



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMUN İRİS RENGİ VE GÖZ BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Ufuk YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Gülcan Saylam KURTİPEK

Konya- 2025

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMUN İRİS RENGİ VE GÖZ
BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Ufuk YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Gülcan Saylam KURTİPEK

Konya- 2025

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Dermatoloji eğitiminde üzerimde büyük emekleri olan, uzmanlık tezimin tüm aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen, başta hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülcan Saylam Kurtipek olmak üzere, hocalarım Doç. Dr. Fatma Tunçez Akyürek ve Doç. Dr. Cahit Yavuz'a, desteklerini hiçbir konuda esirgemeyen ailem ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Tanım ve Genel Bilgiler	1
1.2. Bazal Hücreli Karsinom Sinonimleri	1
1.3.Tarihçe	1
1.4.Epidemiyoloji	2
1.5.Etyoloji ve Patogenez	2
1.6. Klinik Özellikler	8
1.6.1.Nodüler BHK	9
1.6.2.Yüzeyel BHK	9
1.6.3.Pigmente BHK	9
1.6.4.Morfeiform BHK	10
1.6.5.Pinkus'un Fibroepitelyoması	10
1.6.6. Kistik BHK	10
1.6.7. Polipoid BHK	10
1.6.8. Mikronodüler BHK	10
1.6.9.Bazoskuamöz Hücreli Karsinom	10
1.6.10. İnfiltratif BHK	11
1.7.Histopatoloji	11
1.7.1.Nodüler BHK	13
1.7.2.Yüzeyel BHK	13

1.7.3. Pigmente BHK	14
1.7.4. Morfeiform BHK	14
1.7.5. Pinkus'un Fibroepitelyoması	14
1.7.6. Kistik BHK	15
1.7.7. Polipoid BHK	15
1.7.8. Adenoid BHK	15
1.7.9. Mikronodüler BHK	15
1.7.10. Bazoskuamöz BHK	16
1.7.11. İnfiltratif BHK	16
1.7.12. Keratotik BHK	16
1.7.13. Adneksiyal Diferansiasyon Gösteren BHK	16
1.7.14. İnfindibulokistik BHK	17
1.7.15. Bazoskuamoz Hücreli Karsinom	17
1.7.16. Nadir Görülen BHK'ler	17
1.8. Tanı	17
1.8.1. Yeni Nesil Tanı Yaklaşımları	18
1.9. Dermoskopi	18
1.9.1. Bazal Hücreli Karsinomun Dermoskopik Özellikleri	18
1.10. Ayırıcı tanı	26
1.11. Tedavi ve Prognoz	26
1.11.1. Cerrahi tedaviler	27
1.11.1.1. Standart Eksizyon	28
1.11.1.2. Mikrografik Kontrollü Cerrahi (Mohs Mikrocerrahisi)	28
1.11.2. Destrüktif Tedaviler	29

1.11.2.1. Küretaj ve Elektrodesikasyon	29
1.11.2.2. Kriyocerrahi	29
1.11.2.3. Lazer	30
1.11.3. Topikal tedaviler	30
1.11.3.1. İmikimod	30
1.11.3.2. 5-Fluorourasil	31
1.11.4. Fotodinamik Tedavi	31
1.11.5. Radyoterapi	31
1.11.6. Elektrokemoterapi	32
1.11.7. Hedgehog İnhibitörleri	32
1.11.8. İmmünoterapi	32
1.11.9. Kemoterapi	32
1.12. Takip	33
1.13. Hastalıktan Korunma	33
2. İRİS	34
2.1. İrisin Yapısı	34
2.2. İris Rengi ve Melanin	35
2.3. İris Renk Ölçekleri	36
3. GÖZ HASTALIKLARI	38
3.1. Sarı Nokta Hastalığı	38
3.2. Pterjium	38
3.3. Katarakt	39
4. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	41

4.2. İstatistiksel Yöntem	41
5. BULGULAR	43
6. TARTIŞMA	50
6.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	55
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	57
ÖZET	72
SUMMARY	73
EKLER	74
EK-A: Çalışma Formu	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

BHK: Bazal hücreli karsinom

CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A

DNA: Deoksiribo nükleik asit

FOX: Forkhead Box

GLİ-1: Gliom ilişkili Protein

HIV: Human Immunodeficiency Virus

İPE: İris pigment epiteli

NMDK: Nonmelanom deri kanseri

Nd:YAG: Neodimyum Katkılı İtriyum Alüminyum Garnet

OKT: Optik Koherens tomografi

PD-1: Programlanmış hücre ölümü proteini-1

PTCH: Patched

PUVA: Psoralen + Ultraviyole A

SHH: Sonic Hedgehog

SHK: Skuamoz hücreli karsinom

SMO: Smoothed

Th: T Helper

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

UVR: Ultraviyole radyasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. BHK patogeneğinde SHH yolağı	8
Şekil 1.2. Periferik nükleer palizatlanma gösteren bazaloid hücreler (siyah ok) ve tümöral doku ile stroma arasındaki yarıklanma (sarı ok)	11
Şekil 1.3. Nodüler BHK histolojik preparatında büyük dermal nodüller	13
Şekil 1.4. Yüzeyel BHK histolojik preparatında epidermis tabanından papiller dermise uzanım gösteren, belirgin periferik palizatlanma izlenen küçük bazaloid nodüller	14
Şekil 1.5. Morfeiform BHK histolojik preparatında sklerotik stroma içerisinde tümör nodülleri (siyah ok) ve ince kordonlar (sarı ok)	14
Şekil 1.6. Pinkus'un Fibroepitelyoması histolojik preparatında miksoid stroma içerisinde anastomoz yapan ince epidermal kordonlar	15
Şekil 1.7. Mikronodüler BHK preparatında küçük, yuvarlak, infiltratif nodüller	15
Şekil 1.8. İnfiltratif BHK preparatında müsinoz stroma içerisinde açılı dizilim gösteren tümör hücreleri	16
Şekil 1.9. Dallanan damarlar	19
Şekil 1.10. Mavi-gri oval yuvalar	20
Şekil 1.11. Akçaağaç yaprağı benzeri alanlar	20
Şekil 1.12. Tekerlek benzeri yapılar	21
Şekil 1.13. Pembe-beyaz çizgisel parlak alanlar (siyah ok), geniş ülserasyon (sarı ok)	21
Şekil 2.1: (A) İrisin ön bölümü pupiller ve siliyer bölgeyi ayıran koloret ile gösterilmiştir. (B) İris katmanlarının transvers görünümü	34
Şekil 2.2. 1.Perifer, 2.Koloret, 3.Çiller	37
Şekil 2.3. Pterjium	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1: BHK'nin dermoskopik bulgularının tanımlanması ve histopatolojik karşılıkları	22-24
Tablo 1.2.: BHK'nin alt tiplerine göre dermoskopik kriterleri	24-25
Tablo 5.1: Hasta ve kontrol grubu özellikleri	44
Tablo 5.2: BHK hastalarının ve kontrol grubunun mesleklere göre dağılımı	45
Tablo 5.3.: BHK hastalarının lezyon yeri dağılımı (n=90)	46
Tablo 5.4.: BHK lezyon boyutları	47
Tablo 5.5.: BHK hastalarının iris ve göz bulguları	48
Tablo 5.6.: Sırasıyla; perifer rengi, koloret rengi ve çil varlığı durumuna göre paternler.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Bazal hücreli karsinom(BHK) dünya çapında en yaygın görülen kanserdir(1). Epiderminin bazal hücre tabakasından veya kıl folikülünün dış kök kılıfından köken alır(2). BHK sıklıkla beyaz ırkı etkileyen, yavaş büyüme gösteren lokal invaziv malign epidermal deri tümörüdür. Çok nadiren metastaz yaptığı kabul edilir. Görülme sıklığı dünya çapında giderek artış göstermektedir(3). Ultraviyole radyasyon(UVR) maruziyeti en önemli çevresel risk faktörüdür(4). Lezyonların yaklaşık %90'ı baş ve boyun bölgesinde görülürken, burun bölgesinde bu oran %30'dur(5). Literatürde 26'dan fazla alt tipi bildirilmiştir. En sık görülen klinikopatolojik tipleri: nodüler, süperfisyal, morfeiform, mikronodüler, infiltratif ve fibroepitelyal(Pinkus'un fibroepitelyoması) formudur(6).

Mortalite riski çok düşük olmakla birlikte lokal invaziv karakteri nedeniyle tedavide gecikilen vakalarda ciddi morbiditeye neden olabilir(5,7). BHK'nin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Biyopsi öncesinde yapılan dermoskopik muayene ile ön tanı ve ayırıcı tanı açısından fikir sahibi olunabilir. Dermoskopi, BHK'yi diğer deri tümörlerinden ayırmada %95-97 sensitivite ve %87-96 spesifiteye sahiptir(8).

BHK'nin tedavi seçenekleri arasında; standart cerrahi eksizyon, mikrografik kontrollü cerrahi, küretaj, elektrokoter, kriyocerrahi, lazer uygulaması, imikimod, 5-fluorourasil, fotodinamik tedavi, radyoterapi, elektrokemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve kemoterapi yer alır(9).

1.2. Bazal Hücreli Karsinom Sinonimleri

Sinonimleri: Bazal hücreli epitelyoma, Jacobi ülseri, Rodent ülser, Rodent karsinomu ve Bazalyomadır.

1.3. Tarihçe

BHK ilk olarak 1827 yılında İrlandalı oftalmolog Arthur Jacob tarafından Jacobi ülseri olarak tanımlanmıştır(2). 1850'de Lebert "rodent ülseri" terimini uzun süredir tedavi edilmeyen BHK'yi tanımlamak için ilk defa kullanmıştır. Birkaç yıl

sonra, Sir Jonathan Hutchinson farklı klinik ve histolojik alt tiplerine ayırarak tek bir antite olarak tanımladığı 42 olguluk BHK serisini yayınlamıştır(10).

1.4. Epidemiyoloji

BHK tüm dünyada en sık görülen primer deri tümörüdür ve tüm deri kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur(11). Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1,5-2 kat daha fazla görülmektedir. Yaşla birlikte hastalığın insidansı da artar. Olguların yarısından fazlası 50-80 yaşları arasındadır(12). BHK'ler Kafkas popülasyonunda çok daha yaygındır. BHK insidansı, bölgenin coğrafi enlemi ve halkının deri rengi ile ters orantılıdır(13). Bu nedenle Avrupa, Kanada ve Asya'da benzer insidans oranlarına rastlanırken, Avustralya dünya çapında en yüksek insidansa sahiptir. Avustralya'da yılda 1383/100000 yeni vaka görülürken Birleşik Krallıkta bu oran 153,9/100000 olarak saptanmıştır(14,15). Asya ve Güney Amerika da dahil diğer tüm kıtalarda BHK insidansı giderek artmaktadır. BHK görülme sıklığı yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Son zamanlarda, güneşten veya yapay kaynaklardan alınan UVR miktarının artmasıyla, genel popülasyonda ve özellikle kadınlar olmak üzere 40 yaş altı genç nüfusta artan bir insidans görülmektedir(16,17).

1.5. Etyoloji ve Patogenez

BHK'nin en önemli çevresel risk faktörü güneş ışığından kaynaklanan UVR maruziyetidir. Risk faktörlerinin çoğu, kişinin güneşe maruz kalma alışkanlıkları veya güneşten kaynaklanan UV radyasyonuna duyarlılığı ile ilgilidir. Bu risk faktörleri arasında açık tenli olmak, açık renkli gözler, kıvılcık saç, çocuklukta çillenme, ileri yaş, kuzey Avrupa kökenli olmak ve geçmiş güneş yanıklarının sayısında artış yer almaktadır(18,19). Baş ve boyun bölgesi gibi güneşe sık maruz kalan bölgelerde BHK gelişme riskinin diğer vücut bölgelerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(7). BHK gelişiminde ultraviyole B(UVB) ışınlarının ultraviyole A(UVA) ışınlarına göre daha önemli rolü olduğu düşünülmektedir(20). BHK riskiyle güneşe maruziyet türü, miktarı ve zamanlaması arasındaki ilişki net bir şekilde tanımlanamamıştır. Çocukluk döneminde güneşe maruz kalma, yetişkinlik dönemindeki maruz kalmaya oranla daha riskli bulunmuştur(18,21). Yapılmış olan vaka kontrol çalışmaları ve klinik çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir(16,22). Kanada'da, BHK'li 226 erkek ve 406 sağlıklı kontrol grubu üyesini içeren bir vaka kontrol çalışmasında BHK gelişiminin ,çocukluk ve ergenlik döneminde güneşe maruziyet ile ilişkili olduğu ancak kümülatif UV dozu

ve yakın dönemde UV maruziyeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(21). Yapılan diğer çalışmalarda yetişkin dönemde güneş ışığı maruziyetinin de risk faktörü olduğu gösterilmiştir(22). Güneşe maruz kalma sıklığı ve yoğunluğu da önemlidir. Aralıklı olarak, güneşe yoğun maruziyetin, aynı zaman periyodunda sürekli olarak verilen benzer bir doza kıyasla BHK riskini daha fazla artırdığı gösterilmiştir(23).1000'den fazla BHK'li kadın ve 3600'den kişi içeren sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir Fransız vaka kontrol çalışmasında, 25 yaşından önce ve 25 yaşından sonra şiddetli güneş yanığı öyküsünün her ikisinin de bağımsız olarak BHK riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir(24). Güneşe maruziyet paternlerinin BHK'nin lokalizasyonu, bazı klinik ve histopatolojik subtipleri ve prognozu açısından bağımsız risk faktörleri olabileceği gösterilmiştir. Yüzeysel BHK'ler aralıklı ve yoğun güneş maruziyetiyle daha ilişkili bulunurken, nodüler tipteki BHK'lerin ise kronik güneş maruziyetiyle daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pigmente BHK'ler koyu deri rengine sahip kişilerde daha sık görülür(4).

BHK olgularının yaklaşık %20'sinde tümör vücudun güneş görmeyen bölgelerinde ortaya çıkmaktadır. Bu durum BHK oluşumunda UVR dışında başka risk faktörlerin de yer aldığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda güneş ışığı maruziyeti haricindeki eksojen ve endojen risk faktörleri belirlenmiştir. Eksojen risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, solaryum, fototerapi, arsenik, katran ve nitrojen mustard maruziyeti, radyodermatit alanları, skatris bölgeleri yer almaktadır. Açık deri rengi(Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2), açık göz rengi, kıvil saç, erkek cinsiyet, ileri yaş, çillenme, immunsupresyon ve BHK pozitif aile öyküsü ise endojen risk faktörleri arasındadır(20).

Yaklaşık 73.000 kadın hemşirenin katıldığı bir kohort çalışmasında, lise veya üniversite yıllarında yılda altı kereden fazla solaryum kullanan kadınlarda, bu dönemlerde solaryum kullanmayan kadınlara göre BHK gelişme olasılığın daha yüksek olduğu gösterilmiştir(25).

Psoralen ve ultraviyole A ışığının (PUVA) birlikte uygulandığı fototerapi tedavisinin başta skuamoz hücreli karsinom(SHK) olmak üzere nonmelanom deri kanserleri(NMDK) riskini artırdığı bildirilmiştir(26). Yapılan 30 yıllık prospektif bir kohort çalışmasında, psöriasis için PUVA tedavisi verilen hastalarda SHK'ye oranla BHK insidansındaki artış orta düzeyde bulunmuştur(27). Geniş band UVB (280 ila

320 nm) ve dar band UVB (311 ila 313 nm) fototerapisi, NMDK gelişim riskini PUVA fototerapisine oranla daha az arttırmaktadır(28–30). Bazı gözlemsel çalışmalarda UVB tedavisinden sonra BHK riskinde küçük bir artış bildirmiş olsa da artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Retrospektif olarak 3867 fototerapi hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların dar band UVB ve PUVA tedavisini birlikte aldığı durumlar dışında, dar band UVB tedavisi ile BHK riski arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır(31).

BHK riskinin UV ışığına maruz kalma ile artış göstermesi, ışığa duyarlı hale getiren ilaçların kullanımının BHK gelişimi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Işığa duyarlı hale getiren tetrasiklinlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin, beta blokerlerin ve tiyazid diüretiklerin kullanımının BHK riskinde hafif bir artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sekiz gözlemsel çalışmanın birleştirilmesiyle oluşturulan yaklaşık 400.000 katılımcının olduğu bir meta-analizde, tiyazid diüretiklerinin kullanımı ile BHK riski arasında zayıf bir ilişki gösterilmiştir(32). Amerika'da, daha önce ışığa duyarlandıran ilaç kullanım öyküsü olan BHK'li 1567 yetişkin hasta ve 1906 kişilik kontrol grubuyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, ışığa duyarlandıran ilaç kullanımının 51 yaşından önce BHK gelişimi ile hafif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir(33). Işığa duyarlı hale getiren maddelerin diyetle tüketiminin BHK gelişme riskinde artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada furokoumarinler gibi fotokarsinojenik ajanların turunçgil ürünleri formunda diyetle alımının, NMDK üzerindeki etkisi incelenmiştir. Narenciye tüketim sıklığı ile BHK gelişim riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir(34).

Yüzeysel multisentrik BHK gelişiminin, arsenik ile kontamine içme suları, deniz ürünleri ve arsenik içeren ilaçların tüketilmesinden kaynaklanan kronik arsenik maruziyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.(35,36).

Akne, psöriasis ve tinea kapitis için uygulanan yüzeysel terapötik iyonlaştırıcı radyasyon tedavisinin, NMDK riskini artırdığı gösterilmiştir. BHK gelişimindeki latent periyot yaklaşık 20 yıl olarak saptanmış ve gelişen lezyonların radyasyon tedavisi uygulanan bölgelerde sınırlı olduğu gösterilmiştir(37,38). Japonya'ya atılan atom bombası sonrası sağ kalanlar üzerinde yapılan çalışmalar da iyonlaştırıcı radyasyonun BHK gelişimindeki rolünü desteklemektedir(39,40).

BHK beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, kızıl saç, açık ten rengi ve yanan fakat asla bronzlaşmayan cildin(Fitzpatrick deri tipi 1) BHK gelişim riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur(41). Çillenme, UV hasarın bir belirtici olarak sayılır ve BHK ve melanom için bilinen risk faktörlerindendir(21). Yapılan bazı çalışmalar en önemli fenotipik risk faktörü olarak, çocuklukta belirgin çillere sahip olmayı göstermektedir(42).

BHK öyküsü olan kişilerde sonraki yıllarda tekrar BHK gelişim riski artmıştır. Bir BHK'si olan hastaların yaklaşık yüzde 40 ila 50'sinde beş yıl içinde başka bir lezyon geliştiği gösterilmiştir(43,44).Nüksler genellikle ilk bir yıl içerisinde görülür. BHK lezyonu 10'dan fazla olan kişilerde yeni bir tümör gelişme riski %90'ın üzerindedir(4). İlk BHK'den sonra yeni lezyon gelişim riski, ilk olmayan BHK'lere oranla daha azdır(45).

BHK gelişme riskinin erken yaşta büyük ölçüde arttığı kalıtsal bozukluklar tanımlanmıştır. Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, Gorlin Sendromu veya bazal hücreli nevüs sendromu olarak da bilinir. Patched 1(PTCH1) gen mutasyonunun görüldüğü otozomal dominant kalıtmıli multisistem bozukluktur(46).Etkilenen bireylerde 20'li yaşlarda çoklu BHK'ler, odontojenik keratokistler, medullablastom ve bazı gelişimsel anomaliler bulunabilir(47).

Rombo sendromu, çocukluk döneminde atrofoderma vermiculatum ve telenjektaziler, erişkin dönemde milia, trikoepitelyoma, hipotrikoz ve üçüncü ve dördüncü dekada gelişen BHK'ler ile karakterizedir(48).

Bazex-Dupre-Christol sendromu Bazex sendromu olarak da bilinen X'e bağlı dominant kalıtılan bir sendromdur. Konjenital hipotrikoz, milyumlar, foliküler atrofoderma, multipl BHK'ler ile karakterizedir(49).

Kseroderma Pigmentosum, UV hasarlı DNA hasarının onarımında rol alan genlerindeki mutasyona bağlı ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Pigmente cilt değişikliklerinin eşlik ettiğı hastalarda ortalama dokuz yaşında SHK ve BHK'ler gelişir(50).

BHK gelişim riskinin arttığı diğer sendromlara: Okülokutanöz albinizm, Muir-Torre Sendromu, Happle-Tinschert sendromu, Cowden Sendromu, Bloom sendromu,

Werner sendromu, Rothmund-Thomson sendromu ve Schöpf-Schutz-Passarge sendromu örnek verilebilir(20)

Solid organ transplantasyonu ve Human Immunodeficiency Virus(HIV) enfeksiyonu gibi kronik immünsupresyon durumlarında BHK gelişim riski artar(51). Solid organ transplantasyonundan sonra SHK gelişme riski BHK'ye oranla daha fazladır(52). Sağlıklı insanlarda olduğu gibi organ nakli alıcılarında da güneş maruziyeti, fenotip ve diğer faktörler BHK gelişme olasılığını etkiler. Organ nakli alıcılarındaki artmış cilt kanseri riski uzun süreli immünsupresif ajan kullanımı ile ilişkilendirilmiştir(53). Sistemik glukokortikoid tedavisinin BHK gelişimindeki rolü belirsizdir(54,55).

Sebase nevüs deride nadir görülen konjenital bir hamartomdur. Epidermal, sebase, apokrin ve foliküler komponentler içerir. Nadir de olsa üzerinden BHK gelişebilir. 596 sebase nevüs eksizyonunun yapıldığı, çocuklar ve yetişkinlerin dahil olduğu retrospektif bir çalışmada, yetişkinlerden alınan örneklerin beşinde (%0,8) BHK tespit edilmiştir(56).

Sigara içmenin SHK gelişim riskini artırdığı gösterilmişken BHK gelişimi ile çelişkili sonuçlar bulunmuştur(44). Etanol tüketiminde günlük 10 gr artışla BHK gelişim riskinde 1,07'lik oranda doza bağlı bir artış gösterilmiştir (57).

Tümör supresör ve protoonkogenlerdeki mutasyonların BHK gelişimine neden olabildiği gösterilmiştir(58). UVR bazı onkogenleri aktive ederek keratinositlerin anormal çoğalmasını sağlar. UVB radyasyon deoksiribonükleik asitte(DNA) oluşturduğu siklodipirimidin dimerleri gibi mutajenik ürünlerle hücre döngüsünde rol alan genlerde mutasyonlara neden olur. UVA ışınları ise UVB'ye göre daha az mutajeniktir ve serbest radikaller oluşturarak etki eder. Serbest radikaller de DNA'da mutasyona neden olarak moleküler düzeyde BHK gelişimine katkı sağlar(4,59,60).

UVR, dendritik hücre aktivitesini bozarak ve sitokinlerin salınmasına yol açarak ciltte oluşturduğu immunsupresif etkisiyle de BHK gelişimde rol oynamaktadır. Bu sitokinler antijen sunan hücrelerin antitümör mekanizmasının uyarılma yeteneğini azaltır ve hücreleri korunmasız bir hale getirir(4,61). UVR'nin proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açarak kutanöz inflamasyona sebep olduğu da bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokin salınımı sonucunda deride vasküler geçirgenlikte artış görülür. Bu durum eritem ve ödemle karakterize olan akut inflamatuvar yanıt oluşurarak nötrofil ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerin hedef

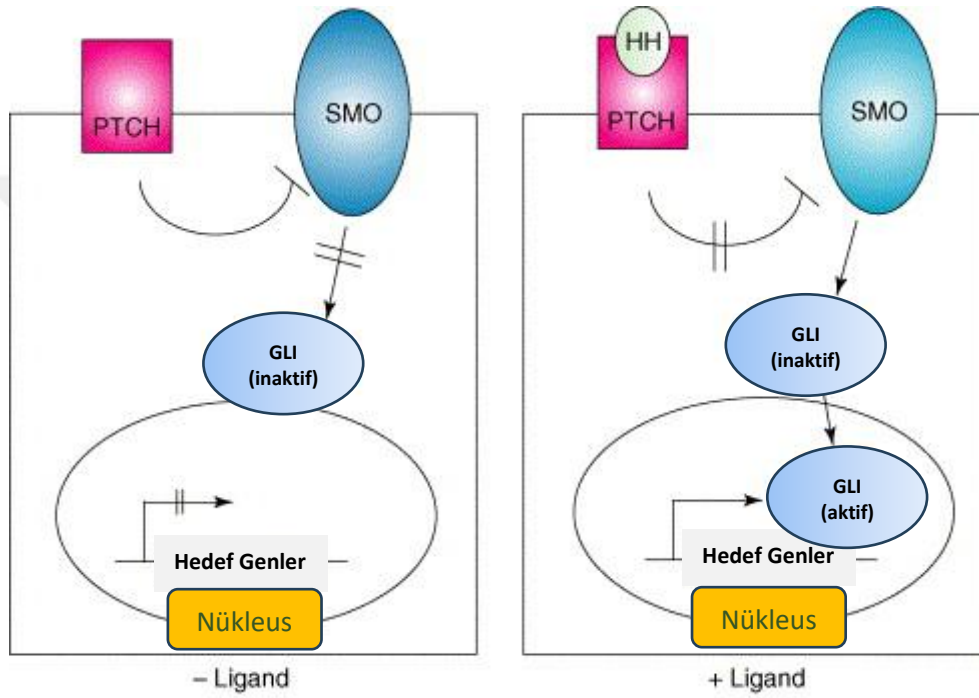
dokuda toplanmasına neden olur. Nötrofiller tarafından salınan miyeloperoksidaz enzimi, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu yanıtlar kronik inflamasyonun BHK gelişimi üzerindeki etkisini açıklamaktadır(62,63).

UVR maruziyetiyle inflamatuvar yanıt ve hücre çoğalmasında görevli olan nükleer faktör kappa B aktive olur. Nükleer faktör kappa B aktivasyonunun BHK gelişiminde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(64).

Hedgehog yolağı en temel sinyal iletim yollarından biridir. Deride kıl folikülü, sebace bez gelişimi ve kök hücre popülasyonunun devamında önemli roller oynar. Deri dahil birçok neoplazmda bu yolağın aktive olduğu ve aktivasyonu epidermal hiperplaziye ve keratinosit proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. UV'den kaynaklanan somatik mutasyonların BHK oluşturma süreci 'Sonic Hedgehog' (SHH) yolağı ile açıklanabilir. SHH, hedgehog ailesinin en sık eksprese edilen homologudur. Deri, kök hücre gelişimi, saç gelişimi, akciğer, sinir sistemi, aksiyal iskelet gelişimi ve hücre çoğalması kontrolünde görev almaktadır. Salınan SHH proteini, reseptörü olan patched 1 (PTCH-1)'e bağlanır. PTCH proteini plazma membranında bulunur ve SHH yolağının temel inhibitörüdür. SHH proteini yokluğunda, PTCH proteini smoothed (SMO) proteinin aktivitesini inhibe eder. SHH'nin PTCH'e bağlanmasıyla SMO proteininin baskılanması ortadan kalkar ve SMO aktive olur. SMO aktivasyonu onkogenlerin transkripsiyonunu uyaran Gliom ilişkili protein(GLİ-1) faktör aktive olur. BHK patogenezinde, PTCH proteininde inaktivasyon ya da SMO'da aktivasyonun neden olduğu SHH ileti yolağının uyarılması sorumlu tutulmuştur(20,65–67). Gorlin-Goltz Sendromu vakaların büyük çoğunluğunda PTCH gen mutasyonları görülmektedir. Sporadik BHK'lerin yaklaşık %90'ında PTCH gen mutasyonu, %10'unda ise SMO gen mutasyonu tespit edilmiştir(20,68).

PTCH mutasyonundan sonra en çok p53 mutasyonu saptanmıştır ve BHK vakalarının yaklaşık yarısında görülmektedir(69). UVB ışınları p53 gen mutasyona yol açarak BHK patogenezinde rol oynamaktadır. Sporadik PTCH mutasyonları da büyük oranda UVR ile ilişkilidir(70). Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A(CDKN2A) mutasyonu ve ras mutasyonları (H-ras, K-ras ve N-ras) da daha az oranda olmak üzere BHK vakalarında görülebilmektedir(69).

Forkhead box (FOX) proteinleri de hedgehog ailesine benzer şekilde hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması ile ilgili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Hedgehog ailesinde olduğu gibi FOX proteinleri de SHH sinyal yolağının hedefindedirler. FOXM-1 formunun BHK'lerde artmış olduğu gösterilmiştir(65). BHK patogenezindeki SHH yolağı şekil 1.1' de şematize edilmiştir.



Şekil 1.1. BHK patogenezinde SHH yolağı(71).

1.6. Klinik Özellikler

BHK hemen her zaman kıl folikülü içeren deride gelişir. Olguların yaklaşık olarak %70'i yüz bölgesinde, %15'i ise gövdede görülmektedir. Tüm BHK vakaların yaklaşık %30'u nazal bölgeye yerleşir. Nadiren penis, vulva, intertrijinöz ve interdigital alanlar gibi bölgelerde de yerleşim gösterebilir(72). Klinik olarak papülonodüler, plak ya da ülser gibi değişik formlarda karşımıza çıkar. Lezyon boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişkenlik gösterir. Tümör genellikle yavaş büyür ve asemptomatiktir. Hastalar doktora sıklıkla uzun süredir iyileşmeyen yara şikayetiyle başvurur(12). Farklı sınıflandırma görüşleri olsa da BHK; nodüler, pigmente, yüzeysel, morfeiform ve Pinkus'un Fibroepiteliyoması olmak üzere

beş farklı alt tipe ayrılmıştır. Kistik, polipoid, mikronodüler, bazoskuamöz, infiltratif tip gibi nadir görülen alt tipleri de mevcuttur(4).

1.6.1. Nodüler BHK

BHK vakaların yaklaşık yüzde 80'i nodüler olarak karşımıza çıkar ve en sık görülen varyanttır. Tipik olarak pembe veya ten renginde üzeri telenjektazik bir papül olarak yüz bölgesinde görülür(12). Lezyonun periferinde yarı saydam, inci gibi parlak görünümde kabarık bir kenar varlığı görülebilir. Ülserasyon sık görülür ve ülser üzeri sıklıkla krutla kaplıdır. 'Ulkus rodens' (kemirici ülser, rodent ülseri) terimi periferde doğru doku kaybı yaparak ilerlemesi nedeniyle ülsere nodüler BHK lezyonlarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu isimlendirme fare kemirmesine benzetildiği için yapılmıştır. Tümör yavaş büyüme gösterir ve uzun süre asemptomatik kalır. Tedavisiz kaldığında lokal doku yıkımına neden olabildiği için erken tanı ve tedavi morbiditeyi azaltabilmek açısından önemlidir(4,14,73,74).

1.6.2. Yüzeyel BHK

BHK'lerin yaklaşık yüzde 15'i yüzeysel tipte görülür(12). İkinci en sık görülen BHK tipidir. Nedeni bilinmemekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Diğer tiplere oranla daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Etiyolojisinde UV ışınlar ön planda değildir ve bu nedenle en sık gövdede görülür. Uzun süre derin dokulara yayılmadan periferde doğru genişleme eğilimi gösterir ve genellikle asemptomatiklerdir. Tipik olarak kırmızı veya pembe renkli, hafif skuamlı, keskin sınırlı makül, yama ve ince plaklar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonun merkezi atrofik bir görünüm sergilerken çevresi yarı saydam papüllerle çevrelenebilir. Lezyon yüzeyinde yer yer sık ülserler ve krutlar bulunabilir. Arsenik maruziyetine sekonder olarak oluşan BHK'ler genellikle yüzeyel veya pigmente tipte görülür(4,14,75,76).

1.6.3. Pigmente BHK

BHK olgularının yaklaşık olarak %6'sını oluşturur. Koyu tenli insanlarda daha sık gözlenmektedir. Arsenik maruziyetine sekonder görülebilir. Nodüler BHK'nin pigmente görünümlü varyantı olarak da isimlendirilmektedir. Nodüler BHK'den farkı kahverengi pigmentasyonun eşlik etmesidir. Pigmente görünümünün nedeni keratinositlerin içerdiği melanin inklüzyonlarıdır. Pigmentasyon artışının mekanizması endotelin-1 ekspresyonundaki artış ile ilişkilendirilmiştir(12,75,76).

1.6.4. Morfeiform BHK

Sklerozan BHK olarak da isimlendirilir. Tüm BHK'lerin yüzde 5 ila 10'unu oluşturur. Klinikte genellikle cilt renginde, sarı veya açık pembe, pürüzsüz, papül veya plaklar şeklinde görülür. Sıklıkla sınırları belirsiz, sert ve atrofik karakterdedirler. Tümör derin dermise ilerleyebileceği için lezyon boyutu görünenden daha büyük olabilir. Tümör hücrelerinin çevresindeki bağ dokusunun artmış fibröz reaksiyonu nedeniyle lezyon fildişi beyazı şeklinde görülebilir(12,77).

1.6.5. Pinkus'un Fibroepitelyoması

Fibroepitelyal BHK olarak da isimlendirilir. İlk kez 1953 yılında Hermann Pinkus tarafından bazal hücreli epitelyomanın atipik varyantı olarak tanımlanmıştır. Tüm BHK'lerin %1-5'ini oluşturur. Daha çok yaşlı bireylerde görülür ve en sık yerleşim yeri lomber bölgedir. Deri renginde ya da eritematöz sert nodül olarak ortaya çıkar. Tümör genellikle yüzeysel ve iyi sınırlıdır. Diğer BHK tiplerinden ayrımını sağlayacak özgün histolojik bulguları mevcuttur(4,12,78,79).

1.6.6. Kistik BHK

Tümörün içinde berrak bir sıvı bulunabilirken çevresi saydam ve telenjiektazik görünümündedir. Yumuşak kıvamlı ve geniş tabanlıdır. En sık yerleşim yeri göz çevresi ve göz kapaklarıdır. Göz çevresinde uzun süredir var olan kistik lezyonlara biyopsi ile inceleme önerilmektedir(4,80,81).

1.6.7. Polipoid BHK

En sık saçlı deride yerleşim gösterir ve saplı görünümündedir. Nevüs sebaceus zemininde gelişebilir. Düzgün yüzeyli ya da verrüköz karakterde görülebilir(80,81).

1.6.8. Mikronodüler BHK

Eritemli veya sarımsı telenjiektazik papül, plak olarak ortaya çıkar. Agresif yayılım gösterir. Perinöral infiltrasyon yapabilir ve rekürrens oranı yüksektir(80,82).

1.6.9. Bazoskuamöz Hücreli Karsinom

Metatipik BHK olarak da isimlendirilir. Baş ve boyun bölgesinde sık görülür. Histolojik olarak BHK ve SHK'ye ait özellikler taşır ve agresif yayılım gösterir.

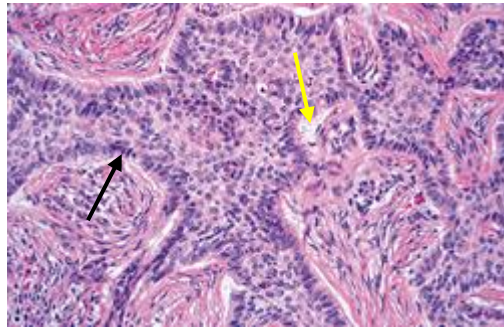
Vakaların yaklaşık %10'unda perinöral invazyon görülür. Nüksler sıktır ve metastaz görülebilmektedir(83,83).

1.6.10. İnfiltratif BHK

Sıklıkla yüz bölgesinde sınırları belirsiz plak lezyon olarak ortaya çıkar. Agresif seyirlidir ve perinöral invazyon görülebilir(4,80).

1.7. Histopatoloji

BHK histopatolojisinde genel olarak fibromiksoid bir stroma içerisinde bazal hücre agregatları izlenir. Bazaloid hücre yuvaları tümör adalarının periferinde çit biçiminde dizilim gösterir. Tümör hücreleri küçük bir sitoplazma ve büyük, hiperkromatik çekirdeklere sahiptir. Stroma içerisinde apoptotik hücreler ve retraksiyon boşlukları da izlenir. Tümör adalarının retraksiyonu ile tümör çevresinde oluşan boşluk ve periferik dizilimli palizad oluşturan hücre adalarının varlığı histopatolojik olarak BHK tanısını düşündüren en tipik özelliklerdendir. Tümör hücrelerinde mitotik aktivite ve apoptoz belirgindir. BHK lezyonlarının yavaş büyüme göstermesi yüksek apoptotik oranla açıklanmaktadır. Anjiyogenez, tümör gelişimi ve ilerlemesinin bir göstergesidir. BHK'nin çevresindeki stromada mikrodamar sayılarındaki artış tümörün lokal agresif tavrıyla ilişkili bulunmuştur(76,84-87).



Şekil 1.2. Periferik nükleer palizatlanma gösteren bazaloid hücreler (siyah ok) ve tümöral doku ile stroma arasındaki yarıklanma (sarı ok)(88).

Tümör adaları sıklıkla epidermis bazali ile bağlantılıdır. Agresif seyirli varyantlarda tümörlerde derin dermise uzanım ve perinöral invazyon görülebilir. Subkutan doku tutulumu nadirdir ve tüm olguların yaklaşık %1'inde perinöral invazyon izlenir(85).

Tümör stroması müsin birikimi nedeniyle bazofilik görünümündedir. Tümör hücrelerini stromadan ayıran bazal membranı oluşturan bileşenlerin ekspresyonundaki azalma ve metalloproteinazların ekspresyonunun artışı tümörün doku yıkım yeteneğini artırır. Agresif BHK varyantlarında aralıklı olarak tip 4 kollajen ve laminin boyanması görülebilir ve p53 protein ekspresyonu artmıştır. Vakaların yarısında tümör stromasında amiloid görülür ve bu durum radyoterapiye karşı azalmış duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Agresif BHK varyantlarında amiloid nadir olarak izlenir(84,89).

Hücrel immünite nedeniyle tümörlerin yaklaşık %20'sinde lokal regresyon alanları görülmektedir. Tümör adalarının periferinde birikmiş lenfositik infiltrat varlığı ve apopitotik hücre sayısının artışı aktif regresyon göstergesi olarak kabul edilir. Ber-EP4 antikoru epitelyal hücre adezyon molekülüne karşı gelişir ve BHK'yi SHK'den ayırt etmek için kullanılır(84,89).

BHK'lerin histopatolojik olarak alt tip sınıflandırmaları tümörün nüks riskine göre yapılmıştır. Nüks riski düşük olan BHK'ler; nodüler, yüzeysel, pigmente ve infundibulokistik (adneksiyal farklılaşmalı BHK) ve Pinkus'un fibroepitelyomasıdır. Nüks riski yüksek olanlar ise mikronodüler, infiltratif, morfoeiform BHK, bazoskuamöz BHK ve sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK'lerdir. Nüks riski yüksek olan alt tipler aynı zamanda agresif büyüme paterni gösterir ve perinöral invazyon yapabilirler. Histopatolojik incelemelerde tümöral dokuda bazal membranın kesintiye uğraması, kollajen sentezinde artış, amiloid üretiminin azalması, aktin mikroflamanlarında artış, tip IV kollajenaz üretiminin artması ve tümör hücrelerinde fibroblast adezyonunda artış görülmesi tümörün agresif seyir göstermesiyle ilişkilendirilmiştir(84,90,91).

Bir BHK lezyonunda birden fazla histopatolojik alt tip birlikte görülebilir. Bu durumda tüm tümöral dokunun %50'sinden fazlasını kaplayan patern BHK alt tipi olarak kabul edilir. BHK lezyonlarında yapılan histopatolojik patern analizi çalışmasında, lezyonların %38.6'sında karma, %21'inde nodüler, %17.4'ünde yüzeysel ve %14.5'inde mikronodüler patern olduğu saptanmıştır. En sık görülen paternin mikst patern (nodüler-mikronodüler) olduğu bildirilmiştir(92).

Histopatolojik alt tipler arasında vücuttaki yerleşim yerleri açısından da farklılıklar gözlenmektedir. Yüzeysel BHK'ler daha çok erkeklerde ve gövde

yerleşimli görülürken, nodüler ve morfeiform alt tipler ise sıklıkla kadınlarda ve yüz yerleşimli görülür(12).

1.7.1. Nodüler BHK

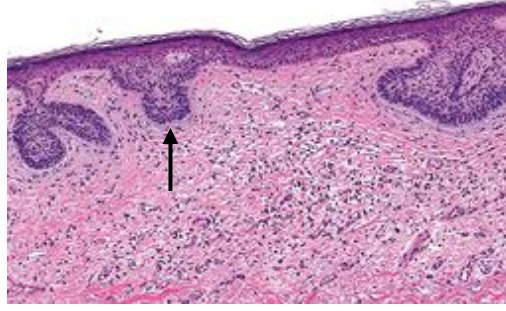
Tüm BHK olgularının yaklaşık %70'ini oluşturur. Çoğu vakada tümör sınırları belirgindir ve tümör hücreleri epidermal kaynaklıdır. Hematoksilen-eozin boyaması ile dermisteki bazaloid hücre yuvaları görünür hale gelir. Malign keratinositlerde periferik palizadlanma, müsini çevreleyen tümör stroması, amiloid birikimi ve tümör hücreleri ile stroma arasında ayrılma görülebilir. Tümör stroması iç hücreli ve kollajenöz olarak karşımıza çıkabilir. Malign tümör adaları derin dermise uzanım gösterebilir ve merkezi yerleşimli apoptotik hücreler içerirler. Enflamasyon ve ülserasyon görülebilir ve inflamatuvar hücre infiltratında plazma hücrelerinin görülmesi ülserasyon ile ilişkilidir. Nodüler BHK eşlik edebilen diğer histopatolojik bulgularına göre keratotik, kistik/nodülökistik ve adenoid alt tiplere ayrılır(76,84,86,93).



Şekil 1.3. Nodüler BHK histolojik preparatında büyük dermal nodüller(88).

1.7.2. Yüzeyel BHK

Tüm BHK olgularının yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Multifokal BHK olarak da isimlendirilir. Yüzeyel dermis içerisinde epidermisle bağlantısı olan, periferik palizadlı, malign hücre adaları görülür. Miksoid stroma içerisinde likenoid, bant tarzı inflamatuvar infiltrat görülebilir. Tek bir odaktan köken alan çok sayıda küçük tümör adacıklarından oluşur(76,93,94).



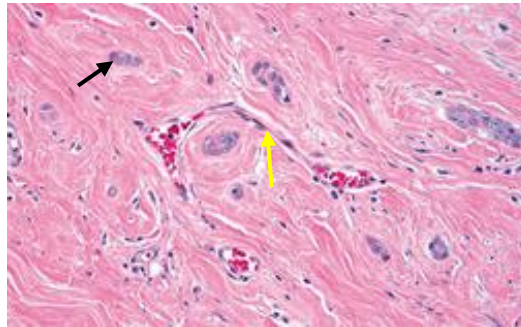
Şekil 1.4. Yüzeyel BHK histolojik preparatında epidermis tabanından papiller dermise uzanım gösteren, belirgin periferik palizatlanma izlenen küçük bazaloid nodüller(88).

1.7.3. Pigmente BHK

Tüm BHK olgularının yaklaşık %6'sını oluşturur. Nodüler ya da yüzeyel BHK varyantı olarak kabul edilir. Malign tümör yuvaları içerisindeki artmış dentritik melanositlerden kaynaklanan melanin pigmentini içerir. Tümör stromasında melanofajlar görülür(76,93,95).

1.7.4. Morfeiform BHK

Tüm BHK olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur. Tümör hücreleri kollajen bir stroma içerisinde, ince kordonlar şeklinde dizilim gösterir. Tümör stroma ayrılması nadiren görülür(76,93,94).



Şekil 1.5. Morfeiform BHK histolojik preparatında sklerotik stroma içerisinde tümör nodülleri (siyah ok) ve ince kordonlar (sarı ok)(88).

1.7.5. Pinkus'un Fibroepitelyoması

Dallanan ve anastomozlar yapan bazaloid hücre grupları fibroelastik stroma içerisinde kordonlar halinde görülür. Kordonlar genellikle epidermisle bağlantılıdır ve periferlerinde palizadik dizilim görülür(84,85,89).



Şekil 1.6. Pinkus'un Fibroepitelyoması histolojik preparatında miksoid stroma içerisinde anastomoz yapan ince epidermal kordonlar(88).

1.7.6. Kistik BHK

Tümör hücrelerinin merkezi dejenerasyonu sonucu, tümör adalarının merkezinde kistik boşluklar görülür. Nodüler BHK'nin alt tipi olarak kabul edilir(84,85,89).

1.7.7. Polipoid BHK

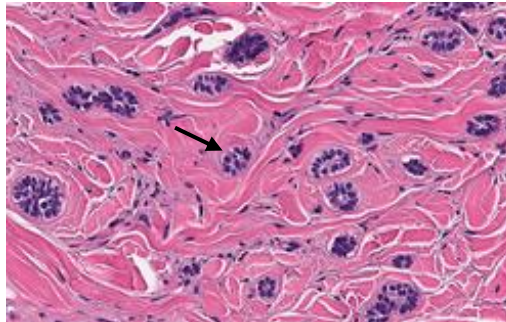
Tümör agregasyonlarının sadece egzofitik polipoid bölgede görülmesiyle diğer BHK varyantlarından ayrılır(96).

1.7.8. Adenoid BHK

Genellikle mikst varyant olarak en sık da nodüler BHK ile birlikte görülür. Tübüler gland benzeri farklılaşmalar görülür. Belirgin münin birikimi vardır(84,85).

1.7.9. Mikronodüler BHK

Dermiste çok sayıda küçük bazaloid hücre adacıkları görülür. Subkutan dokuya ilerleme gösterebilir. Nodüler BHK'ye oranla daha az periferik palizadlanma ve retraksiyon alanı görülür(76,97).



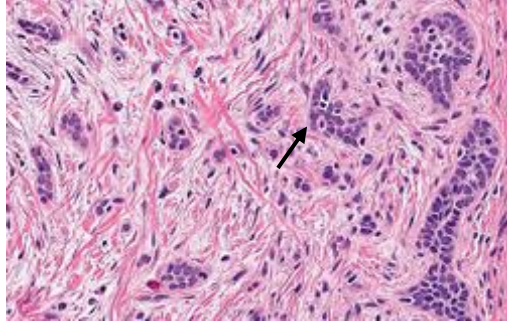
Şekil 1.7. Mikronodüler BHK preparatında küçük, yuvarlak, infiltratif nodüller(88).

1.7.10. Bazoskuamoz Hücreli Karsinom

Tüm BHK olgularının yaklaşık %15'ini oluşturur. Metatipik karsinom olarak da adlandırılır. Hem BHK hem de SHK'ye ait histopatolojik özellikler içerir. Tümör yuvalarında bazaloid hücreler ve eozinofilik sitoplazmalı atipik skuamoz hücreler bulunur. Stromada yüksek selülarite görülür ve fibrotik görünüm sergiler. İnfiltratif büyüme paterni sergiler ve uzak metastaz riski vardır(93,98). Metatipik karsinomun BHK'nin histopatolojik alt tipi mi yoksa ayrı bir antite mi olduğu konusu tartışmalıdır(99,100).

1.7.11. İnfiltratif BHK

Derine infiltrasyon özelliği gösteren kordonlar ve ince tümör hücre yuvaları görülür. Tümör kenarlarında açılı sonlanmalar ve irregüler invazyon paterni mevcuttur. Tümör sınırları morfeiform BHK'de olduğu gibi düzensizdir ve gevşek bir stroması olmasıyla morfeiform BHK'den ayırt edilir. Sıklıkla morfeiform BHK ile birlikte görülür ve nodüler patern içerebilir(76,93,94).



Şekil 1.8. İnfiltratif BHK preparatında müsinöz stroma içerisinde açılı dizilim gösteren tümör hücreleri(88).

1.7.12. Keratotik BHK

Histopatolojik olarak nodüler BHK ile benzerlik gösterir. Nodüler BHK'den tümör adalarının merkezinde skuamoz farklılaşma görülmesiyle ayrılır. Makroskopik olarak incimsi papüller ve küçük keratin kistleri görülebilir(84,85).

1.7.13. Adneksiyal Diferansiyasyon Gösteren BHK

Sıklıkla göz çevresine yerleşim gösterir. Foliküler, ektrin, apokrin ve sebace bez farklılaşması görülebilir(76,101).

1.7.14. İnfundibulokistik BHK

Tümör yuvaları içerisinde küçük, infundibular kist benzeri boşluklar görülmesi karakteristiktir. Keratine materyal ve melanin pigmenti de içerebilir (93,101).

1.7.15. Metaplastik BHK

Sarkomatoid diferansiasyon gösteren BHK olarak da isimlendirilir. Sarkomatöz stroma içerisinde bazaloid hücre proliferasyonları görülür(76,93).

1.7.16. Nadir Görülen BHK'ler

Pleomorfik (Giant hücreli) BHK, keloidal BHK, berrak hücreli BHK, taşlı yüzük hücreli BHK, kalın bazal membranlı BHK ve Schwannoid ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren BHK gibi nadir görülen varyantlar da bildirilmiştir. Bu histopatolojik varyantlar tüm BHK olgularının %1'inden azını oluşturur(84,85).

1.8. Tanı

Sıklıkla klinik olarak tanı konulabilir. Hastalardan ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalıdır. BHK'li hastalarda hem keratinosit ilişkili karsinomlar hem de melanom geliştirme riski arttığı için tüm vücut cilt muayenesi yapılmalıdır(102). Dermoskopik inceleme tanıya yardımcı olur. BHK lezyonlarının kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur ve aynı zamanda histopatolojik alt tipinin de belirlenmesini sağlar(103,104). Shave biyopsi, punch biyopsi ya da eksizyonel biyopsi teknikleri kullanılabilir. BHK tanısında deneyimli klinisyenler klinik olarak BHK tanısını kesin gördüğünde ve tümör nüks açısından yüksek riskli özellikler taşımıyorsa biyopsiyi bazen elektrosikasyon ve küretaj gibi tedavilerle aynı anda yapmayı tercih edebilirler. Yüksek riskli özellik taşımayan BHK lezyonlarında, hastanın birden fazla benzer düşük riskli BHK lezyon öyküsü varsa bazı klinisyenler lezyonlardan biyopsi almadan tedavi etmeyi tercih edebilirler. Ancak tedaviden önce biyopsi yapılmama kararının riskli olduğu unutulmamalıdır. Biyopsi alınmadan tedavi uygulanması agresif özelliklere sahip bir tümörün tespit edilememesine ve yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Daha önceden BHK öyküsü olmayan hastalarda, BHK için atipik özellikler gösteren lezyonlarda ve tekrarlama riskinin yüksek olduğu klinik özelliklere

sahip lezyonlarda tedavi öncesi biyopsi alınması önerilmektedir. Uygulama kolaylığı nedeniyle tanı için sıklıkla shave ve punch biyopsiler kullanılması rağmen lezyonun sadece bir kısmının çıkarıldığı bu tekniklerde tümörün histolojik alt tipinin doğru olarak belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda punch biyopsi yapılan BHK lezyonlarının yaklaşık %20'sinde agresif bir histolojik alt tipin gözden kaçırılabilirdiği gösterilmiştir(105–108). Çoğunlukla shave biyopsi yapılan retrospektif bir çalışmada ise vakaların yüzde 7'sinde agresif bir histolojik alt tipin gözden kaçırıldığını gösterilmiştir(109).

1.8.1. Yeni Nesil Tanı Yaklaşımları

Son yıllarda BHK tanısında yeni geliştirilen teknolojiler kullanılmaya başlanmıştır. Reflektans konfokal mikroskopi, optik koherens tomografi(OKT), yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, Raman spektroskopisi, terahertz nabız görüntüleme ve lazer taramalı konfokal mikroskop yeni kullanılmaya başlanılan yöntemlerdendir(87).

1.9. Dermoskopi

Dermoskopi çıplak gözle görülemeyen belirli lezyon özelliklerinin gözlenmesini sağlayan noninvaziv bir cilt muayenesi prosedürüdür. Deri yüzeyi mikroskopisi olarak da isimlendirilir. Bu tanı aracında büyütücü mercek ve polarize veya polarize olmayan ışık kullanır. BHK tanısının duyarlılığı ve özgüllüğünü artırır. Melanositik veya non-melanositik deri lezyonlarının değerlendirilmesini sağlar. Epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisteki yapılar hakkında bilgi verir. Histopatolojik değerlendirme öncesinde lezyon tanısı hakkında bilgi verebilmesi açısından önemlidir(110,111).

1.9.1. Bazal Hücreli Karsinomun Dermoskopik Özellikleri

Dermoskopi BHK lezyonunun klinik olarak fark edilemeyeceği erken evrede dahi tanı konulmasına olanak sağlamaktadır. BHK'yi diğer deri tümörlerinden ve inflamatuvar deri hastalıklarından ayırmada başarılı olduğu gösterilmiştir ve BHK tanısında dermoskopinin doğruluk oranları %95-99 arasında saptanmıştır(103,103,110,112). BHK'nin histopatolojik subtiplerine göre dermoskopik incelemede ön plana çıkan özelliklerinin de değiştiği gösterilmiştir. BHK'nin dermoskopik paterninin en önemli belirteci tümörün histopatolojik

subtipidir. Son yıllarda hastayla ilişkili yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cilt tipi gibi faktörlerin de tümörün dermoskopik görüntüsünü etkilediğine dair çalışmalar bildirilmiştir(73,113).

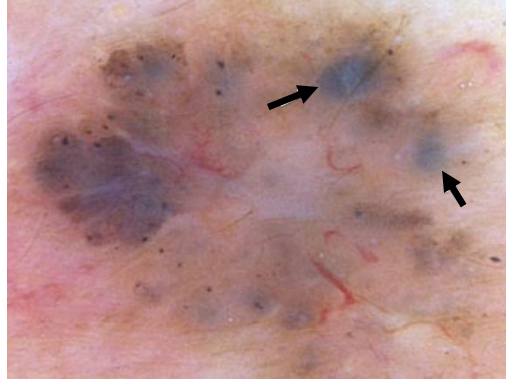
BHK'nin dermoskopik özellikleri genel olarak üç başlık altında toplanabilir. Bunlar; vasküler yapılar, pigment ilişkili yapılar ve pigment ilişkisiz/nonvasküler yapılardır(114).

Vasküler yapılar içerisinde en önemlisi ve en sık görüleni dallanan damarlardır ve BHK'nin ana dermoskopik bulgusu olarak kabul edilir. Çalışmalarda yüksek tanı doğruluğu sağladığı gösterilmiş ve pozitif prediktif değeri %94,1 olarak bulunmuştur(103,104,115,116). Dallanan damarlar genellikle 1 mm'den daha uzun ve açık kırmızı görülürler. İkinci en sık görülen vasküler patern kısa ince telenjektazilerdir. 1 mm'den kısa, ince ve dallanma göstermeyen damarlardır(117). Dallanan damarların dermoskopik görüntüsü şekil 1.9.'da gösterilmiştir.

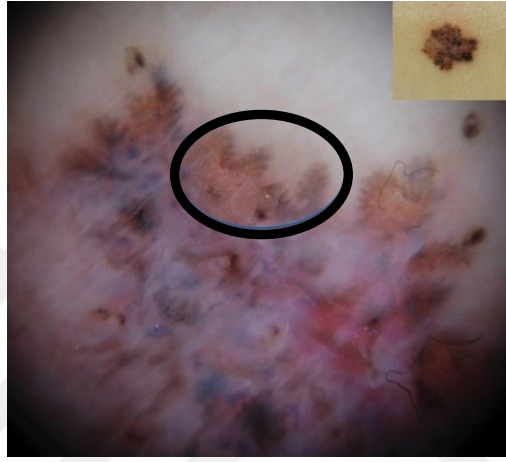


Şekil 1.9. Dallanan damarlar(118).

Pigment ilişkili yapılardan en büyük olanı mavi-gri oval yuvalar olup iyi sınırlıdır. Daha küçük boyutta olanları mavi-gri globüller olarak isimlendirilir. Akçaağaç yaprağı benzeri alanlar ortak bir tabandan köken alan uzantılı yapılardır. Tekerlek benzeri yapılar ise koyu bir merkezi nokta etrafında radyal uzantılar gösteren yapılardır. Nadir görülürler fakat BHK için spesifiktirler(119–121). Mavi-gri oval yuvaların dermoskopik görüntüsü şekil 1.10.'da gösterilmiştir. Akçaağaç yaprağı benzeri alanların dermoskopik görüntüsü şekil 1.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.10. Mavi-gri oval yuvalar(122).

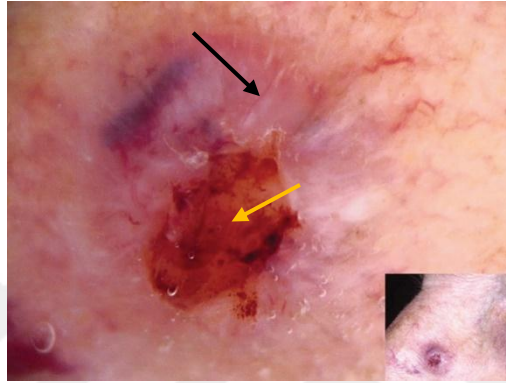


Şekil 1.11. Akçaağaç yaprağı benzeri alanlar(122).

Pigment ilişkisiz/nonvasküler yapılara ülserasyonlar, erozyonlar, beyaz-kırmızı yapısız alanlar ve beyaz parlak çizgiler örnek olarak verilebilir. Ülserasyon bölgelerinde koagüle olmuş kan ve seröz kabuk görülebilir. Erozyon bölgelerinde sarımsı kabuk görülür. Beyaz-kırmızı yapısız alanlar histopatolojik olarak fibrozise karşılık gelir. Beyaz parlak çizgiler sadece polarize dermoskopta görülür ve dermal fibrozisi yansıtır(116,117,123–125). Tekerlek benzeri yapıların dermoskopik görüntüsü şekil 1.12.’de, pembe-beyaz çizgisel parlak alanların ve geniş ülserasyonun dermoskopik görüntüsü ise şekil 1.13.’de gösterilmiştir.



Şekil 1.12. Tekerlek benzeri yapılar(126).



Şekil 1.13. Pembe-beyaz çizgisel parlak alanlar (siyah ok), geniş ülserasyon (sarı ok)(126).

BHK tanısında sık kullanılan algoritmalardan birisi Menzies metodudur. Pigmente BHK için oluşturulmuştur. Lezyonda pigment ağının bulunmaması şartıyla, belirlenen altı pozitif kriterden (dallanan damarlar, mavi-gri oval yuvalar, mavi-gri globüller, yaprak benzeri alanlar, tekerlek benzeri yapılar ve ülserasyon) en az birinin bulunmasıyla BHK tanısı konulur(103,127). BHK'nin dermoskopik bulgularının tanımlanması ve histopatolojik karşılıkları tablo 1.1'de, BHK'nin alt tiplerine göre dermoskopik kriterleri ise tablo 1.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1: BHK'nin dermoskopik bulgularının tanımlanması ve histopatolojik karşılıkları(110).

Dermoskopik Kriter	Tanım	Histopatolojik Karşılığı
Arborize damarlar	Tümör yüzeyinde yerleşmiş parlak damarlardır. Büyük çaplı ana damarlar ince terminal kapillerlere dallanır.	Tümör hücrelerinin neovaskülarizasyonuna destek olan dermiste yerleşmiş dilate damarlardır.
Yüzeyel ince telenjiyektaziler	Kısa, ince ve az dallanma izlenen merkezi yerleşimli lineer damarlardır.	Papiller dermiste bulunan telenjiyektazik damarlardır.
Mavi-gri ovoid yuvalar	İyi sınırlı, birleşme eğiliminde pigmente konfigürasyonlardır. Globüllerden daha büyüktür ve pigmente tümör alanları ile sıkı bir bağlantısı yoktur.	Dermise ilerleme gösteren, pigment agregatları içeren büyük tümör yuvalarıdır.
Multipl mavi-gri globüller	Çok sayıda, yuvarlak-oval şekilli, iyi sınırlı, seyrek dağılımlı yapılardır. Yuvalardan daha küçük boyuttadırlar.	Papiller ve/veya retiküler dermiste lokalize, santral pigmentasyon gösteren küçük, yuvarlak tümör yuvalarıdır.

Merkezi noktalar	Seyrek dağılımlı, merkezi yerleşimli, küçük, gri iyi sınırlı noktalar.	Dermoepidermal bileşke boyunca izlenen pigment depoları, melanofajlar, papiller ve retiküler dermisteki pigmente neoplastik hücrelerin agregatlarıdır.
Akçaağaç yaprağı benzeri alanlar	Kahverengi, gri ve mavi renklerde periferik parmaklı uzantılardır. Pigment ağından kaynaklanmaz.	Lobüller uzantılar ile birbiriyle bağlantılı, pigment agregatları içeren multipl tümör yuvalarıdır. Esas olarak epidermiste lokalizedir, nadiren papiller dermise yerleşir.
Tekerlek benzeri alanlar	Koyu kahverengi, siyah ve mavi gibi farklı renklerde, merkezden periferik doğru uzanım gösteren iyi sınırlı radyal uzantılardır. Uzantılar sıklıkla koyu renkli santral bir merkezde birleşir.	Merkezi pigmentasyon ve parmak benzeri uzantılar izlenen tümör alanlarıdır. Epidermisle bağlantılıdır.
Konsantrik yapılar	Merkezi koyu renkli, düzensiz şekilli globüler yapılardır. Tekerlek benzeri alanları öncüsü olduğu düşünülmektedir.	Merkezi pigmentasyon izlenen, epidermisle bağlantılı küçük tümör yuvalarıdır.

Ülserasyon	Kırmızıdan siyaha değişik renklerde görülebilen, yapısız alanlardır.	Genellikle krut ile kaplı epidermis kaybının karşılığıdır.
Multipl küçük erozyonlar	Kahverengi, sarı ve kırmızı gibi değişik renklerde görülebilen küçük krutlardır.	Yüzeyel epidermis kaybının üzerinde yerleşen ince krutlardır.
Parlak beyaz-kırmızı yapısız alanlar	Yarı şeffaf ve opak görünümlü olabilen, beyazdan kırmızıya değişen renklerde izlenen alanlardır.	Fibrotik tümör stroması ya da diffüz dermal fibrozisin karşılığıdır.
Kısa beyaz kordonlar (krizalit)	Dikey olarak kesişen, kısa ve kalın çizgilerdir. Sadece polarize dermoskop ile görülebilir.	Dermisteki kollajen stroma ve fibrozisin karşılığıdır.

Tablo 1.2. BHK'nin alt tiplerine göre dermoskopik kriterleri(110).

Dermoskopik kriter	Tanım
Yüzeyel pigmente BHK	Yüzeyel kısa telenjektaziler Multipl küçük erezyonlar Parlak beyaz-kırmızı yapısız alanlar Akçaağaç yaprağı benzeri alanlar Tekerlek benzeri yapılar Konsantrik yapılar Multipl mavi gri globüller Merkezi noktalar Mavi-gri ovoid yuvaların varlığı yüzeyel BHK tanısını dışlar.

Nodüler pigmente BHK	Dallanan damarlar Ülserasyon Kısa beyaz ışınal yapılar (sadece polarize dermoskop ile görülebilir.) Mavi-gri ovoid yuvalar Merkezi noktalar Akçaağaç yaprağı benzeri alanlar Tekerlek benzeri yapılar Konsantrik yapılar
Morfeiform pigmente BHK	Dallanan damarlar Ülserasyon Beyazımsı zemin Mavi-gri ovoid yuvalar Multipl mavi-gri globüller Merkezi noktalar
İnfaltratif pigmente BHK	Dallanan damarlar Ülserasyon Beyaz-kırmızı yapısız alanlar Mavi-gri ovoid yuvalar Multipl mavi-gri globüller Merkezi noktalar
Pinkus'un Fibroepitelyoması	Beyaz-pembemsi zemin Merkezde dallanan damarlar Periferde noktasal damarlar
Pigmente bazoskuamoz karsinom	Dallanan damarlar Keratin kitlesi Beyaz yapısız alanlar Yüzeyel skuam Ülserasyon, krutlar Keratin kitlesinde kanama noktaları Mavi-gri ovoid yuvalar Multipl mavi-gri globüller

1.10. Ayırıcı tanı

Nodüler BHK'nin ayırıcı tanısında sebace hiperplazi, dermal nevüs, keratoakantom, amelanotik melanom, dematofibrom, seboreik keratoz, molloskum contagiosum çeşitli adneksiyal tümörler bulunmaktadır. Ülsere BHK ise SHK ve iç organ malignitelerinin kutanöz metastazları ile ayırıcı tanıya girer(73,81,128,129).

Yüzeyel BHK inflamatuvar dermatozlara ve egzematöz lezyonlara benzer bir klinik görünümde karşımıza çıkabilir. Bu durum tanıda gecikmeye neden olabilir. Bowen hastalığı, paget hastalığı ve izole psöriatik plaklarla ayırıcı tanıya girer(76,81,129).

Pigmente BHK ayırıcı tanısında melanom, mavi nevüs ve çeşitli melanositik nevüsler bulunur(76,81,129).

Morfeiform BHK ayırıcı tanısında morfea, trikoepitelyoma ve skarlar yer alır(81,129).

Pinkus'un Fibroepitelyoması ayırıcı tanısında fibrom, akrokordon, papillomatöz dermal nevüs yer alır(81,129).

Kistik BHK ayırıcı tanısında pigmente nevüs ve adneksiyel tümörler yer almaktadır(130).

BHK'nin infiltratif, keratotik ve infundibulokistik alt tipleri de trikoepitelyoma ile ayırıcı tanıya girer. Trikoepitelyomaların histolojik olarak BHK'den ayrımı zordur(81,129,131).

1.11. Tedavi ve Prognoz

BHK cilt ve çevre dokular üzerindeki lokal invaziv, agresif ve yıkıcı etkileri nedeniyle tedavi edilmelidir. BHK lezyonlarında temel tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavi ile tümör kitlesi tamamen eksize edilerek kozmetik ve fonksiyonel olarak hasta için en iyi sonuçlar sağlanmaya çalışılır. Tümör boyutu, yerleşimi, histopatolojisi, tedavinin maliyeti, tolere edilebilirliği ve hasta tercihi tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır(132).

BHK'nin metastaz oranı düşüktür. Yapılan bir çalışmada metastaz oranının %0,0028 ile %0,5 arasında olduğu bulunmuştur(133,134). BHK en sık lenfatik yolla olmak üzere hematojen yolla da metastaz yapabilir. Sıklıkla bölgesel lenf nodlarına,

akciğere ve kemik iliğine metastaz görülür. Yapılan bir çalışmada metastaz sonrası ortalama sağkalımın 8 ay ile 3,6 yıl arasında değiştiği görülmüştür. Metastatik BHK tanısı sonrası ortalama sağkalım süresi tanı anından itibaren ortalama 8 aydır. Yalnızca lenf nodu metastazı görülen vakalarda ise ortalama sağkalım süresi 3,6 yıl olarak bildirilmiştir(133,135–137). Metastaz potansiyelinin yüksek olduğunu gösteren faktörler arasında ; BHK lezyonunun uzun süredir var olması, orta yüz ya da kulak bölgesi yerleşimli olması, çapının 2cm’den büyük olması, agresif histolojik alt tipe sahip olması, nüks eden lezyon olması, doku invazyonu göstermesi, immünsupresyon ve hastada radyoterapi öyküsünün bulunması bildirilmiştir(138–140).

BHK’de nüks önemli sorunlardan birisidir. Nüks riskiyle; tümörün yerleşim yeri, sınırlarının düzensiz olması, histolojik alt tipi, perinöral invazyon varlığı ve hastanın immünsupresyon durumu arasında ilişki gösterilmiştir(141,142). Lokal olarak agresif BHK’ler kas, kemik ve kıkırdak doku gibi komşu yapılarda yıkıma neden olabilir. BHK’nin mortalite oranı düşüktür fakat lezyonlar sıklıkla yüz bölgesinde yerleşim gösterdiği için önemli morbiditeye neden olabilir. Lokal yayılım gösteren BHK lezyonlarında tümör boyutlarını değerlendirmek için görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekebilir(2,142).

1.11.1. Cerrahi tedaviler

Düşük riskli BHK’lerde görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç yoktur. İlerlemiş BHK’ler için görüntüleme yöntemi ve multidisipliner bir yaklaşım önerilir. Lezyonun yeri ve yaygınlığına göre görüntüleme yöntemine karar verilir. Yumuşak doku tutulumu veya perinöral hastalıktan şüphesi varsa kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, kemik tutulumundan şüphelenilirse bilgisayarlı tomografi tercih edilir(123).

BHK’lerin çoğu cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemlerle kolaylıkla tedavi edilebilir. Rekürrens riski yüksek olan BHK’leri daha agresif tedavi etmek gerekir. Agresif histolojik alt tipe sahip olması, perinöral invazyon varlığı, rekürrens öyküsü olması, lezyon sınırlarının düzensiz olması ve uzun süreli immünsupresyon yüksek rekürrens riski ile ilişkili faktörlerdir. Rekürrens riski ayrıca tümör boyutu ve yerleşim yeri ile de ilişkilidir. Melanom dışı deri kanserlerinin rekürrens riskine göre vücut alanları H, M ve L olmak üzere 3 farklı grupta sınıflandırılmıştır. H alanları; göz kapakları, kaşlar, burun, dudaklar, çene, kulak, periaurikular bölge, genital bölge, eller,

ayaklar, tırnaklar, dirsekler ve areola bölgesidir. M alanları: yanaklar, saçlı deri, boyun, çene çizgisi ve pretibial alanlardır. L alanları: H ve M alanları dışında kalan gövde ve ekstremitelerdir. H alanları yüksek riskli, M alanları orta riskli ve L alanları düşük riskli bölgeleri temsil eder. L bölgesi yerleşimli ≥ 20 mm olan lezyonlar, M bölgesi yerleşimli ≥ 10 mm olan lezyonlar ve H bölgesi yerleşimli ≥ 6 mm olan lezyonlar rekürrens açısından yüksek riskli olarak kabul edilir. Lokal olarak yayılım göstermiş ve özel bölge yerleşimli tümörlerde tedavi seçimini belirlemek için multidisipliner yaklaşım gereklidir(132,143,144).

Primer BHK'lerde cerrahi eksizyon tedavisi çok etkilidir. Neşter ile güvenli sınırlarla standart eksizyon yapılabileceği gibi mikrografik olarak kontrolü bir eksizyon da gerçekleştirilebilir(132). Nüks riski sıklıkla eksizyonel teknikle ilişkilidir ve riskin operasyondan 5 yıl sonra, $< 1\%$ ile 8% arasında olduğu gösterilmiştir(145–148).

1.11.1.1. Standart Eksizyon

BHK'nin standart eksizyonunda önerilen cerrahi sınır tümörün risk faktörlerine göre değişir. Düşük riskli lezyonlarda 2 mm ile 5 mm arasında, yüksek riskli lezyonlarda ise 5 mm ile 15 mm arasında cerrahi sınır önerilmektedir(149–151).

Tümör boyutu yayılım riskini göstermede çok önemlidir. Morfeiform olmayan 16.066 BHK lezyonu ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında, ≤ 2 cm'lik lezyonlarda 3mm'lik cerrahi sınır ile $\%95$ 'lik bir tedavi oranına ulaşıldığı gösterilmiştir(152). Başka bir çalışmada pigmente BHK'lerde 2-3 mm'lik cerrahi sınırın $\%99$ 'luk bir tedavi oranı sağladığı saptanmıştır(153,154). Cerrahi sınır derinliğinin subkutan dokuya kadar olması önerilmektedir. Saçlı deri yerleşimli lezyonlarda ise fasya, perikondrium veya periosteum seviyesine kadar eksizyon önerilir(150,155).

1.11.1.2. Mikrografik Kontrollü Cerrahi (Mohs Mikrocerrahisi)

Mikrografik kontrollü cerrahide lezyon sınırlarından histolojik örnekler alınarak cerrahi sınırların tam olarak incelenmesi sağlanır. Tümöral doku tamamen çıkartılırken komşu dokular korunmuş olur. Bu yöntemle cerrahi dışı tekniklere ve standart cerrahiye oranla daha iyi estetik sonuçlar elde edilir(156). En yüksek kür oranını sağlayan prosedürdür. Standart eksizyonun mikrografik kontrollü cerrahiyle karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada, primer BHK için 10 yıllık

kümülatif nüks olasılığı standart eksizyondan sonra %12,2, mikroskopik kontrollü cerrahiden sonra %4,4 olarak saptanmıştır. Tekrarlayan BHK'lerde ise bu oranlar sırasıyla %13,5 ve %3,9 olarak bulunmuştur(107,157). Yüksek nüks riski olan, agresif büyüme paterni gösteren, yüz bölgesi gibi kozmetik veya fonksiyonel olarak hassas bölgelerde bulunan ve nüks BHK'ler mikroskopik kontrollü cerrahi adaydır(156,158–161).

1.11.2. Destruktif Tedaviler

Küretaj, elektrokoter, kriyoterapi ve lazer ablasyon düşük riskli, yüzeysel ve nodüler BHK için tedavi seçeneklerindendir. Küretaj işlemi doku tahribatına neden olmadığı için kriyoterapi ve lazer ablasyon tedavilerinden farklı olarak histopatolojik değerlendirmeye de olanak sağlar(132).

1.11.2.1. Küretaj ve Elektrodesikasyon

Düşük riskli primer BHK tedavisinde kullanılabilirler. Beş yıllık nüks oranları %3 ile %20 arasında değişmektedir. Gövde ve ekstremiteler lezyonlarında nüks oranı yüzdeki lezyonlara göre daha düşüktür(162,163). Yüzeysel, <1 cm BHK vakalarında yapılan bir çalışmada, işlemiden 3 ay sonra, küretaj ve elektrodesikasyon ile tedavi edilen hastalarla standart cerrahi yöntemleriyle tedavi edilenler arasında postoperatif iyileşme, cerrahi komplikasyonlar, estetik görünüm ve hasta memnuniyeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır(164).

1.11.2.2. Kriyocerrahi

Kriyojenik maddeler kullanılarak selektif nekroz oluşturulur. Sıvı nitrojen ile doku ısısı -50 ila -60 derece arasına düşürülür. Açık ve kapalı sprej teknikleri kullanılabilir. Her donma çözülme döngüsünde dokuda yıkım oluşur. Yüz bölgesi yerleşimli BHK lezyonları için genellikle çift donma/çözünme döngüsü önerilir. Gövde bölgesinde yerleşimli yüzeysel BHK lezyonlarda tek döngü yeterli olabilir. Baş ve boyun bölgesi yerleşimli yüzeysel ve nodüler BHK lezyonlarında, 20 saniye donma ve 60 saniye çözünme süresiyle 2 siklus halinde uygulanan kriyoterapi, standart cerrahi eksizyona göre daha kötü kozmetik sonuçları olduğu gösterilmiştir(165). BHK lezyonlarında yapılan kriyoterapi sonrası nüks oranları birinci yılda %6 ve ilk 2 yılda %39 olarak bulunmuştur(166,167). Bu tekniğin saçlı deri, sakal, koltuk altı ve pubis gibi terminal kılların izlendiği vücut bölgelerinde ve agresif histolojik alt tipe sahip

BHK lezyonlarında kullanılması önerilmez. İşlem bölgesinde kalıcı pigment değişikliklerine neden olabilir. En büyük dezavantajı histolojik kontrol sağlanamamasıdır(168).

1.11.2.3. Lazer

BHK lezyonlarının tedavisinde nadiren karbondioksit lazer kullanılmaktadır. İşlem sırasında kanama görülmemesi, postoperatif ağrının ve skar dokusu oluşumunun minimal olması gibi avantajları vardır. Kanama diyatezi olan hastalarda uygulanması düşünülebilir. En büyük dezavantajı yüksek nüks oranları görülmesidir(168). Gövde ve ekstremitelerde yerleşimli, agresif histolojik alt tipte olmayan ve 16mm'den küçük BHK lezyonları olan 31 hasta ile yapılan bir çalışmada ,1064 nm uzun atımlı Neodimyum Katkılı İttriyum Alüminyum Garnet (Nd:YAG) lazer tedavisi ile 1. ayda lezyonların %90'ında tümörün histopatolojik olarak tamamen temizlendiği görüldü(169). Bir diğer çalışmada 78 BHK lezyonuna Nd:YAG lazer tedavisi uygulanmış, tedaviden 3 ay sonra lezyonların %31'inde rezidü doku kaldığı izlenmiştir. Rezidü doku kalan grubun kozmetik sonucunun da diğer gruba oranla daha kötü olduğu bildirilmiştir(170).

1.11.3.Topikal tedaviler

Düşük riskli BHK'lerde endikedirler. Başlıca avantajları kozmetik sonuçlarının iyi olması, tümör çevresindeki dokunun korunabilmesi ve tedavinin evde uygulanabilmesine olanak sağlamasıdır(168).

1.11.3.1.İmikimod

Toll-like reseptör 7 ve 8'e agonistik etki göstererek nükleer faktör kappa B aktivasyonunu sağlar. Bu aktivasyon sonucu proinflamatuvar sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin salınımı artar. Sonuç olarak antijen sunan hücreler ve doğal bağışıklık sistemi uyarılarak Th-1 hücre ağırlıklı antitümöral hücresel immün yanıt başlatılmış olur. Ayrıca adenoazin sinyal yollarına etki ettiği ve yüksek konsantrasyonlarda tümör hücrelerinin apoptozunu indüklediği de gösterilmiştir(168,171).

İmikimod düşük riskli yüzeysel BHK tedavisinde cerrahiye alternatif bir tedavi olarak kabul edilir(172). Nodüler BHK lezyonlarındaki etkisi için kanıtlar sınırlıdır. İmmün yetmezliği olmayan kişilerdeki yüzeysel BHK lezyonlarında 6 hafta boyunca, haftada 5 gün günde 1 kez uygulanması önerilir. Lokal eritem, ödem, erozyon, krut oluşumu, ağrı, irritasyon ve kaşıntı sık görülen yan etkilerindendir. Hastaların %5'inde sistemik grip benzeri semptomlar görülür(9,173). Düşük riskli yüzeysel ve nodüler

BHK lezyonları üzerinde, imikimod %5 krem tedavisinin cerrahi eksizyonla karşılaştırıldığı çalışmada; yüzeysel lezyonlara 6 hafta, nodüler lezyonlara ise 12 hafta boyunca günde 1 kez imikimod %5 krem uygulanmıştır. Tedavi başlangıcından sonraki 3. yılda başarı oranları imikimod %5 krem için %84 iken cerrahi eksizyonda %98 olarak bulunmuştur(174). 5 yıllık takiplerde ise bu oranlar sırasıyla %82,5 ve %97,7 olarak bulunmuştur(175).

1.11.3.2. 5-Fluorourasil

Pirimidin analogu antineoplastik bir ajandır. Aktinik keratoz ve in situ SHK tedavisinde BHK'ye oranla sık kullanılmaktadır(168). %5'lik 5-Fluorourasil formülasyonu yüzeysel BHK tedavisinde onaylıdır. 3-6 hafta boyunca günde 2 kez uygulanması önerilir(9). 54 hasta ve 113 yüzeysel BHK lezyonu üzerinde yapılan bir çalışmada lezyonların %93'ünde tam olarak temizlenme görülmüştür(176).

1.11.4. Fotodinamik Tedavi

2 basamaklı bir tedavi seçeneğidir. Yüzeysel BHK lezyonlarında önerilmektedir. İlk olarak ışığa duyarlı hale getiren bir ajan (metil aminolevulinat veya aminolevulinik asit) lezyon üzerine topikal olarak uygulanır ardından lezyon bir ışın kaynağıyla ışınlanır. Çevre doku üzerinde büyük bir etki oluşturmada, tümör dokusu üzerinde oksidatif ve vasküler hasar oluşturarak tümör hücrelerinin apoptoz ve nekrozunu indüklenmiş olur. Kozmetik sonucu iyi ve fonksiyon kaybı riski az olduğu için perioküler BHK lezyonlarında önerilebilir. 5 yıl içinde %30,7'ye varan yüksek nüks oranları bildirilmiştir(87,177,178).

1.11.5. Radyoterapi

Cerrahi tedavi adayı olmayan (lokal ileri hastalık, komorbidite, cerrahiye reddedenler) ve küratif tedavinin mümkün olmadığı veya kozmetik problemlere yol açabileceği durumlarda birincil tedavi seçeneği olarak düşünülebilir(179,180). Eksternal radyoterapi ve brakiterapi gibi tipleri vardır. Yüze lokalize lezyonlara (göz kapağı, burun, dudak) ya da kulak, alın ve saçlı derideki büyük lezyonlara uygulanabilir(181,182). Cerrahi sonrası mikroskopik veya da makroskopik rezidü tümör dokusu kalması durumunda da tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Radyoterapi genel olarak güvenli kabul edilir. Akut olarak radyasyon dermatitisi ve kronik süreçte depigmentasyon ve telanjiektazilere neden olabilir. Genç hastalarda

radyoterapi tedavisi önerilmez(9). Kriyocerrahiye oranla daha az nüks oranları olduğu gösterilmiştir(183).

1.11.6. Elektrokemoterapi

Cerrahi ve radyoterapinin mümkün olmadığı durumlarda tedavi seçeneği olarak önerilebilir(172). Kısa süreli, yüksek voltajlı elektrik uyarılarının, kemoterapötik ajanların (bleomisin, sisplatin) hücre içi geçirgenliğini artırmasıyla elektrokemoterapinin antitümör etkisi ortaya çıkar(9). Normal dokuya minimal hasar vermesi ve yan etkilerinin az olması temel avantajlarıdır. BHK için %96 genel yanıt ve %85 tam yanıt oranları bildirilmiştir(184).

1.11.7. Hedgehog İnhibitörleri

Vismodegib ve sonidegib Smoothened isimli onkogenik proteinin spesifik inhibitörleridir. Cerrahi ve radyoterapi adayı olmayan lokal ileri BHK hastalarında onaylanmışlardır. Metastatik BHK lezyonlarında vismodegib onaylıyken, sonidegib sadece Avustralya ve İsviçre’de onaylıdır. Önerilen oral doz vismodegib 150mg/gün, sonidegib için 200mg/gündür(9). Tedavi sırasında kas spazmları, saç dökülmesi, tat alma bozuklukları, yorgunluk ve kilo kaybı gibi yan etkiler ortaya çıkabilir(185). Yapılan bir faz 2 çalışmasında, 104 BHK hastasına ortalama 7,6 ay boyunca vismodegib 150mg/gün tedavi uygulanmış, Tedavi yanıt oranları lokal ileri BHK’de %42,9, metastatik BHK’de ise %30,3 olarak bulunmuştur(186).

1.11.8. İmmünoterapi

Cemiplimab ileri evre BHK hastalarında onaylanmış tek programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) inhibitörüdür. PD-1 T hücre aktivitesini modüle ederek immün cevabı azaltmada rol oynar. Antijen spesifik T hücrelerinin apoptozunu aktive ederken regülatör T hücrelerinin apoptozunu inhibe eder. Cemiplimab tedavisinin lokal ileri ve metastatik BHK lezyonlarında klinik olarak anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir(187).

1.11.9. Kemoterapi

Hedgehog ve PD-1 inhibitörlerine yanıt vermeyen lokal ileri ve metastatik BHK vakalarında tek başına ya da radyoterapiyle kombinasyon halinde sistemik kemoterapi tedavisi düşünülebilir(9). Çalışmalarda genellikle platin bazlı

kemoterapötikler denenmiştir. Yanıt oranı genellikle %20–30'dan düşük olmakla birlikte zaman zaman %60'a varan yanıt oranları gösterilmiştir(188).

1.12. Takip

BHK hastaları lokal nüks riski, yeni BHK lezyonu gelişimi ve diğer cilt malignitelerinin artmış gelişme riski nedeniyle takip edilmelidir(132,189). Kılavuzlar arasında farklılıklar olmakla birlikte risk kategorilerine göre 3-12 ayda bir takip önerilmektedir(9).

1.13. Hastalıktan Korunma

UV radyasyonun BHK gelişimindeki kanıtlanmış rolü nedeniyle, güneşten ve yapay kaynaklardan gelen UV'ye aşırı maruziyetten kaçınılmalıdır. BHK gelişimi ile güneş yanığı sayısı arasındaki ilişki kanıtlanmıştır(190). Solaryum ve şezlong kullanımından kaçınılmalıdır. Uygun giysiler ve güneş kremi kullanımlarıyla UV maruziyeti azaltılabilir. UV'den korunma önlemleri özellikle çocuk ve ergenlere, fotosensitivitesi olan kişilere, kişisel veya ailede cilt kanseri öyküsü olanlara, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere ve açık havada uzun süre vakit geçiren kişilere dikkatle anlatılmalıdır(9,191,192).

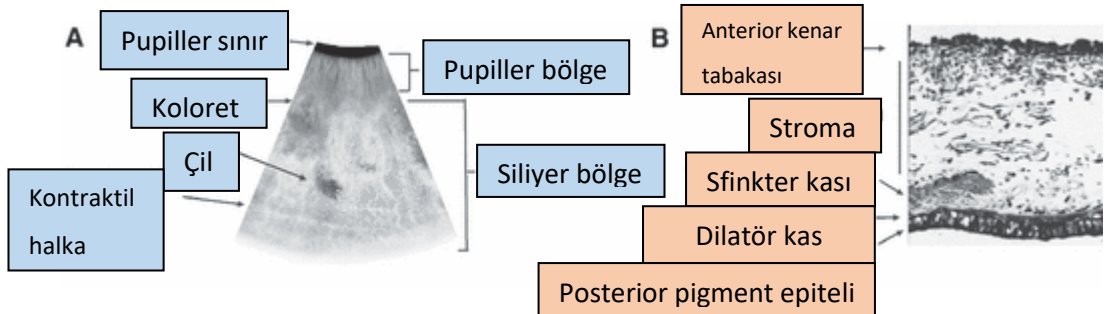
Bazı çalışmalar Akdeniz diyetinin ve yüksek kafein alımının BHK riskini azalttığını öne sürmektedir ancak kesin bir kanıt bulunmamaktadır(193).

2. İRİS

2.1. İrisin Yapısı

İris, insan vücudunun görsel açıdan en etkileyici ve renkli organlarından biridir. Lens ve kornea arasında yer alan ince, kasılabilen, eliptik şekilli, renkli bir diskittir. Merkezinde pupil açıklığı bulunur. İçerisinden geçerek retinaya düşen ışık miktarını düzenler. Horizontal uzunluğu 12mm, çevresi ise yaklaşık 37mm'dir. İris kökü siliyer cisme ve kornea-sklera birleşkesine bağlanır. Bu bağlantı bölgesine iridokorneal açığı adı verilir. İris'in ön bölümü siliyer ve pupiller bölge olarak ikiye ayrılır. Siliyer bölge 3-4 mm, pupiller bölge ise yaklaşık 1-2 mm genişliğindedir. Koloret, siliyer ve pupiller bölgeyi ayıran, ince arteriyel pleksus içeren kalınlaşmış bölgedir(194,195). İrisin yapısı şekil 2.1'de gösterilmiştir.

İris 5 hücre tabakasından oluşmaktadır. Bunlar; anterior kenar tabakası, stroma, sfinkter kas lifleri, dilatör kas lifleri ve posterior pigment epitelidir. Göz renginin oluşunda ön kenar tabakası ve stroma önemli rol oynar. Posterior tabaka nöroektodermden köken alır ve iris pigment epiteli (İPE) olarak adlandırılır. Stromal melanositler ise dermisteki melanositler gibi nöral krest kaynaklıdır. İPE'nin göz renginin oluşmasına katkısı çok azdır. Pupilden giren ve geri yansıtılamayan ışığı absorbe eder. Albinizm hastaları haricinde pigmente görünümündedir. İrisin ön tabakasında ise melanositler ve modifiye stromal hücreler bulunmaktadır(195). İrisin katmanları şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: (A) İrisin ön bölümü pupiller ve siliyer bölgeyi ayıran koloret ile gösterilmiştir. (B) İris katmanlarının transvers görünümü(195).

İrisin yapısında bağ doku ve kas dokusu bulunur. Parlak ışıktaki iris kasılarak pupili daraltır, karanlıkta ise iris gevşeyerek pupili genişletir(195).

Toplumdaki bireylerin yaklaşık %60'ında iris çilleri bulunur. Yetişkinlerde sık görülmesine rağmen oluşum mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. İrisin en sık görülen melanositik lezyonlarıdır. Dermatolojide tanımlanan, melanin granüllerinin aşırı üretilmesiyle oluşan çillerden farklıdır. Ciltteki çillerde melanosit sayısı artmamıştır. İris çillerinde ise yüzeysel, atipik melanosit kümeleri görülür(196,197). İris çillerinde malignite potansiyeli yoktur. Güneş ışığındaki UVB spektrumu melanogenesisin iyi bilinen risk faktörlerindendir. Gözler güneş ışığına sık maruz kaldığı için iris de bu durumdan etkilenir. Yapılan çalışmalarda ileri yaş, kronik güneş maruziyeti, aktinik lentigolar ve vücutta artmış nevüs sayısının iris çilleri gelişiminde risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca koyu renk irislerdeki çil sayısı açık renklilere oranla daha az bulunmuştur. Bu durum açık renkli irislerin daha fotosensitif olması ile açıklanmıştır(196).

2.2. İris Rengi ve Melanin

Melanin, tirozin aminoasidinden sentezlenen bir pigmenttir. Melanositler içerisinde bulunan melanozom adı verilen intrasitoplazmik organellerde sentezlenir. Melanositler nöral krestten köken alır. Gözde iris ve siliyer cismin koroid ve stroması, deride epidermin bazal tabakası, saç matriksi, kulaklar, beyin meninksleri ve kalp gibi birçok farklı dokuda bulunur. Melanin pigmentinin cilt, saç ve göz renginin belirlemesi dışında; UV absorpsiyonu sayesinde fotoprotektif, serbest oksijen radikallerine karşı korunma, iyon rezervi ve anti-inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır(198).

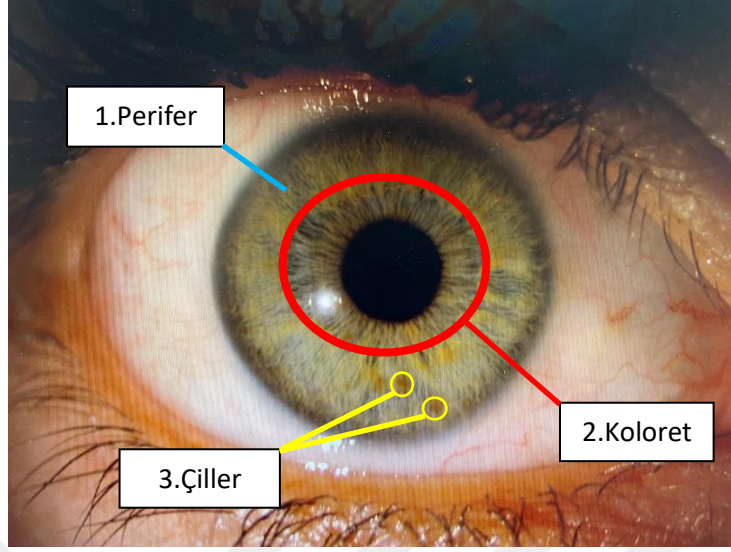
Melanozomlarda 3 çeşit melanin pigmenti üretilir. Bunlar feomelanin ve 2 çeşit ömelanindir. Feomelaninler kırmızı-sarı renktedir ve kızıl saç rengi ve çillerden sorumludur. Ömelaninler, melaninin en çok bulunan formudur. Koyu kahverengi-siyah renktedirler. Feomelaninler fototoksik prooksidan etki gösterirken ömelaninler antioksidan etkiler gösterir(198).

İnsanlardaki melanin pigmentinin en yüksek absorpsiyon değeri 335 nm'de görülür. 700 nm'den uzun dalga boylarında absorpsiyon neredeyse tamamen kaybolur. 700-900 nm arasındaki değerlerde iris yansıması oldukça sabittir(194).

Göz renginden sorumlu yaklaşık 16 farklı gen tanımlanmıştır. Esas olarak 15. kromozomda bulunan hect domain and RCC1-like domain-containing protein 2(HERC2) ve okülokutanöz albinizm 2(OCA2) sorumlu tutulur(199). İris renkleri mavinin açık tonlarından siyaha kadar çeşitlilik içeren renklerde görülür. Renkler arasındaki farklılığın nedeni melanin ve melanozom miktarındaki farklılıklardır. Melanosit miktarları ise benzerdir. Koyu renk irislerde ömelaninlerin feomelaninlere oranı açık renklere göre daha fazladır. İris renkleri mavi, yeşil, sarı, ela, açık kahverengi ve koyu kahverengi olarak sınıflandırılabilir. Açık renkli irisler(mavi, yeşil, ela), koyu renklilere göre daha az melanin ve melanozom içerir(195,200).

2.3. İris Renk Ölçekleri

İlk belgelendirilmiş iris rengi sınıflama ölçeği Patrequin tarafından 1843 yılında yapılmıştır. Daha sonra başta antropoloji, epidemiyoloji ve genetik olmak üzere iris renkleriyle ilgili birçok çalışma yapıldığı için zamanla yeni ölçekler geliştirilmiştir. Teknolojik gelişmeler sonucunda spektrofotometri gibi cihazlarla iris renginin objektif olarak sınıflandırılması gerçekleştirilebilmiştir fakat bu yöntem çok pahalıdır ve çalışmalarda kullanımı kısıtlıdır. Genel kabul görmüş bir iris rengi sınıflandırma skalası bulunmamaktadır. Klinik yaklaşım olarak iris renkleri 2-3 ana gruba ayrılarak(açık renk, koyu renk) sınıflandırılabilir. Bu teknik pratikte kolay olmasına rağmen tutarlılık ve tekrarlanabilirlik açısından başarılı değildir. Dijital yaklaşımda ise daha objektif ve doğrusal bir sınıflandırma mümkün olabilmektedir. Aynı rengin farklı tonları arasında da ayırım yapmak mümkündür(201). Son yıllarda iris ön yüzeyindeki yapısal özelliklerin(çiller, kolaret, perifer, kriptler) de göz rengi algısı üzerinde etki olduğu kanıtlanmış ve bu kriterleri de dikkate alan sınıflandırma ölçekleri geliştirilmiştir(202,203). Yapılan çalışmalar iris renk sınıflandırma ölçeğinin cilt kanseri risk değerlendirmesi için başarılı bir fenotipik belirteç olabileceğini göstermiştir(204). Şekil 2.2.'de irisin periferi, çilleri ve koloreti gösterilmiştir.



Şekil 2.2. 1.Perifer, 2.Koloret, 3.Çiller(204).

3. GÖZ HASTALIKLARI

Çalışmamızda taraması yapılan sarı nokta hastalığı, pterjium ve katarakt hastalıklarından bu bölümde kısaca bahsedilecektir.

3.1. Sarı Nokta Hastalığı

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olarak da isimlendirilen kronik, progresif bir hastalıktır. Prevelansı Avrupa'da %12,33, Asya'da %7,38, Afrika'da ise %7,53 olarak bulunmuştur(205). Hastalık retina pigment epitelinde atrofi ve neovaskülarizasyona neden olur. Yaşlılarda tedavi edilemeyen körlüğün, dünya genelinde önde gelen nedenidir. Klinik olarak erken ve geç evre olarak ikiye ayrılır. Erken evrede retinanın maküla bölgesi etkilenir. İleri evre; atrofik form/eksüdatif olmayan ve eksüdatif/neovasküler form olarak sınıflandırılır. Ciddi görme kaybı genellikle eksüdatif form ile ilişkilidir.

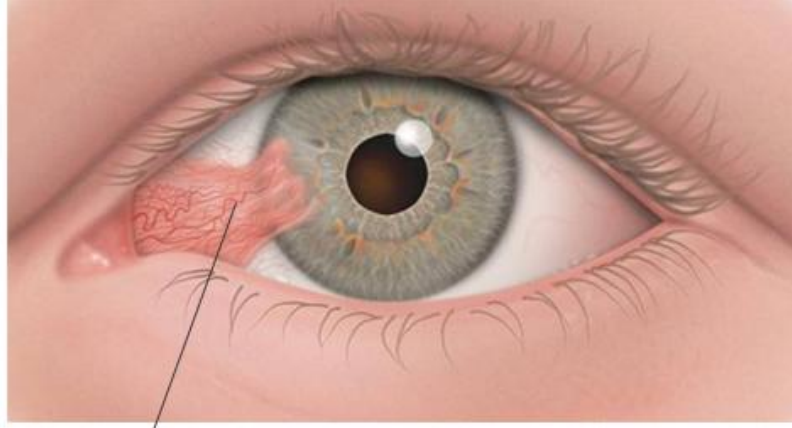
Etyolojisinde genetik faktörler, yaşlanma, lipid metabolizması, sigara ve alkol içimi, beyaz ırk, oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik retinopati ve yaşlanma rol oynamaktadır. Mavi iris rengine sahip olanlarda maküla dejenerasyonu gelişme riski daha yüksek bulunmuştur(206–208). Kronik güneş maruziyetinin de hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir(209).

Tanısında fundus görüntüleme, OKT ve optik koherens tomografi anjiyografisi kullanılabilir. Tedavi seçenekleri arasında lazer, radyoterapi, anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) monoklonal antikorları ve retina pigment epiteli transplantasyonu sayılabilir(206).

3.2. Pterjium

Pterjium, limbal ve konjonktival dokunun bitişindeki kornea üzerine kanat şeklinde ilerlemesiyle karakterize oküler yüzey hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda prevalansı %1-%30 arasında bulunmuştur(210,211). Bildirilen risk faktörleri arasında genetik faktörler, ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, kırsal bölgede ikamet etmek, dış ortamda çalışmak, koyu ten rengi, sigara, toz ve rüzgar gibi çevresel tahriş edici ajanlar, viral ajanlar, immünolojik ve inflamatuvar faktörler yer alır. (212–215). Güneş ışığı maruziyeti bilinen en önemli risk faktörüdür. Ekvatorun 40° kuzey ve güneyi arasında kalan bölge “pterjium bölgesi” olarak adlandırılır(216). Astigmatizma ve oküler yüzey skuamoz neoplazisi gibi komplikasyonları vardır(217,218). Temel tedavisi cerrahidir. İntraoperatif ve postoperatif mitomisin C

adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Konjonktival-limbal otogreftleme ve amniyotik membran transplantasyonu denenen diğer tedavi yöntemlerindendir(219). Pterjiumun temsili resmi şekil 2.3.'de gösterilmiştir.



Kornea üzerine doğru
konjontivanın aşırı
büyümesi

Şekil 2.3. Pterjium

3.3. Katarakt

Katarakt, lensin opaklaşması sonucu bulanık görme, parlama problemleri ve ileri vakalarda görme kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Dünya genelinde körlüğün önemli nedenlerinden birisidir(220). Katarakt gelişimi ağrısız ve ilerleyici bir süreçtir. Hastalar genellikle gece araç sürerken ışık parlamalarından rahatsızlık duyma ve yol işaretlerini okumada güçlük şikayetiyle başvururlar. Hastaların çoğu 60 yaş üzerindedir. Yapılan bir çalışmada 40 yaş üzerindeki kişilerde katarakt prevalansı %17.2 olarak bulunmuştur(221).

Yaşa bağlı olan ve yaşa bağlı olmayan katarakt olarak iki farklı patogeneze tanımlanmıştır. Yaşa bağlı katarakt, yaşlanmanın hücre yapısı üzerindeki dejeneratif etkileriyle açıklanır ve hastaların büyük kısmı bu gruptadır. Yaşa bağlı olmayan katarakt ise genellikle travma, üveit, radyasyon, miyotonik distrofi, topikal kortikosteroidler, topikal antikolinesterazlar ve bazı fenotiazinlerin kullanımı sonucu oluşabilir.

Katarakt risk faktörleri arasında genetik faktörler, beyaz ırk, ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, güneş ışığı maruziyeti, yetersiz beslenme, fiziksel hareketsizlik, metabolik sendrom, diabetes mellitus, hipertansiyon, topikal ve sistemik steroid kullanımı ve Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS) yer alır. Hipokalsemi, Wilson hastalığı, retinitis pigmentosa, yüksek dereceli miyopi ve statin grubu ilaç kullanımı bildirilen diğer nadir risk faktörleri olarak sayılabilir. Sebze tüketiminin artırılmasının, E vitamini, karotenoidler ve antioksidan takviyelerinin kataraktan koruyucu olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur. (222–227).

Tanı klinik göz muayenesi ile konulur. Görme keskinliği ve görme alanı ölçümü, kırmızı fundal refleks muayanesi, yarıık lamba biyomikroskopisi, OKT, floresan anjiyografi ve B-scan ultrasonografi tanıya yardımcı olabilecek yöntemlerdendir(228,229). Muayenede açıkça görülebilen nükleer, kortikal ve posterior subkapsüler olarak 3 tipi vardır. Hastaların çoğunda bu tipler beraber bulunur(230).

Tedavide tek seçenek cerrahidir. Gelişmiş ülkelerde altın standart cerrahi yöntem fakoemülsifikasyondur. Manuel küçük insizyonlu katarakt cerrahisi ve femtosaniye lazer destekli katarakt cerrahisi kullanılabilecek diğer yöntemlerdendir(229).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 07.11.2023 tarih ve 2023/512 karar sayısı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı almıştır.

Çalışmamızda; Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde 2023-2024 tarihleri arasında muayene edilip, klinik ve dermoskopik olarak BHK düşünülerek sonrasında histopatolojik incelemesi BHK ile uyumlu gelen hastaların biyomikroskopik göz muayenesi yapılmıştır. Biyomikroskopik göz muayenesinde irisin perifer ve koloret rengi, iris çilleri, sarı nokta hastalığı, pterjium ve katarakt varlığı açısından değerlendirme yapılmıştır. Yaş, cinsiyet, meslek, sigara içme durumu, ailesel BHK öyküsü, lezyonun yeri ve boyutu, Fitzpatrick deri tipi, güneşten korunma durumu ve saç rengi kaydedilmiştir. Koloret rengi mavi, açık kahve ve koyu kahve olarak 3 seçeneğe ayrılmıştır. Perifer rengi ise mavi/gri, yeşil, ela, açık kahve ve koyu kahve olarak 4 seçeneğe ayrılmıştır.

4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Klinik, dermoskopik ve histopatolojik inceleme sonucunda BHK tanısı alan, tarafımızca takipli 18 yaş üzeri 90 hastanın hastanemiz göz polikliniğinde biyomikroskopik göz muayenesi yapılmıştır. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubuna BHK dışındaki diğer tıbbi hastalıkları nedeniyle tedavi görmekte olan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul eden, kişisel ve ailesel BHK öyküsü bulunmayan 18 yaş üzeri toplam 90 kişi dahil edilmiştir.

4.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, BHK'li hastalar (hasta grubu) ile kontrol grubu bireylerin göz bulguları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla %5 anlam seviyesi ve 0.3 (Cohen $w=0.3$) etki büyüklüğünde yapılacak iki-yönlü iki-oran Z testini en düşük %80 istatistiksel güç ile gerçekleştirebilmek için her bir çalışma kolunda en az 88 katılımcı olarak hesaplandı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri R version 4.2.1. (www.r-project.org) istatistiksel programlama dili yardımıyla gerçekleştirildi. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler ise sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu. Çalışma grupları arasında demografik ve klinik parametreler açısından istatistiksel olarak

anlamalı bir farklılık olup olmadığı Pearson ki-kare, Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare, iki oran Z-testi ve student *t*-testinden yararlanıldı. Ayrıca güneşten korunma durumu, saç rengi, iris çil varlığı ve katarakt varlığı yaş değişkeni kontrol altına alınarak Lojistik regresyon analizi yardımıyla incelendi; sonuçlar Odds Oranı (OR: odds ratio) ve %95 güven aralıkları ile sunuldu.



5. BULGULAR

Vaka-kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışmaya 90 BHK'li (hasta grubu) ve 90 da cilt kanseri olmayan (kontrol grubu) toplam 180 birey dahil edildi. Tablo 1'de hasta ve kontrol grubu özellikleri verildi.

Hasta ve kontrol grubu cinsiyet yönünden benzerdi (her bir grup için sırasıyla E/K: %55.6/%44.4'e karşı %62.2/%37.8, $p=.363$). Öte yandan, hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması kontrol grubundakilere kıyasla daha yüksekti (67.17 ± 10.56 'a karşı 57.48 ± 11.81 , $p<.001$).

Hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla Fitzpatrick deri tipi II ve III oluşumları %27.78'e %32.22 ve %72.22'e %67.78 oranında görüldü, ve bu oranlar gruplar arasında benzerdi ($p=.515$).

Güneşten korunmama oranı, hasta grubunda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde fazlaydı(%93.33'e karşı %72.22, $p<.001$). Güneşten korunmayan kişilerde, güneşten örtücü bir ekipmanla korunan bireylere kıyasla BHK görülme riski yaklaşık 20 (OR:19.49 [%95 GA, 3.74 – 101.53], $p<.001$) kat daha fazla bulundu. Güneş kremi kullanan kişilerde ise güneşten örtücü bir ekipmanla korunan bireylere oranla BHK görülme riski ortalama 8 (OR:8.14 [%95 GA, 1.04 – 63.44], $p=.045$) kat daha fazlaydı.

Hasta grubundakilerde açık saç rengi daha sık görülmekteydi ve açık saç rengine sahip bir bireyin koyu saç rengine sahip bir bireye kıyasla BHK olma riski 4.61 kat daha yüksekti (OR:4.61 [%95 GA, 1.24 – 17.11], $p<.001$).

Hastaların %13,3'ünde BHK yönünden aile öyküsü mevcuttu.

Tablo 5.1: Hasta ve kontrol grubu özellikleri

	Hasta n=90, (%)	Kontrol n=90, (%)	p değeri	Düzeltilmiş OR [%95 GA]	p-değeri*
Yaş(yıl)	67.17 ±10.56	57.48 ± 11.81	<.001 ¹		
Cinsiyet			.363 ²		
Erkek	56 (62.2)	50 (55.6)			
Kadın	34 (37.8)	40 (44.4)			
Cilt Tipi			.515 ²		
2	29 (32.22)	25 (27.78)			
3	61 (67.78)	65 (72.22)			
Güneşten Korunma					
Yok	84 (93.33)	65 (72.22)	<.001 ³	19.49 [3.74 – 101.53]	<.001
Var/Şapka, örtü vs	2 (2.22)	13 (14.44)	.003 ³	Referans	
Var/Güneş kremi	4 (4.44)	12 (13.33)	.037 ³	8.14 [1.04 – 63.44]	.045
Saç Rengi					
Açık	16 (17.78)	3 (3.33)	.002 ³	4.61 [1.24 – 17.11]	.023
Koyu	74 (82.21)	87 (96.67)	.002 ³	Referans	
Sigara Kullanımı	40 (44.4)	43 (47.8)	.654 ²		
Aile öyküsü	12 (13.3)	-			

¹ student t-testi; ² Pearson ki-kare testi; ³ İki oran Z-testi; Veriler ortalama ± standart sapma veya sıklık (n) ve yüzdelik olarak sunuldu. OR: odds ratio; GA: güven aralığı.

* Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizi için anlamlılık değeri

BHK grubunda meslek dağılımına bakıldığında sırasıyla %38,9 (35/90) çiftçi, %34,4 (31/90) ev hanımı ve %11,1 (10/90) ile memurlar en sık meslek gruplarıdır. Kontrol grubunda ise sırasıyla ev hanımı %40 (36/90), memur %24,4 (22/90) ve işçiler %14,4 (13/90) ile en sık meslek gruplarıdır. BHK grubunda çiftçi oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p<0.001). Ev hanımı, işçi, esnaf ve şoför oranı gruplar arasında benzerdir (p>0.05). Kontrol grubunda ise memur oranı daha fazla bulunmuştur (0.019). Tablo 2’de çalışma gruplarının mesleklere göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 5.2: BHK hastalarının ve kontrol grubunun mesleklere göre dağılımı

Meslekler	Hasta grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	p değeri
İşçi	7(7,8)	13(14,4)	0.159
Çiftçi	35(38,9)	6(6,7)	<0.001
Memur	10(11,1)	22(24,4)	0.019
Ev hanımı	31(34,4)	36(40)	0.438
Esnaf	5(5,6)	8(8,9)	0.394
Şoför	2(2,2)	5(5,6)	0.240

p değerleri iki oran Z testi ile elde edildi.

BHK hastalarının lezyon yerlerinin dağılımına bakıldığında en sık lezyon yeri %28,89 (26/90) ile nazal bölgedir. Nazal bölge yerleşimli lezyonların %57,6'sı (15/26) nazal dorsum, %42,3'ü (11/26) ise nazal alar kanat yerleşimlidir. Bunu %17,78 (16/90) ile periorbital bölge, %16,67 (15/90) ile alın bölgesi, %12,22(11/90) ile malar bölge izlemektedir. Tablo 3'de BHK hastalarının lezyon yeri dağılımları verilmiştir.

Tablo 5.3.: BHK hastalarının lezyon yeri dağılımı (n=90)

Lezyon Yeri	n(%)
Nazal dorsum	15 (16,67)
Nazal alar kanat	11 (12,22)
Periorbital	16 (17,78)
Alın	15 (16,67)
Malar	11 (12,22)
Auriküler	5 (5,56)
Boyun	1 (1,11)
Gövde	3 (3,33)
Mandibular	3 (3,33)
Preauriküler	3 (3,33)
Postauriküler	3 (3,33)
Nazal dorsum + Alın	1 (1,11)
Nazal alar kanat + Malar	2 (2,22)
Alın + Auriküler	1 (1,11)

BHK lezyon boyutlarına bakıldığında en sık %40 (36/90) ile 0,5-1 cm olarak bulunmuştur. Bunu %34,44(31/90) ile <0.5 cm, %12,22(11/90) ile 1-1.5 cm, %7,78 (7/90) ile >2 cm ve %5,56 (5/90) ile 1.5-2 cm izlemektedir. Birden fazla BHK lezyonu olan hastalarda ortalama lezyon boyutu hesaplamaya dahil edilmiştir. Tablo 4’de BHK lezyon boyutları verilmiştir.

Tablo 5.4.: BHK lezyon boyutları

Lezyon Boyutu	Hasta Sayısı n, (%)
<0.5 cm	31(34,44%)
0.5-1 cm	36(40%)
1-1.5 cm	11(12,22%)
1.5-2 cm	5(5,56%)
>2 cm	7(7,78%)

Kontrol grubundaki bireylerde iris çili varlığı hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (%45,6'ya karşı %24,4, $p=0.003$). Yaşa göre düzeltilmiş sonuçlarda, iris çil varlığı BHK hastalığına karşı koruyucu bir rol üstlenmişti. Çalışma gruplarımızda; iris çillerine sahip bir bireyde BHK görülme riski, çile sahip olmayan bir bireye göre %73 daha düşük olarak bulundu. (OR=0.27, %95 GA, 0,13-0,56, $p<0.001$).

Hasta ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı, koloret dağılımı, sarı nokta ve pterjium varlığı sıklığı benzerdi.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında hasta grubunda mavi/gri (%14.44'e karşı %5.56, $p=.047$) ve ela perifer (%21.11'e karşı %1.11, $p<.001$) sıklığı anlamlı şekilde daha fazlayken, açık kahve perifer (%33.33'e karşı %52.22, $p=.011$) sıklığı daha düşüktü.

Hasta grubundaki hastalarda katarakt daha fazla görülmekteydi ancak yaşın etkisi kontrol altına alındığında katarakt varlığı ile cilt kanseri gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (OR:0.92 [%95 GA, 0.45 – 1.92], $p=.834$). Tablo 5'de BHK hastalarının iris ve göz bulguları verilmiştir.

Tablo 5.5.: BHK hastalarının iris ve göz bulguları

	Hasta n=90, (%)	Kontrol n=90, (%)	p değeri	Düzeltilmiş OR [%95 GA]	p-değeri*
İris çili varlığı	22 (24.4)	41 (45.6)	.003 ²	0.27 [0.13 – 0.56]	<.001
Koloret					
Mavi	9(10)	5 (5.56)	.268 ³		
Açık kahve	65(72.22)	61 (67.78)	.517 ³		
Koyu kahve	16(17.78)	24 (26.67)	.153 ³		
Perifer					
Mavi/gri	13(14.44)	5(5.56)	.047 ³		
Yeşil	3(3.33)	9(10)	.074 ³		
Ela	19(21.11)	1(1.11)	<.001 ³		
Açık kahve	30(30.33)	47(52.22)	.011 ³		
Koyu kahve	25(27.78)	28(31.11)	.625 ³		
Sarı nokta	20(22.2)	13(14.4)	.248 ⁴		
Pterjium	11(12.2)	17(18.9)	.304 ⁴		
Katarakt	48(53.3)	31(34.4)	.011 ²	0.92 [0.45 – 1.92]	.834

² Pearson ki-kare testi; ³ İki oran Z-testi; Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sıklık (n) ve yüzdelik olarak sunuldu. OR: odds ratio; GA: güven aralığı. * Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizi için anlamlılık değeri

Perifer rengi, koloret rengi ve çil varlığı durumuna göre iris paternleri oluşturulduğunda çalışma gruplarında görülen tüm paternler tablo 7’de verilmiştir. Patern 7(Ela/ Açık kahve/ Yok, $p=.002^3$) ve 8(Ela/ Açık kahve/ Var, $p=.024^3$) BHK grubunda daha sık görülürken, Patern 6(Yeşil/ Açık kahve/ Var, $p=.017^3$) ve 12(Açık kahve/ Açık kahve/ Var, $p=.003^3$) kontrol grubunda daha sık görüldü. Diğer iris paternleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5.6.: Sırasıyla; perifer rengi, koloret rengi ve çil varlığı durumuna göre paternler

Patern No	Perifer/ Koloret / Çil	Hasta n,(%)	Kontrol (%)	p değeri
1	Mavi-gri/ Mavi/ Yok	5 (5.56)	1 (1.11)	.097 ³
2	Mavi-gri/ Mavi /Var	4 (4.44)	2 (2.22)	.408 ³
3	Mavi-gri/ Açık kahve/ Yok	1 (1.11)	1 (1.11)	>.999 ³
4	Mavi-gri/ Açık kahve/ Var	3 (3.33)	1 (1.11)	.314 ³
5	Yeşil/ Açık kahve/ Yok	2 (2.22)	1 (1.11)	.562 ³
6	Yeşil/ Açık kahve/ Var	1 (1.11)	8 (8.89)	.017³
7	Ela/ Açık kahve/ Yok	12 (13.33)	1 (1.11)	.002³
8	Ela/ Açık kahve/ Var	5 (5.56)	0 (0)	.024³
9	Ela/ Koyu kahve/ Yok	1 (1.11)	0 (0)	.318 ³
10	Açık kahve/ Mavi/ Var	0 (0)	2 (2.22)	.156 ³
11	Açık kahve/ Açık kahve/ Yok	24 (26.67)	21 (23.33)	.606 ³
12	Açık kahve/ Açık kahve/ Var	4 (4.44)	17 (18.89)	.003³
13	Açık kahve/ Koyu kahve/ Yok	2 (2.22)	6 (6.67)	.149 ³
14	Açık kahve/ Koyu kahve/ Var	0 (0)	1 (1.11)	.318 ³
15	Koyu kahve/ Açık kahve/ Yok	10 (11.11)	5 (5.56)	.179 ³
16	Koyu kahve/ Açık kahve/ Var	3 (3.33)	6 (6.67)	.305 ³
17	Koyu kahve/ Koyu kahve/ Yok	11 (12.22)	12 (13.33)	.824 ³
18	Koyu kahve/ Koyu kahve/ Var	2 (2.22)	5 (5.56)	.248 ³

³ İki oran Z-testi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sıklık (*n*) ve yüzdelik olarak sunuldu.

6. TARTIŞMA

BHK insidansı son yıllarda artış göstermektedir(17). Erken tanı konulması durumunda BHK'nin etkili tedavi olasılığı yüksektir. Deri kanserlerinin insidans ve mortalitesinin azaltılması amacıyla hastalık gelişimini önleyici etkin yöntemlere ihtiyaç vardır(231). Çalışmamızda; yalnızca biyomikroskopik göz muayenesi yapılarak tespit edilebilen göz bulgularının, BHK gelişimi açısından riskli hastaların erken tespit ve takibinde değerli olduğu vurgulanmaktadır. Bulguların ek bir maliyet gerektirmeden yalnızca göz muayenesi ile kolaylıkla tespit edilebilir olması, çalışmamızın önemli bir avantajıdır.

Scrivener ve arkadaşlarının 10245 BHK hastası ile yaptıkları bir çalışmada ortalama yaş 65 olarak bildirilmiştir(12). Türkiye'de 181 BHK hastası ile yapılan bir çalışmada erkeklerin yaş ortalaması 64,11, kadınların yaş ortalaması ise 59,33 olarak bildirilmiştir(232). Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 67,17, kontrol grubunun ise 57,48'dir. BHK tanısı alan erkeklerin yaş ortalaması 66,48, kadınların ise 68,29 olarak tespit edilmiştir.

Hakverdi ve arkadaşlarının 181 BHK hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların 101'i erkek, 80'i ise kadın olarak bildirilmiştir(232). Raasch ve arkadaşlarının 5044 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise hastaların %58,6'nın erkek %41,4'ünün kadın olduğu bildirilmiştir(75). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 90 BHK hastasının 56'sı(%62,2) erkek, 34'ü(%37,8) ise kadın olarak tespit edilmiştir.

Kronik UV maruziyeti nedeniyle BHK açık alanda çalışan işçilerde daha sık görülmektedir. Çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında açık havada çalışanlarda, kapalı ortamda çalışanlara göre aktinik keratoz ve BHK gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir(233). Zink ve arkadaşlarının açık alanda çalışan 348 NMDK hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, NMDK hastalarında dağ rehberliğinden sonra en sık rastlanılan mesleğin çiftçilik olduğu rapor edilmiştir(234). Bizim çalışmamızda da çiftçilerde BHK anlamlı olarak daha fazla görülmekteydi. Kapalı ortam çalışanları olan memurlar ise hasta grubuna göre kontrol grubunda daha sık tespit edildi.

Literatürde sigara içimi ile BHK arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Karagas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içimi ve BHK gelişimi arasında net bir

ilişki gösterilememiştir(235). Yapılan başka bir çalışmada ise sigara içiminin SHK gelişim riskini arttırdığı, BHK ve malign melanom gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(236). Bizim çalışmamızda 90 BHK hastasının 40'ı(%44,4) sigara içicisiyken, kontrol grubunda 43(%47,8) kişi sigara içicisiydi ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Kişinin kendisinde ve ailesinde BHK öyküsü olması BHK gelişimi açısından bilinen risk faktörlerinden birisidir(132). Yapılan bir çalışmada ailesinde cilt kanseri olan kişilerde erken yaşta(<40 yaş) BHK gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(237). Bizim çalışmamıza kontrol grubu BHK yönünden aile öyküsü olmayan kişilerden seçilmişti. Hasta grubunda ise 90 BHK hastasının 12'sinde(%13,3) BHK yönünden pozitif aile öyküsü mevcuttu.

Açık ten rengine sahip kişilerde (Fitzpatrick deri tipi 1-3) UV ışınlarına hassasiyet artmıştır. Kronik UV radyasyon maruziyeti de BHK ve SHK için iyi bilinen risk faktörlerindendir(20,41). Çalışmamızda Fitzpatrick deri tipi 2 hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %32,22 ve %27,78 oranında görülürken; Fitzpatrick deri tipi 3 %67,78 ve %72,22 oranlarında görüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Saç renginin de UV hassasiyetinin belirlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir(238). Geniş serili bir kohort çalışmada açık renkli saça sahip olmanın BHK gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir(239). 1549 BHK ve 228 SHK hastası ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında açık sarı ve kırmızı saça sahip olmanın NMDK gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir(240). Li ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada kırmızı ve sarı saçın BHK gelişimi açısından en riskli renkler olduğu bildirilmiştir(241). Çalışmamızda BHK grubundaki hastaların %17,78'i açık renkli (sarımsı, kırmızı) saça sahipken kontrol grubunda bu oran %3,33 olarak bulundu. BHK grubunda açık renkli saç görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı.

Güneş ışığı kaynaklı UV radyasyon BHK'nin en önemli çevresel risk faktörüdür(18). Uygun giysi ve güneş kremi kullanımıyla UV maruziyetinin azaltılması BHK insidansını azaltmada etkili yöntemlerden birisidir. Çalışmamızda BHK grubunda güneşten korunmama oranı %93,33 iken kontrol grubunda bu oran

%72,22 olarak bulundu ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı. Güneşten korunmayan bireylerde güneşten şapka veya örtü gibi bir ekipmanla korunan bireylere kıyasla BHK görülme riski 20 kat daha fazla bulundu. Güneş kremi kullanan bireylerde ise güneşten şapka veya örtü gibi bir ekipmanla korunan bireylere oranla BHK görülme riski 8 kat daha fazla bulundu. Kullanılan güneş kremi özellikleri ve kişinin güneş kremi uygulama şekli ve sıklığı gibi bireysel faktörlerin de bu durumu etkilediği düşünüldü.

528 BHK vakasının dahil olduğu bir çalışmada lezyonların 337'sinin (%63,8) baş-boyun bölgesi yerleşimli olduğu bildirilmiştir(7). Yapılan başka bir çalışmada ise en sık yerleşim yerinin %29,44'lük oranla burun bölgesi olduğu bildirilmiştir(5). Bizim çalışmamızda hastaların %87,77'sinde BHK lezyonları baş-boyun yerleşimliken, %32,22'sinde burun bölgesi yerleşimli bulundu. Burun bölgesi yerleşimli 29 lezyonun 16'sı(%55,1) nazal dorsum yerleşimliken, 13'ü(%44,8) nazal alar kanat yerleşimliydi.

120 BHK hastasının dahil olduğu bir çalışmada ortalama lezyon boyutu 1,1 cm olarak bulunmuştur(242). 1123 BHK hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise ortalama lezyon boyutu 1,22 cm olarak bulunmuştur(243). Bizim çalışmamızda 90 BHK hastasının 36'sında(%40) lezyon boyutu 0,5-1 cm aralığındaydı. 31 hastada(%31,44) <0.5 cm ve 11 hastada(%12,22) 1-1,5 cm aralığında bulundu.

Literatürde; göz rengi ve deri kanserleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İspanya'da toplam 425 deri kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların %84,6'sının açık göz rengine (mavi, yeşil, gri, açık kahverengi) sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada deri kanseri sınıflandırması yapılmamıştır(244).

Amerika'da yapılan retrospektif bir çalışmada pigmente BHK ve malign melanom hastalarının göz renkleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda pigmente BHK hastalarında en sık görülen göz renginin koyu kahverengi (%90, n=36) olduğu bildirilmiştir. Malign melanom hastalarında ise herhangi bir göz rengi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(245).

145 BHK ve 168 malign melanom hastasının dahil olduğu bir vaka kontrol çalışmasında, BHK ve melanom hastalarının göz renkleri kontrol gruplarıyla karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık gösterilememiştir(246).

Çok merkezli yapılan randomize vaka kontrol çalışmasında 1549 BHK ve 228 SHK hastası incelenmiştir. Çalışma sonucunda açık göz renklerine sahip hastalarda (mavi, ela, gri ve yeşil) NMDK riskini arttığı tespit edilmiştir. Tahmini rölatif riskler SHK ve BHK için sırasıyla 1,8 ve 1,4 olarak bildirilmiştir(240).

Li ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada yeşil/ela ve mavi göz renklerine sahip kişilerde göz rengi kahverengi/koyu olanlara oranla BHK sıklığının sırasıyla %16 ve %17 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir(241).

Çalışmamızda Simionescu ve arkadaşları tarafından tanımlanan iris renk ölçeği kullanıldı. Bu ölçek; perifer rengi, koloret rengi ve çil varlığı olarak 3 parametreden oluşmakta(201).

Çalışmamızda mavi/gri ve ela renkli perifer hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha sık görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Açık kahve perifer rengi ise kontrol grubunda hasta grubuna oranla daha sık görülmüştür. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda da benzer şekilde açık göz rengine sahip bireylerde BHK riskinin arttığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir(204,240,241,244,247,248).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında koloret renkleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grigore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mavi koloret hasta grubunda daha sık görülürken; koyu kahverengi koloret kontrol grubunda daha sık görülmüştür(204). Ridge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri kanseri gelişimi ve mavi koloret arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(247). Leahy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise açık kahve koloret rengi cilt kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur(248).

Literatürde iris çillerinin kronik güneş maruziyeti ile ilişkilendirildiği çalışma mevcuttur(196).

Çalışmamızda kontrol grubunda hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık iris çili varlığı izlenmiştir. Ridge ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubunda çil varlığı vaka grubuna göre daha sık görülmüştür(247), bu durumun aksine cilt kanserli hastalarda çil varlığının daha sık görüldüğü çalışmalar da mevcuttur(204,248).

Grigore ve arkadaşları tarafından 229 cilt kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada, vaka grubunda en sık görülen iris paterninin; mavi perifer, açık kahve koloret ve çillerin varlığı olduğu bildirilmiştir. Deri kanseri gelişiminde en önemli belirteçler olarak mavi perifer ve mavi koloret gösterilmiştir. Vaka ve kontrol grupları arasında çil varlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada melanosit (melanom) ve keratinosit kökenli (bazal hücreli karsinom, skuamoz hücreli karsinom) cilt kanserleri arasında iris renk paternleri açısından arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir(204).

Ridge ve arkadaşları tarafından 42 BHK, 56 SHK ve 40 melanom hastası ile yapılan bir çalışmada mavi-gri perifer ve mavi koloret ile deri kanseri gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Mavi-gri perifer, mavi koloret ve çillerin yokluğu ise deri kanseri hastalarında en sık görülen iris paterni olarak bildirilmiştir(247).

Leahy ve arkadaşları tarafından 110 renal transplant alıcısı hasta ile çalışma yapılmıştır. Bu hastaların 31'inde deri kanseri (22 SHK, 8 BHK ve 1 Bowen hastalığı) tespit edilmiştir. Deri kanseri hastalarında en sık görülen iris paterni: mavi/gri perifer, açık kahverengi koloret ve çillerin varlığı olarak bildirilmiştir(248).

Çalışmamızda perifer rengi- koloret rengi ve çil varlığı durumuna göre patern analizi yapıldığında ela/açık kahve/çil yokluğu ve ela/açık kahve/çil varlığı hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha sık görülmüştür.

Yeşil/açık kahve/çil varlığı ve açık kahve/açık kahve/çil varlığı ise kontrol grubunda hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür.

Kronik güneş maruziyetin sarı nokta hastalığı gelişim riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur(209). Shah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sarı nokta hastalığı olan kişilerde kutanöz malignite gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir(249). Güney Kore'de yapılan bir çalışmada cilt kanseri olan grupta sarı nokta hastalığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur(250). Bizim

çalışmamızda sarı nokta hastalığı; vaka grubunda %22,2 oranında görülürken kontrol grubunda %14,4 oranında görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Güneş ışığı maruziyeti pterijiumun iyi bilinen risk faktörlerinden birisidir(251). Yapılan bir kohort çalışmasında pterijium hastalarında NMDK gelime riskinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir(252). Başka bir çalışmada ise pterijium ile cilt kanserleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(250). Bizim çalışmamızda pterijium; vaka grubunda %12,2 oranında görülürken kontrol grubunda %18,9 oranında görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda BHK ile katarakt görülme birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Kronik UV radyasyon maruziyetinin ve ileri yaşın hem BHK hem de katarakt etyolojisinde yeri olması nedeniyle bu birlikteliğin görüldüğü düşünülmüştür. Avustralya popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada kataraktı olan bireylerin %23,5'inde keratinosit kökenli bir cilt kanseri olduğu tespit edilmiş ve katarakt öyküsü olanlarda cilt kanseri öyküsü olma olasılığı %19 daha fazla bulunmuştur(253,254). Bizim çalışmamızda BHK hasta grubunun %53,3'ünde katarakt görülürken kontrol grubunda bu oran %34,4 olarak bulundu. Hastalarımızın yaş ortalaması 67,17'idi. Katarakt sıklığı BHK grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazlaydı ancak yaşın etkisi kontrol altına alındığında bu istatistiksel anlamlılık kayboldu.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Kronik UV maruziyet süresinin objektif olarak raporlanamaması, hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, BHK ile iris özellikleri arasındaki ilişkiyi biyomikroskopik göz muayenesi ile değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir.

Hasta grubunda mavi/gri ve ela renkli perifer, kontrol grubuna oranla daha sık görülürken; açık kahve perifer rengi ise kontrol grubunda hasta grubuna oranla daha sık görülmüştür.

Hasta ve kontrol grupları arasında koloret renkleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda iris çili varlığı; kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir.

Perifer rengi, koloret rengi ve iris çili varlığı durumuna göre yapılan patern analizinde ise ela/açık kahve/çil yokluğu ve ela/açık kahve/çil varlığı, hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha sık görülürken; yeşil/açık kahve/çil varlığı ve açık kahve/açık kahve/çil varlığı ise kontrol grubunda hasta grubuna oranla anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür.

BHK ile iris paternleri arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturularak hastalığa erken tanı konması, gelişebilecek morbiditeyi azaltmada yararlı olacaktır. Bu amaçla çok merkezli, randomize ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*. 2023;41(1):13-21.
2. Güneş, AT., et al., Bazoselüler karsinom. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 2013. 6(3):p. 1-10.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):35-48.
4. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.
5. COJOCARU A, MARINESCU EA, NICA O, ILINOIU E, NEGRILA A, CIUREA ME. Basal Cell Carcinoma and its Impact on Different Anatomical Regions. *Curr Health Sci J*. 2021;47(1):75-83.
6. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
7. Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L, La Vecchia C, Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):935-44.
8. Lallas A, Tzello T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, vd. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):303-11.
9. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, vd. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma—update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;192:113254.
10. 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. İçinde.
11. Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M, Hahn H, Merola P, Rebessi S, vd. Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation-induced tumors in Ptch1-deficient mice. *Cancer Res*. 2004;64(3):934-41.
12. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-7.
13. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, vd. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5572.
14. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:328615.
15. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer*. 2007;121(9):2105-8.
16. Boyd AS, Shyr Y, King LE. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(5):706-9.
17. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, vd. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*. 2005;294(6):681-90.

18. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, vd. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer*. 1990;65(12):2811-7.
19. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, vd. 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(5):743-51.
20. Kartal SP, Bayramgürler D. BAZAL HÜCRELİ KANSER PATOGENEZİ. *Güncel Dermatoloji Derg*. 2016;1(1):18-23.
21. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, vd. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):157-63.
22. van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, Weinstock MA, Spiegelman D, Colditz GA, vd. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1999;150(5):459-68.
23. Krickler A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995;60(4):489-94.
24. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, vd. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol*. 2018;28(1):27-33.
25. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(14):1588-93.
26. Stern RS, Lieberman 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(17):1278-84.
27. 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(4):553-62.
28. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1001-17.
29. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):505-13.
30. Black RJ, Gavin AT. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):566-7.
31. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):931-5.
32. Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Prida X. Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res*. 2019;11(4):247-55.
33. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1950-5.
34. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li WQ, Sun Q, Han J, vd. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Carcinogenesis*. 2015;36(10):1162-8.

35. Boonchai W, Green A, Ng J, Dicker A, Chenevix-Trench G. Basal cell carcinoma in chronic arsenicism occurring in Queensland, Australia, after ingestion of an asthma medication. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(4):664-9.
36. Mayer JE, Goldman RH. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water. *Int J Dermatol.* 2016;55(11):e585-91.
37. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, vd. 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(24):1848-53.
38. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1007-11.
39. Naruke Y, Nakashima M, Suzuki K, Kondo H, Hayashi T, Soda M, vd. Genomic instability in the epidermis induced by atomic bomb (A-bomb) radiation: a long-lasting health effect in A-bomb survivors. *Cancer.* 2009;115(16):3782-90.
40. Sadamori N, Mine M, Honda T. Incidence of skin cancer among Nagasaki atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo).* 1991;32 Suppl 2:217-25.
41. Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(5):534-43.
42. Hogan DJ, To T, Gran L, Wong D, Lane PR. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1989;28(9):591-4.
43. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer.* 1987;60(1):118-20.
44. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA.* 1992;267(24):3305-10.
45. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Chren MM. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151(4):382-8.
46. Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1992;339(8793):581-2.
47. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(3):396-407.
48. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):360-9.
49. Torrelo A, Sprecher E, Mediero IG, Bergman R, Zambrano A. What syndrome is this? Bazex-Dupre-Christol syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):286-90.
50. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):785-96.
51. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP, Engels EA, Asgari MM. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):350-60.

52. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91.
53. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, vd. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9103):623-8.
54. Baibergenova AT, Weinstock MA, VATTC Trial Group. Oral prednisone use and risk of keratinocyte carcinoma in non-transplant population. The VATTC trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012;26(9):1109-15.
55. Karagas MR, Cushing GL, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*. 2001;85(5):683-6.
56. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 1):263-8.
57. Yen H, Dhana A, Okhovat JP, Qureshi A, Keum N, Cho E. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):696-707.
58. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2485.
59. Hu H. Effects of ultraviolet radiation. *Med Clin North Am*. 1990;74(2):509-14.
60. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006;154:5.
61. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:47-51.
62. Thomas-Ahner JM, Wulff BC, Tober KL, Kusewitt DF, Riggensbach JA, Oberyshyn TM. Gender differences in UVB-induced skin carcinogenesis, inflammation, and DNA damage. *Cancer Res*. 2007;67(7):3468-74.
63. Teng Y, Yu Y, Li S, Huang Y, Xu D, Tao X, vd. Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Front Public Health*. 2021;9:666528.
64. Weng H, Deng Y, Xie Y, Liu H, Gong F. Expression and significance of HMGB1, TLR4 and NF- κ B p65 in human epidermal tumors. *BMC Cancer*. 2013;13:311.
65. Lupi O. Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2007;46(11):1113-7.
66. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol*. 2006;15(9):667-77.
67. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev*. 2008;22(18):2454-72.
68. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(10):743-54.
69. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167-79.
70. Harwood CA, Attard NR, O'Donovan P, Chambers P, Perrett CM, Proby CM, vd. PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *Br J Cancer*. 2008;99(8):1276-84.

71. Lauth M, Uden AB, Toftgård R. Non-melanoma skin cancer: pathogenesis and mechanisms. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2004;1(2):267-72.
72. Wang YJ, Tang TY, Wang JY, Huang YK, Wu YH. Genital basal cell carcinoma, a different pathogenesis from sun-exposed basal cell carcinoma? A case-control study of 30 cases. *J Cutan Pathol.* 2018;
73. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol.* 1997;133(5):593-6.
74. Janjua OS, Qureshi SM. Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: An Analysis of 171 Cases. *J Skin Cancer.* 2012;2012:943472.
75. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):401-7.
76. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, vd. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-17.
77. Conte S, Ghezelbash S, Nallanathan B, Lefrançois P. Clinical and Molecular Features of Morpheaform Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Curr Oncol.* 2023;30(11):9906-28.
78. Haddock ES, Cohen PR. Fibroepithelioma of Pinkus Revisited. *Dermatol Ther.* 2016;6(3):347-62.
79. Bartos V, Pokorný D, Zacharova O, Kullova M, Adamicova K, Pec M. Fibroepithelioma of Pinkus. *Bratisl Lek Listy.* 2012;113(10):624-7.
80. Reifemberger J. Basal Cell Carcinoma. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatology.* 4. th ed. Springer, Press, 2022, p. 1779-90.
81. Carucci JA, Leffel DJ. Basal Cell Carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7.th ed. USA, McGraw Hill Companies, Press, 2008, 1036-42.
82. Betti R, Menni S, Radaelli G, Bombonato C, Crosti C. Micronodular basal cell carcinoma: a distinct subtype? Relationship with nodular and infiltrative basal cell carcinomas. *J Dermatol.* 2010;37(7):611-6.
83. Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, vd. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27(1):65.
84. WEEDONS. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology.* 3th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Press, 2010, 682-91.
85. Andre J, Sass U, Theunis A. Tumors of the surface epithelium. In: Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH, editors. *McKee's Pathology of the Skin.* 4th. ed. Elsevier Saunders, Press, 2011, 1088-101.
86. Căruntu C, Boda D, Guțu DE, Căruntu A. In vivo reflectance confocal microscopy of basal cell carcinoma with cystic degeneration. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2014;55(4):1437-41.
87. Niculet E, Craescu M, Rebegea L, Bobeica C, Nastase F, Lupasteanu G, vd. Basal cell carcinoma: Comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(1):60.
88. Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1490-502.

89. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Loffreda MD, Miller J, Miller OF. Localized Superficial Epidermal or Melanocytic Proliferations. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Loffreda MD, Miller J, Miller OF, editors. *Lever's Histopathology of the skin*. 2.th ed. Lippincott Williams Wilkins, Press, 2007, 208-19.
90. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(1):1-13.
91. Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DelTondo J, Helm KF, Clarke LE. Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):47-53.
92. Sexton, M., D.B. Jones, and M.E. Maloney, Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 23(6 Pt 1): p. 1118-26.
93. Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, McKenzie C, Patel RM, Patterson JW, Scolyer RA. Chapter 1- Keratinocytic/epidermal tumors. Basal cell carcinoma. In: WHO Classification of skin tumors. Elder DE, Massi D, Scolyer RA and Willemze R (eds). 4th edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp26-24, 2017.
94. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strzelecka-Węklar D, Dańczak-Pazdrowska A, Adamski Z. Basal cell carcinoma - diagnosis. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2013;17(4):337-42.
95. Abudu B, Cohen PR. Pigmented Basal Cell Carcinoma Masquerading as a Melanoma. *Cureus*. 2019;11(4):e4369.
96. Megahed M. Polypoid basal cell carcinoma: a new clinicopathological variant. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):701-3.
97. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(1):12-7.
98. Lima NL, Verli FD, de Miranda JL, Marinho SA. Basosquamous Carcinoma: Histopathological Features. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):382-3.
99. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):137-43.
100. Martin RC, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer*. 2000;88(6):1365-9.
101. Shash HA, Almarzouq SF, Alghamdi AA, Alratroot JA. Basal Cell Carcinoma with Sebaceous Differentiation: A Case Report and Review of Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(12):e3234.
102. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, vd. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(17):1215-22.
103. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, vd. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):67-75.
104. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):377-86; quiz 387-8.
105. Wolberink E a. W, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013;27(8):985-9.

106. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJL, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013;27(7):894-8.
107. Mosterd K, Thissen MRTM, van Marion AMW, Nelemans PJ, Lohman BGPM, Steijlen PM, vd. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):323-7.
108. 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;41(1):69-71.
109. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(1):106-11.
110. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, vd. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4(3):11-24.
111. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol*. 2008;47(7):712-9.
112. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW. Dermoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):268-74.
113. Bastiaens, M.T., et al., Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol*, 1998. 110(6): p. 880-4.
114. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(3):241-7.
115. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, vd. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1485-9.
116. Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, Di Cesare A, Fidanza R, Riitano A, vd. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011;25(3):358-61.
117. Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2005;31(12):1710-3.
118. Akay BN, Dermoskopik Terminoloji Sözlüğü 3, Özdemir F, Dermoskopi Atlası, 1. baskı, Ankara, Dünya Tıp Kitapevi, 2017, p.87.
119. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2000;136(8):1012-6.
120. Demirtaşoğlu M, İlknur T, Lebe B, Kuşku E, Akarsu S, Özkan S. Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2006;20(8):916-20.
121. Peris K, Altobelli E, Ferrari A, Fargnoli MC, Piccolo D, Esposito M, vd. Interobserver agreement on dermoscopic features of pigmented basal cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2002;28(7):643-5.
122. Arca E, Keratinositik Tümörler, Özdemir F, Dermoskopi Atlası, 1. baskı, Ankara, Dünya Tıp Kitapevi, 2017, p.195.
123. Lallas A, Argenziano G, Zendri E, Moscarella E, Longo C, Grenzi L, vd. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(5):541-58.

124. Marghoob AA, Cowell L, Kopf AW, Scope A. Observation of chrysalis structures with polarized dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):618.
125. Shitara D, Ishioka P, Alonso-Pinedo Y, Palacios-Bejarano L, Carrera C, Malveyh J, vd. Shiny white streaks: a sign of malignancy at dermoscopy of pigmented skin lesions. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(2):132-7.
126. Şahin S, Yüz ve Saçlı Deri Lezyonları, Özdemir F, *Dermoskopi Atlası*, 1. baskı, Ankara, Dünya Tıp Kitapevi, 2017, p.259.
127. Johr RH. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms—the ABCD rule of dermatoscopy, menzies scoring method, and 7-point checklist. *Clin Dermatol.* 2002;20(3):240-7.
128. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, Xu X, Elenitsas R, vd. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol.* 2007;143(5):613-20.
129. Kim HS, Kim TW, Mun JH, Song M, Ko HC, Kim B, vd. Basal Cell Carcinoma-Mimicking Lesions in Korean Clinical Settings. *Ann Dermatol.* 2014;26:431-6.
130. Yoneta A, Horimoto K, Nakahashi K, Mori S, Maeda K, Yamashita T. A Case of Cystic Basal Cell Carcinoma Which Shows a Homogenous Blue/Black Area under Dermoscopy. *J Skin Cancer.* 2011;2011:450472.
131. Çitil R, Kargi MH, Oltulu P. Bazal hücreli karsinom ile karışan trikoepitelyoma: Olgu sunumu. *Şişli Etfal Hastan Tıp Bül.* 2010;44(2):87-9.
132. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, vd. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019;118:10-34.
133. Ganti AK, Kessinger A. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: An uncommon manifestation of a common cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(6):440-3.
134. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, vd. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer.* 2014;50(4):774-83.
135. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5, Part 1):715-9.
136. Domarus H v., Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma: Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):1043-60.
137. Vu A, Laub D. Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Eplasty.* 2011;11:ic8.
138. Randle HW. Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 1996;22(3):255-61.
139. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, vd. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer.* 1994;73(2):328-35.
140. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):643-8.
141. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, Giatsidis G, Paccagnella O, Alaibac M, vd. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep.* 2011;26(6):1423-9.

142. BASSET-SEGUIN N, HERMS F. Update on the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):5750.
143. Miller SJ. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2000;26(3):289-92.
144. Blechman AB, Patterson JW, Russell MA. Application of Mohs micrographic surgery appropriate-use criteria to skin cancers at a university health system. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):29-35.
145. Lacerda PN, Lange EP, Luna NM, Miot HA, Nogueira VSN, Abbade LPF. Recurrence rate of basal cell carcinoma among different micrographic surgery techniques: systematic review with meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1178-90.
146. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):499-511.
147. Kofler L, Breuninger H, Schreiber RH, Eichner M, Häfner HM, Schnabl SM. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized, prospective, blinded study of 569 tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(6):1323-30.
148. Fraga SD, Besaw RJ, Murad F, Schmults CD, Waldman A. Complete Margin Assessment Versus Sectional Assessment in Surgically Excised High-Risk Keratinocyte Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg.* 2022;48(7):704-10.
149. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A review of the global guidelines on surgical margins for nonmelanoma skin cancers. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2017;10(4):37-46.
150. Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, Botting J, Buckley P, Budny PG, vd. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021*. *Br J Dermatol.* 2021;185(5):899-920.
151. Lang BM, Balcermpas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, vd. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma – Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. *JDDG - J Ger Soc Dermatol.* 2019;17(2):214-30.
152. 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(4):1222-31.
153. Ito T, Inatomi Y, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Furue M, vd. Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015;29(9):1828-31.
154. Lin SH, Cheng YW, Yang YC, Ho JC, Lee CH. Treatment of pigmented basal cell carcinoma with 3 mm surgical margin in asians. *BioMed Res Int.* 2016;2016.
155. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2017;10(4):37-46.
156. Löser CR, Rompel R, Möhrle M, Häfner HM, Kunte C, Hassel J, vd. S1 guideline: Microscopically controlled surgery (MCS). *JDDG - J Ger Soc Dermatol.* 2015;13(9):942-51.
157. Kauvar ANB, Cronin T Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: Basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015;41(5):550-71.
158. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 Appropriate Use Criteria for Mohs Micrographic Surgery: A Report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery - Connolly

- 2012 - Dermatologic Surgery - Wiley Online Library [Internet].
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-4725.2012.02574.x>
159. Hoorens I, Batteuw A, Van Maele G, Lapiere K, Boone B, Ongenae K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: Evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):847-52.
 160. Dika E, Veronesi G, Patrizi A, De Salvo S, Misciali C, Baraldi C, vd. It's time for Mohs: Micrographic surgery for the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck regions. *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
 161. Brown AC, Brindley L, Hunt WTN, Earp EM, Veitch D, Mortimer NJ, vd. A review of the evidence for Mohs micrographic surgery. Part 2: basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(10):1794-804.
 162. SILVERMAN MK, KOPF AW, GRIN CM, BART RS, LEVENSTEIN MJ. Recurrence Rates of Treated Basal Cell Carcinomas: Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17(9):713-8.
 163. Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):91-5.
 164. Bastos LMH, Carvalho LP, Haddad GR, Miola AC, Schmitt JV. Curettage and electrocoagulation versus surgical excision in the treatment of low-risk basal cell carcinoma – Postoperative follow-up and satisfaction at three months: randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022;97(3):384-6.
 165. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, Berretty PJ, Neumann HA. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2000;26(8):759-64.
 166. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, vd. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: A 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*. 2008;18(5):547-53.
 167. Zane C, Facchinetti E, Arisi M, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Pulsed CO2 Laser Ablation of Superficial Basal Cell of Limbs and Trunk: A Comparative Randomized Clinical Trial with Cryotherapy and Surgical Ablation. *Dermatol Surg*. 2017;43(7):920-7.
 168. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, vd. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol EJD*. 2014;24(3):312-29.
 169. An expanded study of long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser treatment of basal cell carcinoma - Ortiz - 2018 - Lasers in Surgery and Medicine - Wiley Online Library [Internet].
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lsm.22803>
 170. Kranz S, Brunnmeier G, Yilmaz P, Thamm J, Schiele S, Müller G, vd. Optical coherence tomography-guided Nd:YAG laser treatment and follow-up of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2023;55(3):257-67.
 171. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:8-13.
 172. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11).
 173. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger J, Ferrándiz C, Garcia Diez A, vd. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):939-47.

174. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PSJ, vd. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):96-105.
175. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, vd. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):614-9.
176. 5% 5-Fluorouracil Cream for the Treatment of Small Superficial Basal Cell Carcinoma: Efficacy, Tolerability, Cosmetic Outcome, and Patient Satisfaction - GROSS - 2007 - Dermatologic Surgery - Wiley Online Library [Internet]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-4725.2007.33090.x>
177. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, vd. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2020;8(11):449.
178. Li X, Tan L, Kou H, Zhang J, Wang Y, Li G, vd. Ocular preservation through limited tumor excision combined with ALA-PDT in patients with periocular basal cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:291-4.
179. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, vd. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):456-66.
180. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, Rodríguez-Villalba S, Skowronek J, Tagliaferri L, vd. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(3):377-85.
181. Frakulli R, Galuppi A, Cammelli S, Macchia G, Cima S, Gambacorta MA, vd. Brachytherapy in non melanoma skin cancer of eyelid: A systematic review. *J Contemp Brachytherapy.* 2015;7(6):497-502.
182. Bussu F, Tagliaferri L, Mattiucci G, Parrilla C, Dinapoli N, Micciché F, vd. Comparison of interstitial brachytherapy and surgery as primary treatments for nasal vestibule carcinomas. *Laryngoscope.* 2016;126(2):367-71.
183. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol.* 1986;37(1):33-4.
184. Clover AJP, de Terlizzi F, Bertino G, Curatolo P, Odili J, Campana LG, vd. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: Outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008–2019). *Eur J Cancer.* 2020;138:30-40.
185. Efficacy and Safety of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: An Updated Systematic Review and Meta-analysis (2009–2022) | American Journal of Clinical Dermatology [Internet]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-023-00763-x>
186. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, vd. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-9.
187. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, vd. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):848-57.
188. Peris K, Tambone S, Kostaki D, Varrassi E, Fagnoli MC. Treatments of advanced basal cell carcinoma: a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(1):77-86.
189. Mirali S, Tang E, Drucker AM, Turchin I, Gooderham M, Levell N, vd. Follow-up of Patients with Keratinocyte Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):87-94.

190. Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):380-6.
191. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1524-30.
192. Kiiski V, De Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BHC, vd. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):848-55.
193. Song F, Qureshi AA, Han J. Increased caffeine intake is associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Res*. 2012;72(13):3282-9.
194. Bashkatov A, Genina E, Koblova E, Tuchin V. Estimation of melanin content in iris of human eye. *Saratov J Med Sci Res*. 2008;5688.
195. Sturm RA, Larsson M. Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22(5):544-62.
196. Object object. Iris Freckles a Potential Biomarker for Chronic Sun Damage. https://core.ac.uk/reader/155237908?utm_source=linkout
197. Eagle RC. Iris pigmentation and pigmented lesions: an ultrastructural study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1988;86:581-687.
198. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A. Heterogeneity of neural crest-derived melanocytes. *Open Life Sci*. 2013;8(4):315-30.
199. White D, Rabago-Smith M. Genotype–phenotype associations and human eye color. *J Hum Genet*. 2011;56(1):5-7.
200. Sturm RA, Frudakis TN. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends Genet*. 2004;20(8):327-32.
201. Grigore M, Avram A. IRIS COLOUR CLASSIFICATION SCALES – THEN AND NOW. *Romanian J Ophthalmol*. 2015;59(1):29-33.
202. Larsson M, Pedersen NL. Genetic correlations among texture characteristics in the human iris. *Mol Vis*. 2004;10:821-31.
203. Simionescu O, Grigore M, Furtunescu F, Minca D, Chitu V, Costache M. A Novel Iris Colour Classification Scale. *Ann Res Rev Biol*. 2014;4(15):2525–2534.
204. Grigore M, Furtunescu F, Minca D, Costache M, Garbe C, Simionescu O. The iris signal: blue periphery, tan collaret and freckles pattern - strong indicators for epidermal skin cancer in South-Eastern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018;32(10):1662-7.
205. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, vd. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-116.
206. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, vd. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2021;9(1):62-79.
207. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, vd. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.

208. Chong EWT, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):707-15.
209. Sui GY, Liu GC, Liu GY, Gao YY, Deng Y, Wang WY, vd. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(4):389-94.
210. Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, Xie SH, Leske MC, Barbados Eye Studies Group. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2001;119(12):1827-32.
211. Ma K, Xu L, Jie Y, Jonas JB. Prevalence of and factors associated with pterygium in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Cornea.* 2007;26(10):1184-6.
212. Shahraki T, Arabi A, Feizi S. Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:25158414211020152.
213. Tan CSH, Lim TH, Koh WP, Liew GC, Hoh ST, Tan CC, vd. Epidemiology of pterygium on a tropical island in the Riau Archipelago. *Eye Lond Engl.* 2006;20(8):908-12.
214. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(3):289-92.
215. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. Prevalence of pinguecula and pterygium in a general population in Spain. *Eye Lond Engl.* 2011;25(3):350-7.
216. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review) [Internet]. <https://www.spandidos-publications.com/mmr/14/1/3>
217. Minami K, Miyata K, Otani A, Tokunaga T, Tokuda S, Amano S. Detection of increase in corneal irregularity due to pterygium using Fourier series harmonic analyses with multiple diameters. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(3):342-8.
218. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea.* 2003;22(7):687-704.
219. Hirst LW. The Treatment Of Pterygium. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):145-80.
220. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(1):98-103.
221. Congdon N, Vingerling JR, Klein BEK, West S, Friedman DS, Kempen J, vd. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2004;122(4):487-94.
222. West SK, Valmadrid CT. Epidemiology of risk factors for age-related cataract. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(4):323-34.
223. Lindblad BE, Håkansson N, Philipson B, Wolk A. Metabolic syndrome components in relation to risk of cataract extraction: a prospective cohort study of women. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1687-92.
224. Zheng Selin J, Orsini N, Ejdervik Lindblad B, Wolk A. Long-term physical activity and risk of age-related cataract: a population-based prospective study of male and female cohorts. *Ophthalmology.* 2015;122(2):274-80.
225. Kempen JH, Sugar EA, Varma R, Dunn JP, Heinemann MH, Jabs DA, vd. Risk of cataract among subjects with acquired immune deficiency syndrome free of ocular opportunistic infections. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2317-24.

226. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10094):600-12.
227. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8 | Ophthalmology | JAMA Ophthalmology | JAMA Network [Internet]. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/268224>
228. Rocha KM, Nosé W, Bottós K, Bottós J, Morimoto L, Soriano E. Higher-order aberrations of age-related cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(8):1442-6.
229. Lam D, Rao SK, Ratra V, Liu Y, Mitchell P, King J, vd. Cataract. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):1-15.
230. Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. *The Lancet*. 2005;365(9459):599-609.
231. Trager MH, Geskin LJ, Samie FH, Liu L. Biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer prevention and risk stratification. *Exp Dermatol*. 2022;31(1):4-12.
232. Hakverdi S, Balci DD, Dogramaci CA, Toprak S, Yaldiz M. Retrospective analysis of basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(2):251.
233. Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E, EPIDERM group. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30 Suppl 3:5-11.
234. Zink A, Tizek L, Schielein M, Böhner A, Biedermann T, Wildner M. Different outdoor professions have different risks – a cross-sectional study comparing non-melanoma skin cancer risk among farmers, gardeners and mountain guides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1695-701.
235. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of Subsequent Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Skin Among Patients With Prior Skin Cancer. *JAMA*. 1992;267(24):3305-10.
236. De Hertog SA null, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, vd. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(1):231-8.
237. Berlin NL, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST, Ferrucci LM. Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma independent of MC1R genotype. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(6):1078-83.
238. Lock-Andersen J, Wulf HC, Knudstorp ND. Interdependence of eye and hair colour, skin type and skin pigmentation in a Caucasian population. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(3):214-9.
239. Qureshi AA, Zhang M, Han J. Heterogeneity in Host Risk Factors for Incident Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer in a Cohort of US Women. *J Epidemiol*. 2011;21(3):197-203.
240. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, vd. The multicentre south European study “Helios”. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996;73(11):1440-6.
241. Li Y, Li WQ, Li T, Qureshi AA, Cho E. Eye color and the risk of skin cancer. *Cancer Causes Control*. 2022;33(1):109-16.
242. Fidelis MC, Stelini RF, Staffa LP, Moraes AM de, Magalhães RF. Basal cell carcinoma with compromised margins: retrospective study of management, evolution, and prognosis. *An Bras Dermatol*. 2021;96(1):17-26.

243. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. Basal Cell Carcinoma: 10 Years of Experience. *J Skin Cancer*. 2011;2011(1):476362.
244. Prieto JG. Eye color in skin cancer. *Int J Dermatol*. 1977;16(5):406-7.
245. Bart RS, Schnall S. Eye Color in Darkly Pigmented Basal-Cell Carcinomas and Malignant Melanomas: An Aid in Their Clinical Differentiation. *Arch Dermatol*. 1973;107(2):206-7.
246. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(1):74-80.
247. Ridge A, Lim BCW, Avalos G, Laing M. The iris clue: blue–grey periphery, blue collarette and absence of freckles predict risk of skin cancer in a Northern European population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(7):e542-3.
248. Leahy M, Griffin L, Prendergast G, Griffin M, Laing M. An analysis of iris pattern as a risk factor for skin cancer development in immunosuppressed renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2024;38(2):311-4.
249. Shah SM, Starr MR, Dalvin LA, Comfere NI, AbouChehade JE, Hodge DO, vd. Increased Incidence of Cutaneous Keratinocytic and Melanocytic Malignancies in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Retina Phila Pa*. 2020;40(5):857-65.
250. Lee SH, Ro JS, Chung KY, Lee SH, Park YL, Kim JE, vd. Association between Skin Cancer and Systemic and Ocular Comorbidities in South Korea. *J Clin Med [Internet]*. 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198495/>
251. Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2063.
252. Yu HC, Lin CL, Chen ZTY, Hu FR, Sung FC, Wang IJ. Risk of skin cancer in patients with pterygium: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Ocul Surf*. 2014;12(1):69-76.
253. Varssano D, Friedman M, Goldstein M, Bar-Sela S, Sella T, Shalev V, vd. Association between Cataract and Keratinocytic Skin Cancers or Melanoma: Speculating on the Common Role of Sun and Ultraviolet Radiation Exposures. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24(5):336-40.
254. Sharma S, Lang C, Khadka J, Inacio MC. Association of Age-Related Cataract With Skin Cancer in an Australian Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405762/>

ÖZET

T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Bazal Hücreli Karsinomun İris Rengi ve Göz Bulguları ile İlişkisi

Dr. Ufuk Yılmaz

Tez Danışmanı Prof. Dr. Gülcan Saylam Kurtipek

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2025

Bazal hücreli karsinom(BHK) epidermisin bazal hücre tabakasından veya kıl folikülünün dış kök kılıfından köken alır. BHK, sıklıkla beyaz ırkı etkileyen, yavaş büyüme gösteren, lokal invaziv, malign epidermal deri tümörüdür. Görülme sıklığı dünya çapında giderek artmaktadır ve ultraviyole radyasyon maruziyeti en önemli çevresel risk faktörüdür. Literatürde BHK ile iris özelliklerinin ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, biyomikroskopik muayene ile iris perifer rengi, koloret rengi ve iris çilleri değerlendirilerek, BHK ile ilişkili göz bulgularını tespit etmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya, histopatolojik olarak BHK tanısı konulan 18 yaş üzeri 90 hasta ve kontrol grubu için de BHK dışındaki diğer tıbbi hastalıkları nedeniyle tedavi görmekte olan hastalardan, kişisel ve ailesel BHK öyküsü bulunmayan 18 yaş üzeri toplam 90 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin yaş, cinsiyet, meslek, sigara içme durumu, ailesel BHK öyküsü, lezyonun yeri ve boyutu, Fitzpatrick deri tipi, güneşten korunma durumu ve saç rengi kaydedilmiştir. Tüm katılımcılar biyomikroskopik göz muayenesi ile; irisin perifer ve koloret rengi, iris çilleri varlığı, sarı nokta hastalığı, pterjium ve katarakt varlığı açısından değerlendirilmiştir.

Mavi/gri ve ela renkli iris periferi, BHK grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır. Kontrol grubunda, hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık iris çili varlığı izlenmiştir. Perifer rengi, koloret rengi ve iris çili varlığı durumuna göre yapılan patern analizinde ise ela/açık kahve/çil yokluğu ve ela/açık kahve/çil varlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Sigara içme durumu, sarı nokta hastalığı, pterjium, yaşa göre düzeltme yapıldığında katarakt sıklığı ve iris koloret renkleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Bazal hücreli karsinom; iris perifer rengi ; iris koloret rengi; iris çilleri

SUMMARY

The Relationship Between Basal Cell Carcinoma, Iris Color, and Ocular Findings

Basal Cell Carcinoma (BCC) originates from the basal cell layer of the epidermis or the outer root sheath of the hair follicle. BCC is a slow-growing, locally invasive malignant epidermal skin tumor that predominantly affects the Caucasian population. Its incidence is increasing worldwide, with ultraviolet (UV) radiation exposure being the most significant environmental risk factor. Literature contains a limited number of studies investigating the relationship between BCC and iris characteristics.

This study aims to identify ocular findings associated with BCC by evaluating iris peripheral color, collarette color, and iris freckles through biomicroscopic examination. The study included 90 patients over the age of 18 with a histopathologically confirmed diagnosis of BCC, along with a control group of 90 individuals over the age of 18 who were receiving treatment for medical conditions unrelated to BCC and had no personal or familial history of disease. Demographic and clinical data, including age, sex, occupation, smoking status, familial BCC history, lesion location and size, Fitzpatrick skin type, sun protection habits, and hair color were recorded for both groups. All participants underwent a biomicroscopic eye examination to assess iris peripheral and collarette color, the presence of iris freckles, age-related macular degeneration, pterygium and cataracts.

A blue/gray or hazel-colored iris periphery was more frequently observed in the BCC group than in the control group. In contrast, the presence of iris freckles was significantly more common in the control group than in the patient group. Pattern analysis based on peripheral color, collarette color, and iris freckles revealed that the absence of freckles in hazel/light brown eyes and the presence of freckles in hazel/light brown eyes were significantly more frequent in the patient group than in the control group. No significant differences were found between the groups regarding smoking status, macular degeneration, pterygium, age-adjusted cataract prevalence, or iris collarette color.

Keywords: Basal cell carcinoma; iris peripheral color; iris collarette color; iris freckles

EK-A: ÇALIŞMA FORMU

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMUN İRİS RENGİ VE GÖZ BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Fitzpatrick Deri tipi:

Meslek:

Güneşten korunma:

Sigara: Evet ☐ Hayır ☐

Saç rengi:

Aile öyküsü:

Lezyonun boyutu:

Lezyonun yeri:

İRİS BULGULARI

Çiller: Var ☐ Yok ☐

Koloret: Mavi ☐ Açık kahve ☐ Koyu kahve ☐

Perifer: Mavi/Gri ☐ Yeşil ☐ Ela ☐ Açık kahve ☐ Koyu kahve ☐

GÖZ BULGULARI

Sarı nokta: Var ☐ Yok ☐

Pterijium: Var ☐ Yok ☐

Katarakt: Var ☐ Yok ☐