremitte, alt ekstremitte olarak 4 bölgeye ayrıldı. Baş-boyun bölgesi burun, alın, yanak, preaurikular bölge, dudak, perioral bölge olarak 6 alt bölgeye, gövde de gövde ön yüz ve gövde arka yüz olarak 2 alt bölgeye ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 256 BHK hastasının yaş ortalaması 67.67 idi ve hastaların en genci 32 en yaşlısı 104 yaşındaydı. Hastaların 137'si erkek (%56.5), 119'u kadındı (%46.5). Erkek hastaların yaş ortalaması 68.24 ± 12.81 , kadın hastaların ortalama yaşı 67.02 ± 14.18 idi. En sık görülen tümör histopatolojik alt tipi % 61.5 oranında (n=168) nodüler tipti ve en fazla tümör % 88.3 oranında (n=241) baş-boyun bölgesindeydi. Hastaların en sık komorbid hastalığı hipertansiyondu (%68.4).

Sonuç: Çalışmamızda bazal hücreli karsinomun en sık 70-80 yaş aralığında, baş-boyun bölgesinde, en sık nodüler tipte olduğu görüldü. Yüzeysel tipin gövdede daha fazla görüldüğü ve erken yaşlarda kadın insidansının arttığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Bazal Hücreli Karsinom, Histopatolojik Alt Tip, Anatomik Dağılım

SUMMARY

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF DIAGNOSED BASAL CELL CARCINOMA CASES IN OUR CLINIC IN THE LAST 5 YEARS

Objectives: Basal cell carcinoma is the most common malignancy of the skin and its incidence is gradually increasing. In the study, age, gender, tumor histopathological subtype, tumor localization, comorbid diseases accompanying in the patients diagnosed in our clinic were determined and analyzed retrospectively.

Methods: 273 tumors in 256 patients with histopathological diagnosis of Basal cell carcinoma (BCC) were included in the study. While the histopathological subtypes were examined, the histopathological types were grouped as nodular, superficial, morpheiform, infiltrative, adenoid, basosquamous, keratotic, mixed, pigmented and micronodular. While specifying anatomical localization, the body was divided into 4 regions as head-neck, trunk, upper limb and lower limb. The head-neck region is divided into 6 sub-regions as the nose, forehead, cheeks, preauricular region, lips, perioral region, and the trunk is divided into 2 sub-regions as the front of the trunk and the back of the trunk.

Results: The average age of 256 BCC patients was 67.67 and the youngest of patient was 32 and the oldest was 104 years old. The gender groups of the patients were 137 men (56.5%) and 119 were women (46.5%). The average age of male patients was 68.24 ± 12.81 , and the average age of female patients was 67.02 ± 14.18 . The most common type was nodular type with tumor histopathological subtype 61.5% (n=168) and the most common tumor was in the head and neck region as 88.3% (n=241). The most common comorbid disease of the patients was hypertension (68.4%).

Conclusion: In our study, it was observed that basal cell carcinoma was most frequently in the 70-80 age range, in the head and neck region, most commonly in the nodular type. Increased female incidence at an early age.

Keywords: Basal Cell Carcinoma, Histopathological Subtype, Anatomical Distribution

KAYNAKLAR

1. Goto M, Kai Y, Arakawa S, et al. Analysis of 256 cases of basal cell carcinoma after either one-step or two-step surgery in a Japanese institution. *Journal of Dermatology* 2012; 39:68–71
2. Abulafia J. Epiteliomas cutâneos: ensayo de clasificación histogenética. *An Bras Dermatol.* 1963;38:14-31.
3. Soyer HP, Rigel DS, Wurm EMT. Actinic keratosis Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Callen JP, Cerroni L, Heymann WR, Hruza GJ, Mancini AJ, Patterson JW, Röcken M, Schwarz T, editors. *Dermatology*. 3.th ed. Elsevier Saunders, Press, 2012, 1784-92.
4. Holm AS, Nissen CV, Wulf HC. Basal cell carcinoma is as comA. Castanheira et al.12 mon as the sum of all other cancers: implications for treatment capacity. *Acta Derm Venereol* 2016;96:505-9.
5. Handa Y, Kato Y, Ishikawa H, et al. Giant superficial basal cell carcinoma of the scrotum. *Eur J Dermatol* 2005;15:186-8
6. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-9.
7. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-80.
8. WHO. World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2016.
9. Verduzco-Martinez, A.P., et al., Correlation of dermoscopic findings with histopathologic variants of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*, 2013. 52(6): p.718-21.
10. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):8-20.
11. Jean L. Bologna MD , Joseph L. Jorizzo MD , Julie V. Schaffer MD. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Dermatology* 2012. Elsevier
12. Alkan Z, Çelikoyar M. Baş boyun cildinin melanom dışı kanserleri. In: Engin K, Erişen L, editörler. Baş boyun kanserleri. 21. Bölüm. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.p.547-77.

13. Junqueira LC. Skin. In: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, editors. Basic histology. 8th ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1995.p.346-58.
14. ACS (American Cancer Society). Cancer facts & figures 2017. Atlanta: American Cancer Society 2017. www.cancer.org.
15. Cameron M, Lee E, Hibler B, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:303-17.
16. Eide MJ, Krajbenta R, Johnson D, et al. Identification of patients with nonmelanoma skin cancer using health maintenance organization claims data. *Am J Epidemiol.* 2010;171:123–128.
17. www.cancerresearchuk.org/about-cancer/skin-cancer/types
18. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011;86:292-305.
19. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014;24:312-29.
20. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005;294:681-90.
21. Maia M, Proenca NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. *Rev Saude Publica* 1995;29:27-37.
22. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
23. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.
24. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:157-63.
25. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, et al. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:552.
26. Karagas MR, Zens MS, Li Z, et al. Early-onset basal cell carcinoma and indoor tanning: a population-based study. *Pediatrics* 2014;134:e4.

27. Gandini S, Doré JF, Autier P, et al. Epidemiological evidence of carcinogenicity of sunbed use and of efficacy of preventive measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33 Suppl 2:57.
28. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1588.
29. O'Sullivan DE, Brenner DR, Demers PA, et al. Indoor tanning and skin cancer in Canada: A meta-analysis and attributable burden estimation. *Cancer Epidemiol* 2019;59:1.
30. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1278.
31. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:553.
32. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, et al. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1950.
33. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer* 2010;46:2467.
34. Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, et al. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2942.
35. Karagas MR, Stukel TA, Umland V, et al. Reported use of photosensitizing medications and basal cell and squamous cell carcinoma of the skin: results of a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2007;127:2901-3.
36. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, et al. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1950-5.
37. Kim TH, Seo JW, Hong YS, Song KH. Case-control study of chronic low-level exposure of inorganic arsenic species and non-melanoma skin cancer. *J Dermatol* 2017;44:1374.
38. Boonchai W, Green A, Ng J, et al. Basal cell carcinoma in chronic arsenicism occurring in Queensland, Australia, after ingestion of an asthma medication. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:664.

39. Mayer JE, Goldman RH. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water. *Int J Dermatol* 2016;55:e585.
40. Cheng PS, Weng SF, Chiang CH, Lai FJ. Relationship between arsenic-containing drinking water and skin cancers in the arseniasis endemic areas in Taiwan. *J Dermatol* 2016; 43:181.
41. Karagas MR, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Drinking Water Arsenic Contamination, Skin Lesions, and Malignancies: A Systematic Review of the Global Evidence. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:52.
42. Srinivas N, Rachakonda S, Hielscher T, et al. Telomere length, arsenic exposure and risk of basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis* 2019;40:715.
43. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1848.
44. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:1007.
45. Ron E, Modan B, Preston D, et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res* 1991;125:318.
46. Levi F, Moeckli R, Randimbison L, et al. Skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:656.
47. Hildreth NG, Shore RE, Hempelmann LH, Rosenstein M. Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. *Radiat Res* 1985;102:378.
48. Schwartz JL, Kopecky KJ, Mathes RW, et al. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. *Radiat Res* 2009;171:155.
49. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, et al. Carcinoma basocelular - Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An Bras Dermatol* 2006;81:136-42.
50. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71..
51. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006;94:743-

52. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987;60:118.
53. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992;267:3305.
54. Rosen H, Schmidt B, Lam HP, et al. Management of nevus sebaceous and the risk of Basal cell carcinoma: an 18-year review. *Pediatr Dermatol* 2009;26:676.
55. Milán T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2003;149:115.
56. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer* 2014;111:203.
57. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, et al. Tea, coffee, and caffeine and early-onset basal cell carcinoma in a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:296.
58. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008;40:886-91.
59. Nan H, Kraft P, Hunter DJ, et al. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer* 2009;125:909-17.
60. Welsh MM, Applebaum KM, Spencer SK, et al. CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res* 2009;69:6158.
61. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132:785.
62. Kiprono SK, Chaula BM, Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer* 2014;14:157.
63. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681.
64. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:350.
65. White, J.C. Multiple benign cystic epitheliomas. *J. Cutan. Genitourin. Dis.* 1894;12,:477–84.
66. Jarisch, W. On the doctrine of skin tumors. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1894;18:162–222.

67. Gorlin, R.J.; Goltz, R.W. Multiple nevoid basal cell epithelioma; jaw cysts and bifid rib: A syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1960, 262, 908–12.
68. Gailani, M.R.; Bale, S.J.; Leffell, D.J.; Di Giovanna, J.J.; Peck, G.L.; Poliak, S. et al. Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell* 1992, 69, 111–17
69. Hahn, H.; Wicking, C.; Zaphiropoulos, P.G. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996, 85, 841–51.
70. Johnson, R.L.; Rothman, A.L.; Xie, J.; Goodrich, L.V.; Bare, J.W.; Bonifas, J.M. et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996, 272, 1668–71.
71. Gailani, M.R.; Ståhle-Bäckdahl, M.; Leffell, D.J.; Glynn, M.; Zaphiropoulos, P.G.; Pressman, C. et al. The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat. Genet.* 1996;14:78–81.
72. Dahmane, N.; Lee, J.; Robins, P.; Heller, P.; Ruiz i Altaba, A. Activation of the transcription factor Gli1 and the Sonic hedgehog signalling pathway in skin tumours. *Nature* 1997;389:876–81.
73. Xie, J.; Murone, M.; Luoh, S.M.; Ryan, A.; Gu, Q.; Zhang, C. et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature* 1998;391:90–92.
74. Daya-Grosjean, L.; Couvé-Privat, S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett.* 2005;225:181–92.
75. Caro I, Low JA. The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment. *Cancer Res* 2010;16:3335-9.
76. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biology Medicine* 2015; 88: 167.
77. Bonilla, X.; Parmentier, L.; King, B.; Bezrukov, F.; Kaya, G.; Zoete, V. et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat. Genet.* 2016;48:398–406.
78. Carucci JA, Leffell DJ. Basal cell carcinoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw- Hill, 2008; 1036-1042
79. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1999

80. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:109-121.
81. Arca E. Keratinositik Tümörler. Özdemir F, Arca E (Editörler). *Dermoskopi Atlası'de: İstanbul: Dünya Tıp Kitabevi; 2017.s.192-93*
82. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *Arch Dermatol Syphilol*. 1953;67:598-615.
83. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 2006;19(Suppl 2):S127-47.
84. Goldenberg G. et al. Chapter 2. Histopathology of skin cancer. In: Stockfleth E, Rosen T, Schumaak S (eds.). *Managing skin cancer*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
85. Moneghini L, Falleni M, Romagnoli S, et al: Central nuclear palisading in nodular basal cell carcinoma: morphological and immunohistochemical concerns. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:p.76-77
86. Weedon D. Chapter 31. Tumors of epidermis. *Weedon's Skin Pathology*. 2010;682-691
87. Hendrix JD, and Parlette HL: Micronodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1996; 132:p.295-98
88. Kaur P, Mulvaney M, and Carlson JA: Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. *Am J Dermatopathol* 2006;28:p.293-307
89. Schwartz RA, Hansen RC, and Maize JC: The blue-gray cystic basal cell epithelioma. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:p.155-60
90. Buckel TB, Helm KF, and Ioffreda MD: Cystic basal cell carcinoma or hidrocytoma? *Am J Dermatopathol* 2004;26:p.67-69
91. Mehregan AH: Acantholysis in basal cell epithelioma. *J Cutan Pathol* 1979;6:p.280-83
92. LeBoit PE: Stroma, interrupted. *Am J Dermatopathol* 2001;23:p.67-68
93. Rahbari H, and Mehregan AH: Basal cell epitheliomas in usual and unusual sites. *J Cutan Pathol* 1979;6:p.425-31
94. McCormack CJ, Kelly JW, and Dorevitch AP: Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma: a possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol* 1997;133:p.593-96

95. Maloney ME, Jones DB, and Sexton FM: Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:p.74-78
96. Bleehen SS: Pigmented basal cell epithelioma. *Br J Dermatol* 1975;93:p.361-70
97. Lao L-M, Kumakiri M, Kiyohara T, et al: Sub-populations of melanocytes in pigmented basal cell carcinoma: a quantitative, ultrastructural investigation. *J Cutan Pathol* 2001;28:p.34-43
98. Hutcheson AC, Fisher AH, and Lang PG: Basal cell carcinomas with unusual histologic patterns. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:p.833-37
99. Siegle RJ, MacMillan J, and Pollack SV: Infiltrative basal cell carcinoma: a nonsclerosing subtype. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:p.830-36
100. Swetter SM, Yaghamai D, and Egbert BM: Infiltrative basal cell carcinoma occurring in sites of biopsy-proven nodular basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1998;25:p.420-25
101. Salasche SJ, and Amonette RA: Morpheaform basal-cell epitheliomas: a study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:p.387-94
102. Richman T, and Penneys NS: Analysis of morpheaform basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1988;15: p.359-32
103. Burdon-Jones D, and Thomas PW: One-fifth of basal cell carcinomas have a morphoeic or partly morphoeic histology: implications for treatment. *Australas J Dermatol* 2006;47:p.102-05
104. Moy RL, Moy LS, Matsuoka LY, et al: Selectively enhanced procollagen gene expression in sclerosing (morphea-like) basal cell carcinoma as reflected by elevated pro α 1 (I) and pro α 1 (III) procollagen messenger RNA steady-state levels. *J Invest Dermatol* 1988;90:p.634-38
105. Barsky SH, Grossman DA, and Bhuta S: Desmoplastic basal cell carcinomas possess unique basement membrane-degrading properties. *J Invest Dermatol* 1987;88:p.324-29
106. Ackerman AB: Basal cell carcinoma with follicular differentiation. Reply. *Am J Dermatopathol* 1988;10:p.458-66
107. Lopes de Faria J: Basal cell carcinoma of the skin with areas of squamous cell carcinoma: a basosquamous cell carcinoma? *J Clin Pathol* 1985;38:p.1273-77
108. Tozawa T, and Ackerman AB: Basal cell carcinoma with follicular differentiation. *Am J Dermatopathol* 1987;9:474-82

109. Rosai J: Basal cell carcinoma with follicular differentiation. *Am J Dermatopathol* 1988; 10:457-58
110. Ackerman AB: Basal cell carcinoma with follicular differentiation. Reply. *Am J Dermatopathol* 1989;11:481-97
111. Kato N, and Ueno H: Infundibulocystic basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:265-67
112. de Eusebio E, Sánchez Yus E, López Bran E, et al: Infundibulocystic basaloid neoplasm. *J Cutan Pathol* 1996;23:147-150
113. Kagen MH, Hirsch RJ, Chu P, et al: Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas in association with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol* 2000;27:p.316-318
114. Tucker SB, Polasek JW, Perri AJ, et al: Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:p. 1033-38
115. Kazantseva IA, Khlebnikova AN, and Babaev VR: Immunohistochemical study of primary and recurrent basal cell and metatypical carcinomas of the skin. *Am J Dermatopathol* 1996;18:35-42
116. Borel DM: Cutaneous basosquamous carcinoma. *Arch Pathol* 1973;95:293-97
117. Pena YM, Bason MM, and Grant-Kels JM: Basosquamous cell carcinoma with leptomenigeal carcinomatosis. *Arch Dermatol* 1990;126:195-198
118. Lopes de Faria J, and Nunes PH: Basosquamous cell carcinoma of the skin with metastases. *Histopathology* 1988;12:85-94
119. Carr RA, and Sanders DS: Basaloid skin tumours: mimics of basal cell carcinoma. *Curr Diagn Pathol* 2007;13:273-300
120. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al: Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer* 2005;104:170-75
121. Beer TW, Shepherd P, and Theaker JM: Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000;37:218-23
122. Carr RA, Taibjee SM, and Sanders DS: Basaloid skin tumours: basal cell carcinoma. *Curr Diagn Pathol* 2007;13:252-272
123. Pinkus H: Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *Arch Dermatol* 1953;67:598-615

124. Betti R, Inselvini E, Carducci M, et al: Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1995;34:174-76
125. Gellin GA, and Bender B: Giant premalignant fibroepithelioma. *Arch Dermatol* 1966;94:70-73
126. Grosshans E, Misago N, Sánchez Yus E, et al: A basaloid neoplasm with ductal differentiation. *Am J Dermatopathol* 2003;25:77-80
127. Meehan SA, Egbert BM, and Rouse RV: Basal cell carcinoma with tumor epithelial and stromal giant cells. *Am J Dermatopathol* 1999;21:473-78
128. Lerchin E, and Rahbari H: Adamantinoid basal cell epithelioma. *Arch Dermatol* 1975; 111:586-88
129. Kadono T, Okada H, Okuno T, et al: Basal cell carcinoma with neuroid type nuclear palisading: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1998;138:1064-1066
130. Niazi ZB, Lamberty BG : Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg* 46:156,1993
131. Ratner D Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery : American Cancer Society.2000,vol.88,no.7,p.1605-1613
132. Leibovitch I : Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53(3):458-63
133. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1043-60.
134. Malone JP, Fedok FG, Belchis DA, et al. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2000;79:511-5, 518-9.
135. J. P. Malone, F. G. Fedok, D. A. Belchis, and M. E. Maloney, "Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature," *Ear, Nose and Throat Journal*, vol. 79, no. 7, p.511–515, 2000.
136. M. Akinci, S. Aslan, F. Markoç, B. Cetin, and A. Cetin, "Metastatic basal cell carcinoma," *Acta Chirurgica Belgica*, vol. 108, no. 2, p. 269–272, 2008.
137. A. Vu, "Laub D Jr. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and review of the literature," *Eplasty*, 2011, <http://www.eplasty.com/>.
138. R. Lattes and R. W. Kessler, "Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin; report of two cases," *Cancer*, vol. 4, no. 4, p. 866–878,1951

139. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:574-97.
140. Telfer NR, Colver GB, Morton CA; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159:35-48.
141. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the Best Surgical Margin for a Basal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of the Literature. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:1222-31.
142. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence Rates of Treated Basal Cell carcinomas. Part 3: Surgical Excision. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:471-6.
143. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, Valmary S, Viraben R, Bonnetblanc JM, et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol*. 2004;151:623-6.
144. Breuninger H, Dietz K. Prediction of Subclinical Tumor Infiltration in Basal Cell Carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17:574-8
145. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol*. 2015;90:377-83.
146. Graham G. Statistical data on malignant tumours in cryosurgery: 1982. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 238–9.
147. Zacharian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18 year study of 3022 patients with 4228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:947–56.
148. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence based review of the use of cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:566–71.
149. Jamarilo-Ayerbe F. Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2000;39:223–9.
150. Lawrence CM. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:130–3.
151. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79–97.

152. Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM. Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. www.bad.org.uk.
153. Urošević M, Maier T, Benninghoff B, et al. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol* 2003 Oct;139(10):1325-32
154. Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V, et al. Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg* 2003 Dec;29(12):1181-6
155. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2009;145:1431-8.
156. Erivedge™ (vismodegib) capsule for oral use: US prescribing information. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2012 Jan.
157. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2502–1
158. Robarge KD, Brunton SA, Castaneda GM, et al. GDC-0449: a potent inhibitor of the hedgehog pathway. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(19):5576–81.
159. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:549-54.
160. C. Devine et al. / *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 56 (2018):101–106
161. Scrivener, Y., Grosshans, E., & Cribier, B. (2002). Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *British Journal of Dermatology*, 147(1):41–47.
162. Subramaniam P, Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia, *JAMA Dermatol*, *JAMA Dermatol*. 2017;153(2):175-182.
163. Souza CF, Differences in Age, Site Distribution, and Sex Between Nodular and Superficial Basal Cell Carcinomas Indicate Different Types of Tumors, *An Bras Dermatol*. Mar-Apr 2011;86(2):272-7
164. Bastiaens, M. T., Hoefnagel, J. J., Vermeer, B. J., Bouwes Bavinck, J. N., Bruijn, J. A., & Westendorp, R. G. J. (1998). Differences in Age, Site Distribution, and Sex Between Nodular

and Superficial Basal Cell Carcinomas Indicate Different Types of Tumors. *Journal of Investigative Dermatology*;110(6):880–84.

165. *Sengul et al.* Changes in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in Turkey From 2003 to 2012, *J Hypertens*, 2016 Jun;34(6):1208-17

166. Reinau D et al. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities, *British Journal of Cancer* (2014);111:203–06

167. Dong HK et al. Nonsyndromic multiple basal cell carcinomas, *Arch Craniofac Surg*. 2017 Sep; 18(3):191–96.



EK

ETİK KURUL KARAR FORMU

GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Son 5 Yılda Klinikimizde Tanı Konulan Bazal Hücreli Karsinom Olgularının Retrospektif Olarak İncelenmesi			Tarih:	25.04.2019	
	Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı/ Uzmanlık Alanı/ Bulunduğu Merkezi	Dr. Öğr. Üyesi Hülya ALBAYRAK / Dent ve Zührevi Hastalıkları / Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi			Protokol No:	2019.67.04.14	
	Araştırmanın Türü, Destekleyicisi Ve Merkezleri	Türü	Prospektif	<input type="checkbox"/>	Merkezleri	Tek Merkezli	<input checked="" type="checkbox"/>
			Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>		Çok Merkezli	<input type="checkbox"/>
Destekleyicisi ve Bütçesi	DİĞER İSE BELİRTİNİZ:	TÜBİTAK	<input type="checkbox"/>	NKU BAP	<input type="checkbox"/>	Araştırmacı	<input checked="" type="checkbox"/> 60 ₺
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.						

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	Çocuk Cerrahisi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK *	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birel TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Demet ÖZKARAMANLI GÜR	Kardiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk COŞKUNKAN	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma