



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**NON-MELONOM DERİ TÜMÖRLERİNİN TANISINDA TZANCK SMEARİN
TANISAL DEĞERİ**

**Dr. ŞULE NERGİZ BAYKARA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2013



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**NON-MELONOM DERİ TÜMÖRLERİNİN TANISINDA TZANCK SMEARİN
TANISAL DEĞERİ**

**Dr. ŞULE NERGİZ BAYKARA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET HARMAN

DİYARBAKIR-2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım başta Prof. Dr. Mehmet HARMAN olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa ARICA, Prof. Dr. Sema AYTEKİN, Prof. Dr. Sedat AKDENİZ, Yrd. Doç. Dr. Meltem AKKURT, Yrd. Doç. Dr. Derya UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Haydar UÇAK ve Yrd. Doç. Dr. Bilal SULA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarım başta olmak üzere klinikte görevli değerli hemşire ve personellere, tez çalışmamda önemli katkılar sunan Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Gül TÜRKÇÜ'ye ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yusuf ÇELİK'e teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan hocalarıma teşekkür ederim.

Her zaman varlıklarıyla bana güç veren değerli annem, babam ve kardeşlerime, her türlü desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Burhan BAYKARA'ya ve oğluma sevgilerimi sunarım.

Şule NERGİZ BAYKARA

Diyarbakır, 2013

ÖZET

Non-melanom deri tümörlerinin tanısında Tzanck smearin tanısal değeri

Sitoloji, hücrelerin karakteristik özelliklerini incelemeye dayalı tanısal bir yöntemdir. Dermatolojik hastalıklarda sitoloji, ilk kez 1947 yılında Arnault Tzanck tarafından uygulanmıştır. Günümüze kadar Tzanck sitolojisi pek çok eroziv-vezikülobüllöz, noduler ve tümoral hastalıkların tanısında kullanılmıştır.

Günümüzde sitoloji dermatologların küçük bir bölümü tarafından kullanılmakla birlikte; deneyimli eller tarafından yapıldığında bazı deri hastalıkları için hızlı, basit, ucuz, lokal anestezi gerektirmeyen, poliklinik şartlarında yapılabilen ve güvenilir bir tanısal yöntemdir. Tzanck smear ile genodermatozlar (Hailey-Hailey ve Darier hastalığı), infeksiyonlar (herpes enfeksiyonları, molluskum contagiozum, leishmaniasis), otoimmün hastalıklar (pemfigus) ve kutanöz tümörler (bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom, malign melanom, mastositom) gibi pek çok deri hastalığının tanısı konulabilir.

Non-melanom deri kanserlerinin sıklığı dünyada ve ülkemizde gittikçe artmaktadır. Bazal hücreli kanser non-melanom deri kanserleri içinde en sık görülenidir. Bu tümörün tipik sitolojik bulguları olması nedeniyle Tzanck smear ile kısa sürede tanısı konulabilmektedir. Bununla birlikte tek başına sitolojik inceleme yassı hücreli kanseri keratoakantom, aktinik keratoz gibi tümöral lezyonlardan ayırmada yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı non-melanom deri kanserlerinin tanısında sitolojinin altın standart yöntem olan histopatolojiye göre sensitivite ve spesifitesini araştırmaktır.

Çalışmaya klinik olarak non-melanom deri kanseri olduğu düşünülen 53 hasta dahil edildi. Hastaların lezyonlarından slit-skin ve kazıma yöntemleriyle örnekler alındı. Elde edilen materyal lam üzerine yayıldı, havada kurutulduktan sonra giemsa ile boyandı. Histopatolojik inceleme için lezyonlardan eksizyonel veya insizyonel biyopsi alınması için hastalar plastik cerrahi polikliniğine yönlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 25'i kadın, 28'i erkekti. Erkek/kadın oranı 1.12 olarak bulundu. Hastaların yaş ortalaması 62.3 ± 10.9 idi.

Sitolojik incelemede 53 lezyonun 40'ı bazal hücreli kanser, 7'si yassı hücreli kanser, 3'ü aktinik keratoz, 2'si Bowen hastalığı ve 1'i keratoakantom olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak ise 39 hasta bazal hücreli kanser, 5 hasta yassı hücreli kanser, 5 hasta aktinik keratoz, 2 hasta Bowen hastalığı, bir hasta keratoakantom ve bir hasta epitelyal hiperplazi tanısı aldı.

Bu sonuçlarla non-melanom deri kanserleri içinde bazal hücreli kanser için sitolojinin sensitivitesi %94.87, spesifitesi %78.57; yassı hücreli kanser için sensitivitesi %60, spesifitesi %91.66 bulundu.

Anahtar kelimeler: Sitoloji, Tzanck smear, non-melanom deri kanseri

ABSTRACT

Diagnostic value of Tzanck smear in the diagnosis of non-melanoma skin tumors

Cytology is a diagnostic method which studies characteristic features of cells. It was applied for the first time in dermatologic diseases by Arnault Tzanck in 1947. Tzanck cytology has been used for many erosive-vesiculobullous, nodular and tumoral diseases until now.

Cytology has been applied by a few dermatologists as a reliable diagnostic method. It is quick, simple, cheap, not requiring local anaesthesia and performable in outpatient conditions for various skin diseases under the supervision of experienced experts. A great variety of skin diseases such as genodermatoses (Hailey-Hailey and Darier's disease), infections (herpes simplex, molluscum contagiosum, leishmaniasis), immune disorders (pemphigus) and cutaneous tumours (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma, mastocytoma) can be diagnosed by the Tzanck smear.

The frequency of nonmelanoma skin cancers in the world and our country is progressively increasing. Basal cell carcinoma is the most frequently observed type among non melanoma skin cancers. This tumor can quickly be diagnosed by the Tzanck smear since it has typical cytologic findings. Nevertheless, the sole use of cytology is not enough to discriminate squamous cell carcinoma from tumoral lesions such as keratoacanthoma and actinic keratosis.

The aim of this study is to determine the sensitivity and specificity of cytology in diagnosing nonmelanoma skin cancers with respect to histopathology, which is the gold standard method.

Fifty-three patients clinically suspected to have nonmelanoma skin cancer were included in the study. Samples were taken from the lesions of the patients by the slit-skin and scraping methods. The material so obtained was spreaded onto slides. It was dried, stained with Giemsa, and then examined. The patients were

directed to the plastic surgery clinic in order to obtain excisional and incisional biopsy specimens from the lesions for the histopathologic examination.

In the study, 25 patients were female and 28 patients were male. The ratio of male patients to female patients was 1.12. The average age of the patients was 62.3 ± 10.9 years.

As a result of the cytologic study, 40 of the 53 lesions were diagnosed as basal cell carcinoma, 7 of the lesions as squamous cell carcinoma, 3 of the lesions as actinic keratoses, 2 of the lesions as Bowen's disease and one of the lesions as keratoacanthoma. Histopathology confirmed that 39 of the patients were basal cell carcinoma, 5 of the patients were squamous cell carcinoma, 5 of the patients were actinic keratosis, 2 of the patients were Bowen's disease, one of the patients was keratoacanthoma and one of the patients was epithelial hyperplasia.

As a result of these findings, the sensitivity of cytology was 94.87% and the specificity of cytology was 78.57% for basal cell carcinoma. The sensitivity of cytology was 60% and the specificity of cytology was 91.66% for the squamous cell carcinoma.

Key words: Cytology, Tzanck smear, non-melanoma skin cancers

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
TABLO DİZİNİ	IX
GRAFİK DİZİNİ	IX
RESİM DİZİNİ	X
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM	3
II. 1. 1. Tanım	3
II. 1. 2. Epidemiyoloji	3
II. 1. 3. Etiyoloji	3
II. 1. 4. Klinik	6
II. 1. 5. Tanı	8
II. 1. 6. Histopatoloji	8
II. 1. 7. Biyolojik davranış	9
II. 1. 8. Tedavi	10
II. 1. 9. Takip	11
II. 1. 10. Prognoz	11
II.2. YASSI HÜCRELİ KARSİNOM	12
II. 2. 1. Tanım	12
II. 2. 2. Tarihçe	12
II. 2. 3. Epidemiyoloji	12
II. 2. 4. Etiyoloji	13
II. 2. 4. 1. Prekansöröz lezyonlar	14
II. 2. 4. 2. Ultraviyole Radyasyon maruziyeti	16
II. 2. 4. 3. İyonize radyasyon	17
II. 2. 4. 4. Çevresel karsinojenler	17
II. 2. 4. 5. İmmünsüpresyon	17

II. 2. 4. 6. Skarlar	18
II. 2. 4. 7. Termal faktörler	19
II. 2. 4. 8. Genodermatozlar	19
II. 2. 4. 9. Human papilloma virüs (HPV)	20
II. 2. 5. Klinik	20
II. 2. 6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	20
II. 2. 7. Histopatoloji	21
II. 2. 8. Biyolojik davranış	21
II. 2. 8. 1. Rekürrens ve metastaz	21
II. 2. 9. Tedavi	22
II. 2. 10. Takip	22
II.2. 11. Korunma	23
II.3. SİTOLOJİ	23
II. 3. 1. Tanım ve Tarihçe	23
II. 3. 2. Sitolojik İncelemeler İçin Malzemeler	24
II. 3. 3. Tzack Smear Test Hazırlanışı	25
II. 3. 4. Sitolojik Örneklerin Boyanması	25
II. 3. 5. Sitolojik Bulgular	26
III. BİREYLER VE YÖNTEM	29
IV. BULGULAR	31
V. TARTIŞMA	44
VI. SONUÇ	59
VII. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR LİSTESİ

AK:	Aktinik keratoz
BH:	Bowen hastalığı
BHK:	Bazal hücreli karsinom
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EH:	Epitelyal hiperplazi
HPV:	Human papilloma virus
KA:	Keratoakantom
MGG:	May Grünwald giemsa
NMDK:	Non-melanom deri kanseri
Pap:	Papanicolaou
UV:	Ultraviyole
UVA:	Ultraviyole A
UVB:	Ultraviyole B
UVC:	Ultraviyole C
YHK:	Yassı hücreli karsinom

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Fitzpatrick deri tipi sınıflaması	4
Tablo 2: Yassı hücreli kanser risk faktörleri	13
Tablo3: Prekanseroz keratinositik lezyonlar	14
Tablo 4: Yüksek riskli yassı hücreli kanser lezyonları	22
Tablo 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 6: Hastaların yaş gruplarına göre hastalık dağılımları	33
Tablo 7: Hastaların cilt tipine göre dağılımı	34
Tablo 8: Bazal hücreli kanser tanısı alan hastaların lezyon yerleşim yerleri dağılımı	35
Tablo 9: Yassı hücreli kanser tanısı alan hastaların lezyon yerleşim yerleri dağılımı	36
Tablo 10: Bazal hücreli kanser için sitoloji ve histopatoloji sonuçları	39
Tablo 11: Yassı hücreli kanser için sitoloji ve histopatoloji sonuçları	41
Tablo 12: Dermatolojide başlıca sitodiyagnoz uygulamaları	51

GRAFİK DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1: Hastaların tanılara göre dağılımı	31

RESİM DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1a:	BHK lezyonunun klinik görünümü 37
Resim 1b:	BHK lezyonunun Tzanck smear görünümü 37
Resim 1c:	BHK lezyonunun histopatolojik görünümü 38
Resim 2a:	YHK lezyonunun klinik görünümü 40
Resim 2b:	YHK lezyonunun Tzanck smear görünümü 40
Resim 2c:	YHK lezyonunun histopatolojik görünümü 41
Resim 3a:	BH lezyonunun klinik görünümü 42
Resim 3b:	BH lezyonunun Tzanck smear görünümü 42
Resim 3c:	BH lezyonunun histopatolojik görünümü 43

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Non-melanoma deri kanserleri (NMDK) tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanserler arasında olup, sıklığı hızla artmaktadır (1,2). Bu grupta epidermin bazal tabakasındaki ya da kıl foliküllerindeki pluripotent hücrelerden köken alan Bazal Hücreli Kanser (BHK) ile epidermal keratinositlerden gelişen Yassı Hücreli Kanser (YHK) en sık görülen iki kanser tipidir. BHK, stabil, yavaş büyüyen, metastaz riski son derece düşük; YHK ise daha agresif seyirli, hızlı büyüyen ve metastaz riski daha yüksek tümörlerdir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyada her yıl yaklaşık 2-3 milyon kişiye non-melanom deri kanseri, 132.000 kişiye de malign melanom tanısı konmaktadır. Ayrıca kanser tanısı konan her 3 kişiden birinin deri kanseri tanısı aldığı bildirilmektedir (3).

Deri kanseri oluşumuna yol açan risk faktörleri arasında güneş ışınına aşırı maruziyet, cinsiyet, fenotipik özellikler, aile öyküsü, Fitzpatrick I-II deri tipi, çocukluk döneminde güneş yanığı, immünsüpresyon, iyonize radyasyon, Psoralenli UVA (PUVA) tedavileri, çevresel karsinojenler, human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu, yapay ışık kaynakları, nevuslar, genetik sendromlar yer almaktadır (4, 5).

Sitoloji hücrelerin karakteristik özelliklerini incelemeye dayalı bir tanı yöntemidir (6,7). Dermatolojik hastalıklarda sitoloji, ilk kez 1947 yılında Arnault Tzanck tarafından uygulanmıştır (3). Günümüzde sitoloji dermatologların küçük bir bölümü tarafından kullanılmakla birlikte kutanöz yayma muayenesi, deneyimli eller tarafından yapıldığında, bazı deri hastalıkları için hızlı, basit, ucuz ve güvenilir bir tanısal yöntemdir.

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, her yaş ve cinsiyette, klinik olarak tümöral lezyon düşünülen 53 hasta alındı. Hastaların lezyonlarından Tzanck smear yöntemiyle sitolojik örnekler alınıp giemsa ile boyandıktan sonra mikroskopta incelendi. Daha sonra lezyonun total eksizyonu veya lezyondan insizyonal biyopsi yapılarak alınan doku histopatolojik tanı amacıyla patoloji laboratuvarına gönderildi.

Bu çalışmada tümöral deri lezyonlarının tanısında ucuz, pratik, noninvaziv bir yöntem olan yayma sitolojisi ile invaziv, zaman alan, pahalı bir yöntem olan biyopsi ve histopatolojik incelemeyi karşılaştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

II. 1. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

II.1.1. Tanım

Bazal hücreli kanser (BHK) epidermisin bazal hücrelerinden veya kıl follikülünün dış kök kılıfından geliştiği düşünülen, yavaş büyüyen, tedavi edilmediğinde lokal olarak invazyon gösteren, ciddi doku hasarı oluşturan, ancak nadiren metastaz yapan malign bir deri tümörüdür (8,9).

II.1.2. Epidemiyoloji

Bazal hücreli karsinom primer deri tümörlerinin en sık görülenidir. Melanom dışı deri tümörlerinin % 75'ini oluşturur (9,10). Karakteristik olarak açık tenli kişilerde ve güneş gören bölgelerde ortaya çıkar (11,12). Tüm lezyonların % 80'i baş ve boyun bölgesinde, %20'si ise burun üzerinde yerleşim gösterir (9,10). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülmektedir. Bazal hücreli kanser insidansında dünya genelinde yılda %3-10 artış olduğu tahmin edilmektedir (9). Her geçen yıl insidansı ve mortalitesi artış göstermektedir. Bunun nedeninin bilinçsiz güneşlenme, ozon tabakasının incilmesi ve yaşam süresinin uzaması olabileceği düşünülmektedir. Bazal hücreli kanser görülme sıklığı yaşlı bireylerde belirgin bir artış gösterir (13). İleri yaş grubunda daha sık olmasına rağmen, 50 yaş altında da görülme sıklığı giderek artmaktadır (9).

II.1.3. Etiyoloji

Bazal hücreli karsinomlar her ne kadar belirli bir neden yokken gelişebilirse de bazı predispozan faktörden söz edilebilir (14).

1. Ultraviyole ışınına maruziyet: BHK patogenezinde en sık ultraviyole (UV) rol alır (14). UV bandı A (315-400nm), B (290-315nm), C (1-290nm) olmak üzere 3 kısımdan oluşmuştur.

Güneşin UV ışınlarının %95'i dünyaya ultraviyole A (UVA) olarak ulaşır. Kalan %5'lik kısım ise ultraviyole B (UVB) olarak ulaşır (15). Ultraviyole B, eritem (güneş yanığı), deri kanseri gelişimi ve bağışıklık sisteminin baskılanmasından sorumludur. Ultraviyole A deri yaşlanmasından, deri kanseri gelişimi ve bağışıklık

sisteminin baskılanmasından sorumludur. Aynı zamanda UVB'nin karsinojenik etkilerini artırır ve hasarını şiddetlendirir. Tümörün gelişimi için özellikle erken yaşlarda aralıklı güneş maruziyeti önem taşımaktadır (16).

2. Deri tipi: BHK açısından yüksek risk grubunu açık tenli, kızıl-sarı renk saç, açık renk gözlü ve kuru cilt özelliği olan bireyler oluşturmaktadır. En fazla risk altındaki hastalar Fitzpatrick sınıflamasına göre Tip 1 ve 2'ye uyan, güneş yanığı öyküsü bulunan hastalardır (17). Fitzpatrick deri tipi sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1. Fitzpatrick deri tipi sınıflaması

Cilt tipi	Cilt özellikleri	Kişisel özellikler
Tip 1	Çok kolay yanar, asla bronzlaşmaz. Soluk beyaz cilt	Çok sarışın; sarı/kızıl saç rengi, mavi göz, çilli cilt
Tip 2	Kolay yanar, çok az bronzlaşır. Beyaz cilt	Sarışın; sarı/kızıl saç rengi, mavi/yeşil/ela göz
Tip 3	Bazen güneş yanığı olur, çok yavaş bronzlaşır. Açık kahverengi cilt	Sarışın; saç/göz rengi fark etmez
Tip 4	Güneş yanığı azdır, ileri derecede bronzlaşır. Kahverengi cilt	Genellikle Akdeniz insanı
Tip 5	Nadiren yanık olur, çok iyi bronzlaşır. Koyu kahverengi cilt	Ortadoğu insanı
Tip 6	Asla yanmaz, kalıcı bronzlaşır. Siyah cilt	Siyahi kişiler

3. İleri Yaş: BHK sıklıkla ileri yaş grubu hastalarda görülmekle birlikte son yıllarda cazibesi artan güneşlenme alışkanlığına bağlı genç yaş grubunda da görülmeye başlanmıştır. 40 yaşın altındaki hastaların çoğu kadınlardır (15).

4. Erkek cinsiyet

5. Yanık: Vezikülasyona yol açan özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde gelişen güneş yanığı sayısı önem arz etmektedir.

6. Ailede deri kanseri öyküsünün bulunması

7. İyonize radyasyon (X ışınlarına maruziyet) (18)

8. Arsenik, katran türevlerine maruziyet: Uzun süren inorganik arsenik intoksikasyonunun neden olduğu deri karsinomlarının çoğu yassı hücreli karsinomdur. Ancak nadiren de olsa başta süperfisiyel BHK olmak üzere BHK'ye de neden olabilir (19).

9. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar: İmmüsupresyon ya da immün yetmezlik durumlarında BHK gelişme sıklığı artar. Çoğunlukla organ transplant çalışmalarından elde edilen bilgiler, bu popülasyonda YHK'den daha az olmakla birlikte BHK sıklığının arttığını göstermektedir. Bu hastalarda BHK daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha kolay yayılır, sıklıkla çok sayıda olur ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak arttırırlar. Transplant alıcılarında BHK genellikle kol ve gövde yerleşimlidir (4)

. Bu hastalarda metastatik, çoklu infundibulokistik ve skar üzerinde agresif morfeiform tip BHK dahil daha agresif BHK'lar daha sık bildirilmektedir (20).

10. Diğer nadir görülen nedenler:

a. Yoğun fotokemoterapi (21) ve PUVA tedavisi: Psöriazisli hastalarda PUVA tedavisini takiben BHK gelişebilir (22)

b. HPV enfeksiyonu (19)

c. Bacaklarda staz dermatiti (19)

d. Tütün kullanımı (13)

e. Genodermatozlar

f. Nevosellüler nevüsler: Kadınlarda, BHK gelişme riski nevosellüler nevüslerin sayısı ile ilişki gösterir (19)

g. Jadassohn'un nevüs sebaseumu

h. Gorlin Sendromu (Bazal Cell Nevüs Sendromu)

i. Bazex Sendromu

j. Xeroderma Pigmentosum

k. Rombo Sendromu

l. Albinizm (19)

II.1.4. Klinik

Bazal hücreli karsinom hemen her zaman kıl folikülü bulunan deride gelişir (4). Genellikle erkeklerde daha sık gözlenir. Primer BHK baş boyun bölgesinde %86 oranında görülürken, gövde ve ekstremitelerde bu oran %7 civarındadır. Baş-boyunda en sık bulunduğu yerler; burun (%25.5), yanak (%16), periorbital alan (%14), skalp (%11) ve periauriküler alan (%11)'dır (15). Bununla birlikte daha korunmalı bölgeler olan postauriküler, nazolabiyal ve iç kantal bölgede de yerleşim görülmektedir. Bazal hücreli karsinom saptanan olguların yaklaşık %40'ında 10 yıl içerisinde bir veya daha fazla BHK gelişmesi beklenir (21).

Lezyon çoğunlukla asemptomatiktir, fakat nadiren hassasiyet veya ağrıya sebep olabilir. Bu durum agresif büyüyen tiplerde perinöral yayılım açısından ipucu olabilir (18). Genellikle tek bir lezyon şeklinde görülür. Çok sayıda lezyonlar sıklıkla kalıtsal sendromlara eşlik eder (23,24).

Bazal hücreli kanserin klinik görünümleri ve histolojik bulguları birbirinden farklı alt grupları tanımlanmıştır. Bu alt gruplar arasında nodüler, yüzeyel, pigmente, morfeiform BHK ve Pincus'un fibroepitelyoması yer alır.

a) Nodüler BHK :

En sık görülen klinik tiptir ve tüm olguların % 60'ını oluşturur (4). Genellikle baş-boyun lokalizasyonunda olmak üzere, güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Tipik nodüler BHK; telenjektatik yüzeyle ve yarı saydam, inci tanesine benzeyen kubbe şeklinde papüldür (8,24). Merkezde ülseri bulunan ve kenarları kalkık, endüre lezyon '**rodent ülser**' olarak adlandırılır (4). Ayırıcı tanılar arasında dermal nevus, amelanotik melanom, deri eki tümörleri, dermatofibrom, skar ve YHK yer alır (9).

b) Pigmente BHK

Nodüler BHK'nin artmış melanizasyon gösteren alt tipidir ve tüm BHK vakalarının yaklaşık % 6'sını oluşturmaktadır (23). Nodüler bazal hücreli karsinomdan tek farkı pigmente olmasıdır. Özellikle koyu tenlilerde görülen siyah ve kahverengi şeffaf papüllerle karakterizedir (4). Ayırıcı tanısında nodüler melanom, yüzeyle yayılan malign melanom, lentigo maligna melanoma, deri eki tümörü, bileşik nevus, mavi nevus, seboreik keratoz ve pigmente spitz nevus düşünülmelidir (8,9).

c) Morfea benzeri veya sklerozan BHK

Tüm BHK vakalarının %5'ini oluşturur. Agresif büyüyen bir varyanttır. En önemli özelliği klinik olarak görüldüğünden çok daha geniş bir alana yayılmış olmasıdır. Tipik lezyon soliter, deri seviyesinde ya da deprese, parlak, endüre, sarımsı renkte bir plaktır. Skatrise ya da morfeaya benzer (4). Ayırıcı tanılar arasında skar, morfea ve trikoepitelyoma düşünülmelidir (9).

d) Yüzeyle BHK

Olguların % 15'ini oluşturur. Diğer BHK tiplerinden farklı olarak daha genç yaşta ve genellikle gövdede yerleşim gösterir. Eritemli, kepekli, infiltrasyonu az olan bu ekzema benzeri lezyonlar periferde doğru genişleyerek büyürler. Ayırıcı tanıda Bowen hastalığı, ekzema ve psöriazis düşünülmelidir (4).

e) Pincus'un Fibroepitelyoması

Genellikle sırtta yerleşir. Lezyon bir veya birkaç tane, orta derecede sert, sapsı olabılen, üzerı düz, açık kırmızı renklı bir nodıldür. Klinik olarak fibroma benzer (4). Ayırıcı tanısında amelanotik melanom, papillomatöz dermal nevus ve fibrom düşünölmelidir (9,25).

II.1.5. Tanı

Bazal hücreli kanserin kesin tanısı lezyondan biyopsi ile alınan dokunun histopatolojik incelenmesi ile konulur. Shave biyopsi yüzeysel materyal sağladığı için, BHK'de punch veya eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir (4,9,23).

II.1.6. Histopatoloji

Histopatoloji, alt tiplere göre değışiklik gösterse de periferel palizadlanma yapan hücrelerden oluşın epitelyal hücrelerle karakterize tümör adacıkları, özel bir stroma ve tümör adacıklarının stromada oluşturduğı retraksiyon sonucu meydana gelen '**peritümöral laküna**' BHK'lerin büyük çoğunluğında ortak histolojik özelliklerdir (9,24).

Bazal hücreli karsinomdaki spesifik hücelere bazalyoma hüceleri denir ve bu hüceler oval, büyük bir nükleus ve az miktarda sitoplazma içerirler. Bu hüceler bazal tabaka hücelerinden çekirdek/sitoplazma oranının yüksekliğı ve intersellüler uzantılarının olmaması ile ayrılırlar. Bu hüceler kural olarak uniformdur ve anaplastik özellikler göstermezler. Metastaz durumunda bile anormal mitoz izlenmez. Bu hücelerin çapları ve boyanma miktarları birbirine yakındır. Konnektif doku stroması tümörle birlikte büyür ve tümör adacıkları arasında paralel demetler halinde görülür. Tümör adacıkları ile stroma arasında stromal retraksiyona bağı '**peritümöral laküna**' izlenebilir. Bu lakünalar BHK diğır tümörlerden ayrımını sağlamaktadır (4,24).

Histolojik olarak bazal hücreli karsinom kıl yapıları, sebace glandlar, tübüler glandlar gibi deri ekleri yönünde farklılaşma gösterebilir ve sırasıyla keratotik, sebaceus farklılaşma gösteren BHK ve adenoid BHK olarak adlandırılırlar. Diferansiyasyon göstermeyenler ise solid BHK olarak adlandırılırlar. Bunlar sınırlı

ve infiltratif iki alt gruba ayrılırlar. Bu histolojik görünümle aynı zamanda BHK'nın davranış biçimini belirlerler (4).

II.1.7. Biyolojik Davranış

1. Metastaz

Bazal hücreli kanser oldukça yaygın görülmesine rağmen metastazı oldukça azdır. Metastaz %0.0028-0.55 arasında değişen oranda bildirilmiştir (26,27). Metastatik BHK'ların yaklaşık %85'i primer lezyonu baş boyun bölgesinde olan lezyonlardan gelişir (26,28). Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür (26,29). Hastanın başlangıçtaki yaşı, lezyonun yeri ve büyüklüğü, invazyon derinliği, süresi, rekürren olması, inkomplet cerrahi eksizyon, çok sayıda lezyon ve infiltratif histolojik patern metastaz gelişiminde rol oynar (26). Primer tümör oluşumuyla metastaz arasındaki ortalama süre 9 yıldır (26,27).

Metastaz oranı 3 cm'den büyük tümörler için %2, 5 cm'den büyük tümörler için %25 ve 10 cm'den büyük tümörler için %50'ye varmaktadır (26,30). Nazolabial, paranazal ve retroauriküler bölgeler ve iç kantus kritik bölgeler olarak sayılmaktadır. Fakat herhangi bir histolojik varyantın (bazoskuamöz, mikronodüler, infiltratif veya morfea) rekürrens/metastaz için yatkınlık yaptığına dair kanıt yoktur (26,29,31).

Lattes ve Kessler'in tanımlamasına göre bir lezyonun metastatik BHK olarak sınıflanabilmesi için uyması gereken üç kriter bulunur: (26)

1. Primer lezyon deride olmalı ve mukozada olmamalı
2. Metastaz primer tümörden uzak bir bölgeye olmalı ve direkt yayılım sonucu olmamalıdır
3. Metastatik ve primer tümörlerin her ikisi de benzer histopatolojiye sahip olmalıdır

2. Lokal İnvazyon:

Bazal hücreli kanser genellikle yavaş büyüyen, metastaz yapmaktan çok lokal invazyon gösteren bir tümördür. Tümör tedavi edilmezse subkutan doku, kas, hatta kemiğe yayılım gösterir. Anatomik füzyon bölgeleri tümör ilerlemesine düşük direnç

gösterir. Nazolabial veya retroaurikular sulkustaki tümörler daha invaziv olabilir, bu nedenle bu bölgelerdeki lezyonların daha geniş eksizyonu gerekir (9).

3. Perinöral İnvazyon:

Perinöral invazyonun BHK'da %0,2-3,8 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Sıklıkla histolojik olarak agresif veya rekürren lezyonlarda görülmektedir. Önceden tedavi edilmiş deri kanseri olan bölgede ağrı, parestezi, güçsüzlük veya paralizi gibi fokal nörolojik semptomlar sinir tutulumu şüphesi uyandırmalıdır (9).

4. Rekürrens

Tümörün yerleşimi, klinik ve histolojik tipi, uygulanan tedavi, ilk tedaviye alınan yanıt ve kişinin immun durumu primer BHK'nın seyrini belirleyen faktörlerdir. Yüzün santral kısmında yerleşen tümörlerde, morfeik, mikronodüler ve infiltratif histolojik varyantlarda rekürrens fazladır (4). Radyoterapiden sonra tekrarlayan tümörler genellikle agresif ve infiltratif özelliktedir (13). Rekürren BHK, operasyon bölgesinde endurasyon, eritem, ülserasyon veya kanama ile karakterizedir. Beş yıllık rekürrens hızı tedavi şekline bağlı olarak değişmekle birlikte yaklaşık %5'tir (19,32). Uzun süreli izlemlerde bu oran %9'a çıkmaktadır (33).

Rekürrenslerin büyük çoğunluğu ilk cerrahi işlemi takiben üç yıl içinde görülürken, yaklaşık % 20'si cerrahiden 6-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Mohs mikrografik cerrahisini takiben rekürrens oranının % 1'in altına düştüğü bildirilmiştir (18).

II.1.8. Tedavi

Bazal hücreli karsinomun tedavisi lezyonun anatomik lokalizasyonuna ve histolojik özelliklerine göre seçilir. Tedavi yaklaşımları standart cerrahi eksizyon, çeşitli yöntemlerle destrüksiyon, Mohs mikrografik cerrahisi ve topikal kemoterapidir. Tedavide kür sağlamanın en iyi yolu primer tümörün uygun şekilde tedavi edilmesidir. Çünkü rekürren tümörlerde tekrar riski ve lokal doku hasarı daha fazladır (9).

II.1.9. Takip

Bazal hücreli karsinomda rekürrensler genellikle bir ile dört yıl arasında olmaktadır. Bu nedenle en az beş yıl takip etmek önemlidir. Lezyonların mümkün olduğunca erken dönemde eksize edilmesi durumunda operasyon izi ve fonksiyonel kayıp da o kadar az olacaktır. Hastalar takiplerine uyum göstermeleri açısından bilgilendirilmeli ve eğitilmelidirler. Aynı anda birden fazla BHK'sı bulunan hastalar daha sık kontrollere çağrılmalıdırlar. BHK eksizyonunu takiben bir yıl içinde yeni tümör oluşma olasılığı %33' tür. Beşinci yılda yeni BHK oluşma olasılığı da %36'dır (15).

Tümör rekürrens olasılıklarını artıran faktörler: (15)

- 1) Lezyonun uzun zamandır bulunması
- 2) Yüksek riskli bölgelerde yerleşik olması (yüz orta hat, kulak)
- 3) Tümörün büyüklüğü
- 4) Agresif klinik ya da histolojik özellikli olması (morfeiform, perinöral invazyon, ihmal edilmiş tümör, yetersiz tedavi edilmiş veya rekürren lezyon veya radyasyon maruziyeti öyküsü)

II.1.10. Prognoz

Uygun şekilde tedavi edilirse BHK hastalarında prognoz mükemmeldir. Mohs mikrografik cerrahisi ile kür oranı %99'a ulaşmaktadır. Primer tümörler için kür oranları yüksek olsa da, hasta rekürrens ve yeni primer tümör gelişimi açısından takip edilmelidir. İkinci primer BHK gelişme riski %36–50 olarak bildirilmiştir. Periyodik olarak tüm vücut deri muayenesi ve güneş koruyucu kullanımı önerilmektedir (9). Oral retinoid tedavisi yeni BHK'ların gelişmesini önleyebilmekte veya geciktirebilmektedir (34). Rekürren tümörlerde, tekrarlama riski ve tümörün agresifliği artsa da, bu tümörlerde de prognoz iyidir. Rekürren hastalık öyküsü olan hastalar, çok daha sık aralıklarla takip edilmelidirler. Metastatik hastalıkta prognoz kötüdür. Ortalama yaşam süresi tanı anından itibaren 8-10 aydır (9).

II.2. YASSI HÜCRELİ KARSİNOM

II.2.1. Tanım

Yassı hücreli kanser, deri ve mukozal yüzeylerin suprabazal epidermal keratinositlerinden köken alan, lokal infiltrasyon ve doku hasarı yapabilen malign bir deri tümörüdür (8,35). Karsinoma in situ olarak başlayarak, dermis, subkutan doku, kas, kıkırdak ve kemiğe kadar invazyon gösterebilir. Bölgesel lenf bezi ve uzak metastaz görülebilir (36).

II.2.2. Tarihçe

1775 yılında ilk kez Pott tarafından baca temizleyicilerinin kanseri olarak tarif edilmiştir. Bacalardan ipele sarkıtılan çocuklarda, is ve katranla kirlenmiş ipin skrotumlarında yaptığı kronik travmanın YHK gelişimine sebep olabileceğini bildirmiştir (37). Kanser gelişimi ile UV maruziyeti arasındaki ilişkiyi ise 1800'lü yılların sonlarında Unna isimli araştırmacı denizcilerde göstermiştir (38).

II.2.3. Epidemiyoloji

ABD Ulusal kanser enstitüsünün 2007 yılı raporuna göre her yıl ortalama 1-1,3 milyon yeni NMDK gelişimi beklenmekte ve %20-25'ini YHK oluşturmaktadır. Beklenen ölüm sayısı 2740 olup, ölümlerin büyük çoğunluğunu YHK oluşturmaktadır (37). Yassı hücreli kanser insidansı yaşla birlikte artar ve özellikle kırk yaş üstünde insidansda keskin bir artış görülür. Günümüzde beyaz ırkta YHK için yaşam boyu risk % 15'dir ve bu yirmi yıl öncesinin yaklaşık iki katıdır (35). Bronzlaşma salonlarının kullanımının artması, dışarıda daha fazla vakit geçirilmesi, giyim tarzında değişiklikler, ozon tabakasının incilmesi gibi sebeplerle UV ışınlarına maruziyetindeki artış ve yaşam süresinin uzaması YHK insidansındaki bu artışın nedeni olabilir (35,39).

Son birkaç dekatta toplumun bilinçlenmesi ve yüksek riskli lezyonların agresif tedavisi sonucunda YHK mortalitesinde % 20 düşüş olduğu belirlenmiştir. Yassı hücreli kanser tanısı alan hastalarda sonraki 3-5 yıl içerisinde NMDK gelişme riski % 44-50 olup, yeni YHK gelişme riski % 18-30'dur (35).

Yassı hücreli kanser erkeklerde iki kat daha sık görülür (8). Bu, erkeklerde yaşam boyu UV maruziyetinin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde kadınların uzun saçlı olmaları ve ruj kullanmaları, kulak ve dudakta daha az YHK görülmesinin nedeni olabilir (35).

Deri pigmentasyonu ile YHK gelişimi arasında ters ilişki bulunmaktadır. Bu büyük oranda eumelaninin koruyucu etkisine bağlıdır. Bu nedenle beyaz tenli, mavi gözlü, sarışın, kıvılc saçlı, zor bronzlaşan kişiler en fazla riskli grubu oluşturur. Pigmentasyondaki artış YHK insidansında düşüşe sebep olmaktadır (35).

II.2.4. Etiyoloji

Yassı hücreli kanser gelişme eğilimini arttıran faktörler tablo 2’de gösterilmiştir. Sıklıkla hastalarda bu faktörlerin birkaçının birlikteliği YHK gelişimine yol açar (35).

Tablo 2. Yassı hücreli kanser risk faktörleri

➤ Prekanseroz lezyonlar (aktinik keratoz, bowen hastalığı) ➤ UV maruziyeti ➤ İyonize radyasyon ➤ Çevresel karsinojenler ➤ İmmüsupresyon ➤ Skarlar ➤ Yanıklar veya kronik sıcak maruziyeti ➤ Kronik yaralar ve inflamatuvar dermatozlar ➤ HPV ➤ Genodermatozlar (albinizm, kseroderma pigmentozum, porokeratoz, epidermolizis büllöza)

HPV: Human papilloma virüs UV: Ultraviyole

II.2.4.1. Prekanseröz Lezyonlar

İnvaziv karsinoma dönüşme olasılığı olan ve histopatolojik olarak epidermise sınırlı atipi gösteren lezyonlardır (40,41). Prekanseröz keratinositik lezyonlar tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Prekanseröz keratinositik lezyonlar

- Aktinik Keratoz
- Arsenik Keratozu
- Termal Keratozlar
- Hidrokarbon Keratozu
- Kronik Radyasyon Keratozu
- Kronik Skar Keratozu
- Reaksiyonel Keratozlar
- PUVA Keratozları
- Viral Keratozlar
 - ✓ Bowenoid Papüloz
 - ✓ Epidermodisplazia verrusiformis
- Bowen Hastalığı
- Queyrat Eritroplazisi
- Eritroplaki
- Lökoplaki

PUVA: psörolanli ultraviyole A tedavisi

Aktinik keratozlar (AK); uzun süreli UV'ye cevap olarak gelişen, histolojik olarak atipik epidermal keratinositlerden oluşan kutanöz neoplazilerdir (40). Aktinik keratozların, kutanöz YHK öncüsü olduğu yaygın olarak kabul görmüştür (41).

Aktinik keratoz gelişimi için risk faktörleri arasında kişisel faktörler (yaş, erkek cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi I ve II, açık renk göz, sarı veya kırmızı saç, bağışıklık sisteminin baskılanması, bazı genetik sendromlar) ve UV maruziyeti yer alır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; p53 tümör baskılayıcı gendeki mutasyonların AK başlangıcı ve bu lezyonların YHK'ye dönüşmesinde anahtar rol oynadığını göstermektedir (40).

Lezyonlar tipik olarak kulak üstleri, alın üstü, nazal köprü, malar çıkıntı, el dorsali, önkol ekstansör yüzü, kollar ve saçlı deri gibi en fazla güneş gören alanlardadır (42). Lezyonlar genellikle 1 cm'den küçük, minimal eritemli ve kuru, yapışkan skuamlıdır (41,43). Aktinik keratozların dudakta yerleşen şekli aktinik keilit olarak adlandırılır ve genellikle alt dudakta ortaya çıkar. Aktinik keilit, dudakta kuruluk, skuam, fissür, erozyona yol açar. Dudağın vermilyon sınırı belirsizleşir, lökoplaki ve hiperkeratoz eşlik edebilir. Aktinik keilit üzerinde dirençli ülserlerin ve endüre alanların gelişmesi YHK'ye dönüşümün habercisi olabilir (40). Histolojik özelliklere göre AK'lerin hipertrofik, atrofik, bowenoid, akantolitik ve pigmente olmak üzere beş tipi tanımlanmıştır (41).

Aktinik keratozların büyük çoğunluğunda stratum malpighi tabakasındaki keratinositlerde düzensiz dizilim ile birlikte polarite kaybı, pleomorfizm, nükleer atipi ve nadir diskeratotik keratinositler görülür. Atipik hücreler tüm epidermal kalınlığa ulaşmaz ve nadiren adneksial yapılara uzanırlar (41).

Aktinik keratoz lezyonu tedavisiz bırakılırsa; kendiliğinden geriler, değişmeden kalır veya invaziv YHK'ye progresyon gösterir (41). Aktinik keratozdan invaziv YHK'ye dönüşüm olasılığı yılda lezyon başına %0.075-0.096 olarak hesaplanmaktadır (42). Aktinik keratozdan köken alan YHK vakalarının büyük çoğunluğu, düşük malign potansiyelli iyi diferansiye YHK olarak sınıflandırılabilir (41). Aktinik keratozdan gelişen YHK'lerde metastaz riski % 1-6 oranında

bildirilmiştir. Aktinik keilit zemininden gelişen YHK'lerde ise bu oranın % 20'ye çıktığı bildirilmiştir (40).

Bowen hastalığı (BH) in situ YHK olarak da bilinir (8,44). İlk olarak 1912 yılında John T. Bowen tarafından tanımlanmıştır. Her ne kadar güneş gören ve görmeyen tüm vücut bölgelerinde görülse de, tipik olarak altmış yaş üstündeki kişilerde, güneşe maruz kalan baş-boyun bölgesi ve kadınlarda alt bacakta yavaş büyüyen, keskin sınırlı, eritemli skuamlı plak şeklinde görülür (40). Hiperkeratoz, krutlanma ve fissürleşme sıklıkla eşlik eder (44). Lezyonlar genellikle tektir, ancak hastaların % 10-20'sinde multipl lezyon görülür. Etiyolojide rol oynayan faktörler arasında güneş maruziyeti dışında arsenik ve iyonize radyasyon maruziyeti, bağışıklık sisteminin baskılanması ve bazı HPV tipleriyle (özellikle HPV 16) enfeksiyon yer alır (8,40).

Teorik olarak epidermise sınırlı olması nedeniyle metastaz riski yoktur, ancak tedavi edilmezse yavaş bir şekilde invaziv YHK'ye progresyon gösterebilir (8). Bowen hastalığının invaziv YHK'ye dönüşme riski yaklaşık %3-5 ve invaziv YHK geliştikten sonra metastaz riski yaklaşık % 13 olarak bildirilmiştir (40).

Bowen Hastalığı penis veya nadiren vulvada görüldüğünde Queyrat eritroplazisi olarak adlandırılır (8). Queyrat eritroplazisi sıklıkla sünnetsiz erkeklerde penis, prepsiyum veya üretrada, tek veya multipl, kırmızı, düz, kadifemsi plaklar şeklinde ortaya çıkar. Risk faktörleri arasında sünnetsiz olma, travma, kötü hijyen, smegma irritasyonu, sürtünme, travma, genital herpes enfeksiyonu ve HPV 16, 18 enfeksiyonu yer alır. Klinik görünümü BH'den farklı olsa da, histopatolojik görünümü aynıdır (36). İnvaziv YHK'ye dönüşme riski BH'den daha fazladır ve yaklaşık olarak %10'dur. İnvaziv YHK'ye dönüşen hastalarda metastaz riski yaklaşık % 20 olarak bildirilmiştir (40).

II.2.4.2. Ultraviyole radyasyonu maruziyeti:

Dünya genelinde YHK insidansı güneşli bölgelerde daha yüksektir. Yassı hücreli kanser insidansının enlem derecesinin her 8-10° düşüşünde iki katına çıktığı ve ekvatorda maksimuma ulaştığı bildirilmiştir (35). Epidemiyolojik çalışmalar kümülatif güneş maruziyetinin (özellikle UVB'nin) YHK gelişiminde ana etken

olduğunu göstermiştir. Yoğun veya aralıklı güneş maruziyetinin ise BHK ve melanom gelişiminde etkili olduğu kabul edilmektedir (16,37).

Ultraviyole radyasyonu maruziyeti, BHK gelişimine göre YHK gelişimiyle daha çok ilişkilidir. Artan UV maruziyetiyle YHK oranı, BHK oranına göre çok daha hızlı artar. Psöriasis için uzun süreli PUVA tedavisi alan hastalarda NMDK sıklığında 30 kat artış saptanmıştır ve bunların çoğunun YHK olduğu bildirilmiştir (35).

II.2.4.3. İyonize radyasyon:

Uzun süreli düşük doz iyonize radyasyon uygulaması NMDK'lerle, özellikle BHK ile ilişkilidir. Bununla birlikte YHK ile ilişkisi de tanımlanmıştır. İyonize radyasyonun YHK gelişme riskini de yaklaşık üç kat artırdığı bildirilmiştir (44). Kronik radyasyon sonrası gelişen YHK'nin, UV maruziyeti sonrası gelişen YHK'ye göre rekürrens ve metastaz riski daha fazladır (40,44). Radyasyon maruziyeti ile ilişkili vakalarda BHK/YHK oranı yaklaşık 5/1 olsa da, ölüm oranları karşılaştırıldığında BHK/YHK oranı yaklaşık 1/3'tür. İyonize radyasyon maruziyeti ile YHK gelişimi arasındaki süre ortalama 20-23 yıldır (44).

II.2.4.4. Çevresel karsinojenler:

Yassı hücreli kanser gelişimine yol açan arsenik, aromatik hidrokarbonlar gibi birçok mesleki ve çevresel karsinojen mevcuttur. Genellikle kimyasal karsinojenler BHK'den ziyade YHK oluşumu ile ilişkilidir. Böcek ve bitki öldürücülere maruziyet de YHK gelişimi ile ilişkilidir (35). Ayrıca sigara ve alkol kullanımı ile ağız boşluğundaki YHK arasında kuvvetli bir ilişki vardır (8,35).

II.2.4.5. İmmünsüpresyon:

Konağın bağışıklık durumunun birçok tümörde olduğu gibi kutanöz YHK'de de hastalığın insidansı ve gidişatı üzerine etkisi vardır. Risk altındaki hastalar arasında immünsüpresif ajan kullanan transplant hastaları, altta yatan malignitesi olanlar (özellikle lenfoma, lösemi) ve HIV pozitif hastalar yer alır (44).

Kronik immünsüpresyon özellikle güneş gören bölgelerde YHK gelişiminde artışa yol açar (35). Renal transplant hastalarında YHK sıklığında 50-100 kat artış saptanmıştır (45-48). Normal popülasyonda BHK/YHK oranı 3-4/1 iken, bu oran transplant hastalarında 1/2-1/4 olacak şekilde tersine döner (46,48-50). Yassı hücreli kanserler genellikle bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi başlangıcından yaklaşık 3-7 yıl sonra gelişirler (35). Kortikosteroidler, azatiyoprin, siklosporin bu hastalarda YHK gelişimi ile en sık ilişkili bulunan bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlardır (35,49).

Transplant hastalarında deri kanserlerinin en sık görüldüğü bölgeler baş, el sırtı, ön kollar ve üst gövde gibi güneşe maruz kalan bölgelerdir; ancak normal bireylere göre alt gövde ve üst ekstremiteler yerleşimli lezyonların insidansında da artış mevcuttur (44).

Bu hastalarda UV maruziyeti, transplantasyon anında hastanın yaşı, bağışıklık sistemi baskılanmasının düzeyi ve süresi deri kanseri gelişme riskini arttıran başlıca faktörlerdir. Kalp transplantasyonu hastaları genellikle daha yüksek düzeylerde bağışıklık sistemini baskılayıcı ajan kullandıkları için, bu hastalarda renal transplant hastalarına göre YHK gelişme riski üç kat daha fazladır (44). Transplant hastalarında multipl tümör insidansı, lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz riski ve mortalite oranı artmıştır (44,49).

Lösemi ve lenfomalı hastalarda YHK insidansı artmıştır ve bu hastalarda görülen YHK'ler daha agresif olma eğilimi gösterirler (35).

Kazanılmış immun yetmezlik sendromlu hastalarda NMDK gelişme riski 3-5 kat artmıştır ve YHK/BHK oranı yaklaşık 1/7'dir. Bu hastalarda YHK'lerin daha erken yaşta ortaya çıktıkları, lokal rekürrens ve metastaz risklerinin daha fazla olduğu ve % 50 mortaliteye sahip oldukları bildirilmiştir (20).

II.2.4.6. Skarlar

Skar ve kronik yaralar üzerinden YHK gelişme riski oldukça fazladır (36). Günümüzde yanık skarlarından gelişen kanserler için Marjolin ülseri terimi

kullanılmaktadır. Marjolin ülserlerden gelişen kanserlerin yaklaşık % 75-96'sını YHK oluşturur (44).

Kronik skar zemininde gelişen YHK patogenezinde; tekrarlayan doku ülserasyonu/onarımı sonucu zamanla hücresel hafızanın kaybolduğu, hücresel diferansiyasyonun progresif olarak azaldığı ve sonuç olarak tümör geliştiği ileri sürülmüştür (40,44). Yanık skarlarının yaklaşık % 2'sinin malign transformasyona uğradığı tahmin edilmektedir (9). Klasik kutanöz YHK'den farklı olarak yanık skarlarından gelişen YHK alt ekstremitelerde daha sıktır. Her ne kadar kadınlarda yanık daha sık görülse de; skar karsinomları erkeklerde üç kat daha fazla görülür (44). Hasar ile malignite başlangıcı arasındaki süre ortalama 36 yıldır (40). YHK'lerin büyük çoğunluğu iyi-orta diferansiyedir, fakat bölgesel lenf nodlarına % 36-54 oranında metastaz eğilimi gösterir. Beş yıllık sağ kalım oranları % 52-75'dir (44).

Yassı hücreli kanser; diskoid lupus eritematozus, liken planus, morfea, liken sklerozis et atrofikus, distrofik epidermolizis bülloza, porokeratoz gibi kronik inflamatuvar hastalıklar üzerinden de gelişebilmektedir (35,36,44). Bu YHK'ler, yüksek rekürrens ve metastaz potansiyelleri ile daha agresif bir seyir göstermektedirler (36). Nadiren de olsa kronik enfeksiyon (perianal piyoderma, osteomyelit, kromomikozis, granüloma inguinale, lupus vulgaris, lepra vb.) zemininden YHK gelişebilir (35). Bu YHK'lerin de rekürrens ve metastaz potansiyelleri yüksektir (44).

II.2.4.7. Termal faktörler

Kronik ısı maruziyeti YHK gelişimine yol açabilmektedir. Kronik olarak ısıya maruz kalan deride '**eritema ab igne**' olarak adlandırılan karakteristik eritemli, kahverengi, kalın, retiküler yamalar oluşur. Zaman içinde eritema ab igne üzerinde YHK gelişebilir (40).

II.2.4.8. Genodermatozlar:

Birçok kalıtsal hastalık YHK gelişimine yol açabilmektedir. Okülökutanöz albinizm, ksero derma pigmentozum, porokeratozlar, diskeratozis konjenitanın oral

lezyonları, epidermodisplazya verrusiformis, epidermolizis büllozanın distrofik formlarında YHK riski artmaktadır (35).

II.2.4.9. Human Papilloma Virüs (HPV):

Yassı hücreli kanser ile HPV arasındaki ilişki gösterilmiştir. Baş, boyun ve periungal YHK gelişiminde HPV tip 16, epidermodisplaziya verrüsiformisin HPV tip 5, 8, 47 ile ilişkisini bildiren yayınlar vardır (37).

II.2.5. Klinik

Yassı hücreli kanser vücutta değişik bölgelerde görülmektedir. Görüldüğü bölgeler; %55 baş ve boyun, % 18 el sırtı ve ön kol, % 13 bacaklar, % 4 omuz ve sırt, %4 göğüs ve karın, % 3 kol ve nadiren genital bölgede görülmektedir. UV'ye bağlı deri hasarı aktinik keratoz ile başlamakta, in situ YHK'ye (Bowen Hastalığı) ilerlemekte ve invaziv YHK gelişmektedir (37). İnvaziv YHK normal deriden de ortaya çıkabilir (8). Genellikle asemptomatik olan öncül lezyonlarda hassasiyet gelişimi, endurasyon, erozyon, skuamda artış veya çapın artması YHK gelişiminin habercisi olabilir (35).

Derinin YHK'si farklı klinik görünümelerde karşımıza çıkabilir. En sık sert, deri renginde veya eritemli keratotik papül veya plak şeklinde görülür; fakat pigment de olabilir. Ayrıca ülser, düz yüzeyli nodül, kalın kutanöz boynuz şeklinde de görülebilir. Büyüdükçe genellikle sertliği ve yüksekliği artar. Progresif tümör invazyonu altta yatan dokuya sabitlenme ile sonuçlanır. Aktinik hasara bağlı gelişen YHK'ler genellikle baş, boyun, üst ekstremiteler ve gövdede yerleşirken; güneş hasarı ile ilişkili olmayanlar daha çok gövde, genital bölge ve ayak tabanında ortaya çıkar (35,36).

II.2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Yassı hücreli kanser tanısı biyopsi ile alınan dokunun histopatolojik incelemesi ile konur. Özellikle güneşe maruz kalan bölgede, dirençli, iyileşmeyen veya büyüme gösteren lezyonlardan; küçükse eksizyonel, büyükse insizyonel biyopsi almak gerekir. İnvaziv YHK'nin in situ YHK'den ayrımının yapılabilmesi için biyopsinin yeterli derinlikte alınması önemlidir. Yassı hücreli kanserde metastaz riski

nedeniyle bölgesel lenf bezinin muayenesi yapılmalıdır. Daha agresif kanserlerde radyolojik incelemeler gereklidir. Derinin metastatik YHK'nin değerlendirilmesinde sentinel lenf nodu biyopsisi gerekebilir (36).

Yassı hücreli kanser ayırıcı tanısında verruka, seboreik keratoz, aktinik keratoz, BHK, Bowen Hastalığı, melanositik nevus, melanom, piyojenik granülom, ektrin poroma, atipik fibroksantom ve Merkel hücreli kanser bulunmaktadır (35).

II.2.7. Histopatoloji

Histolojik incelemede YHK; dermisin içine doğru proliferen olan irregüler epidermal hücre kitleleri ile karakterizedir. Tümör; tek hücreler, küçük hücre grupları, hücre yuvaları veya tek kitle şeklinde görülebilir. Tümörün alt kenarı geniş bir şekilde dermise yayılabilir veya tek tek mikroinvazyon odakları olabilir. Tümör kitlesi değişik oranlarda normal görünümlü ve atipik yassı hücrelerden oluşur. Atipik yassı hücreler; hücrelerin boyutu ve şeklinde büyük değişiklikler, nükleer hiperkromazi ve hiperplazi, hücreler arası köprülerin kaybı, hücrelerin keratinizasyonu ve atipik mitotik figürlerin mevcudiyeti ile karakterizedir. Tümörün farklılaşması azaldıkça atipik yassı hücrelerin sayısı artar. Skuamöz farklılaşma; yassı hücrelerin konsantrik halkalar şeklinde oluşturduğu keratinizasyon odakları şeklinde görülür ve '**keratin incileri**' ismini alır (24,35).

II.2.8. Biyolojik Davranış

II.2.8.1. Rekürrens ve Metastaz

Lokal rekürrens gösteren YHK'lerde; sekonder tedavi sonrası tekrar nüks ve metastaz riski yüksektir. Rekürren bir tümörün standart eksizyon sonrası lokal rekürrens oranı % 10-23 olarak bildirilmiştir (36).

Genel olarak derinin YHK'lerinin metastaz oranı %2-6 arasındadır (36). Güneş hasarlı deride ortaya çıkan YHK'ler oldukça düşük metastaz oranına sahipken (yaklaşık % 0,5), inflamatuvar veya dejeneratif olaylara ikincil ortaya çıkan YHK'lerde metastaz oranı çok daha yüksektir (24). Alt dudak; en yüksek metastaz oranına (% 13,7-16) ve en kötü prognoza sahip anatomik bölgedir (24,35).

Metastazların çoğu ilk 2 yılda, %95'i ilk 5 yılda görülür (36). Metastaz açısından yüksek riskli lezyonlar tablo 4'te gösterilmiştir (35).

Tablo 4. Yüksek riskli YHK lezyonları

- Tümör çapı >2 cm
- Tümör derinliği >4 mm ve Clark evre IV veya V
- Kemik, kas, sinir invazyonu
- Kulak, dudak yerleşimi
- Skar dokusundan gelişen tümör
- Broders evre 3 veya 4
- İmmüsupresyon
- İnflamatuvar infiltrat yokluğu

II.2.9. Tedavi

1- Eksizyonel olmayan ablatif tedavi (sadece in situ YHK ve özel durumlarda)

2- Mohs cerrahisi

3- Konvansiyonel cerrahi eksizyon

4- Radyoterapi

Tedavi seçimi büyük oranda tümörün rekürrens ve metastaz riski değerlendirilmesine bağlıdır (35).

II.2.10. Takip

Yassı hücreli kanser tanısını alan tüm hastalar; ikincil YHK ve BHK gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Primer lezyonun riski, öncül lezyonun niteliği ve hastanın uyumuna bağlı olarak hastalar 3-12 aylık aralıklarla görülmelidir. Her

kontrolde; oral mukoza dahil tüm deri muayenesi yapılmalıdır. Önceki lezyon ve tedavi bölgesi rekürrens açısından incelenmelidir. Metastatik hastalığın araştırılması açısından lenf bezi muayenesi gereklidir (35).

II.2.11. Korunma

En önemli ve etkili koruyucu önlem güneşten korunmadır. Erken çocukluktan itibaren uygun güneşten korunma ile YHK gelişimi büyük oranda engellenebilmektedir. Bu; tekrarlayan güneş koruyucu kullanımı, şapka ve koruyucu kıyafet kullanımı, yoğunluğun yüksek olduğu saatlerde güneşten kaçınma gibi bazı davranışların erken yaşta kazanılmasını gerektirir (35). Hayatın ilk 18 yılında güneş koruma faktörü 15 ve daha yüksek olan güneş koruyucuların düzenli kullanımı ile hayat boyu NMDK gelişme insidansının %78 oranında azaltılabileceği tahmin edilmektedir (51).

II.3. SİTOLOJİ

II.3.1. Tanım ve Tarihçe

Sitoloji hücrelerin karakteristik özelliklerini incelemeye dayalı bir tanı yöntemidir (6,7). İlk sitolojik incelemeler 17. yüzyılda mikroskobun keşfedilmesi sonrası canlıların hücrelerden oluştuğunun tespiti ile başlamıştır. On dokuzuncu yüzyılın ortalarında; vücuttan elde edilen çeşitli materyaller boyanmaksızın direkt mikroskop altında incelenmiştir. Sonraki yıllarda sitolojik boyaların kullanılmaya başlaması ile mikroskobik incelemeler kolaylaşmış ve tıpta kullanım alanları artmıştır (6).

Eksfoliyatif hücrelerin incelenmesinin kanser tanısında yararlı bir tetkik olduğu ilk kez George Papanicolaou tarafından değerlendirilmiştir (52). Dermatolojik hastalıklarda sitoloji; ilk kez 1947 yılında Arnault Tzanck tarafından uygulanmıştır. Tzanck; başta büllöz hastalıklar ve tümöral hastalıklar olmak üzere pek çok dermatolojik hastalığın sitolojik bulgularını rapor etmiştir. Sonraki yıllarda dermatolojik hastalıklarda uygulanan sitolojik incelemeler onun adı ile anılmaya başlanmıştır (6).

Sitoloji; günümüzde tüm dünyadaki dermatologların sadece küçük bir bölümü tarafından kullanılmaktadır. Bununla birlikte kutanöz kazıntı muayenesi deneyimli eller tarafından yapıldığında bazı deri hastalıkları için hızlı, basit, ucuz ve güvenilir bir tanısal yöntemdir (7).

Günümüze kadar Tzanck sitolojisi pek çok eroziv-vezikülobüllöz, nodüler ve tümöral hastalıkların tanısında kullanılmıştır. Buna rağmen; Tzanck sitolojinin dermatolojik hastalıkların tanısında rutin kullanımı çoğu dermatoloji kliniğinde herpetik enfeksiyonlar, pemfigus, kutanöz leishmaniasis ve lepra tanısıyla sınırlı kalmıştır. Bunun en büyük nedeni ise sitolojinin avantajlarının yeterince anlaşılamamasıdır (6).

Sitolojik incelemenin avantajları: (6,7,53)

- 1. Ucuz:** Rutin sitolojik incelemenin maliyeti yaklaşık 1 TL'dir.
- 2. Hızlı:** Hızlı boyama yöntemleri sayesinde yaymalar bir dakikadan kısa sürede boyanabilir ve birkaç dakika içerisinde mikroskop altında incelenebilir.
- 3. Nispeten ağrısız:** Örneklerin alınması için anestezi gerektirmez. Çocuklarda örnekler ağlatmadan alınabilir.
- 4. Tekrarlanabilir:** Nüksü lezyonların tanısında kullanılabilir. Çok sayıda farklı lezyonu bulunan hastalarda ayrı yayma yapılabilir.
- 5. Uygun örnek alındığında sadece patolojik hücreler gözlenir.**
- 6. Biyopsi almanın güç olduğu bölgelerde kullanılabilir.**

II.3.2. Sitolojik inceleme için gerekli malzemeler (6)

Deri lezyonlarından sitolojik inceleme yapmak için lam, bistüri (No:15), spanç, antiseptik solüsyon, immersiyon yağı, sitolojik boya ve binokuler mikroskop gerekir.

II.3.3. Tzanck smear test hazırlanışı

Tzanck smear oldukça basit ve hızlı bir tekniktir (54). Eroziv-vezikülöbüllöz lezyonlarda sitolojik inceleme için örnekler kazıntı yöntemi ile alınır. Örnek almak için en genç vezikül veya bül seçilir. Eski lezyonlardan örnek alındığında sekonder enfeksiyonlar ve hücresel dejenerasyona bağlı gelişen sitolojik değişiklikler yanıltıcı olabilir. Örnek alınırken vezikül veya bülün tavanı bistüri (No:15) yardımı ile açılır. Lezyon tabanı bistüri yardımı ile kanamaya yol açmadan nazıkçe kazınarak en az iki lam üzerine ince bir tabaka oluşturacak şekilde yayılır. Üzeri krutlu lezyonlarda krut steril bir pens yardımı ile çıkarıldıktan sonra tabanı kazınmalıdır (6).

Tzanck smear neoplastik hücrelerin azalmış hücre bağlantıları nedeniyle kolayca dökülmelerinden dolayı deri tümörlerinde tanıya destek olarak kullanılabilir (52). Şüpheli tümöral lezyonların sitolojik tanısı için ülsere lezyonlardan krut kaldırıldıktan sonra, ülsere olmayan lezyonlarda direkt olarak lezyon keskin, sivri uçlu bistüri ile yarılr (çok fazla kanama olmaması için insizyon yeterince yüzeysel olmalıdır). Künt bistürü veya küçük bir kürele tümöral lezyondan alınan örnek lam üzerine yayılır (54).

Sitoloji; tümörün agresif davranışı ve daha ileri tedavi kararı verirken ilişkili olan tümörün paterni ve subtipi hakkında yeteri kadar bilgi vermez. Bu yüzden sitoloji deri tümörlerinin özellikle BHK ve YHK'nin hızlı tanısında çok yararlı olmasına rağmen, tedavi düşünülmeden önce mutlaka histopatolojik doğrulama yapılmalıdır (52).

II.3.4. Sitolojik Örneklerin Boyanması

Deriden alınan sitolojik örneklerin rutin boyanması için Giemsa, Wright, May-Grünwald-Giemsa, Diff-Quick, Papanicolaou ve hematoksilen eozin kullanılabilir. Son yıllarda hızlı boyama olanağı sağlaması nedeniyle May-Grünwald-Giemsa (20- 25 saniye) ve Diff-Quick (2 dakika) boyalarının dermatolojik sitolojide kullanımı artmıştır (6,7,54). Alınan örnekler Papanicolaou ve hematoksilen eozin ile boyanacaksa hemen alkol veya formol ile tespit edilmesi gerekir. Diğer sitolojik boyamalar için tespit yapılması gerekmez. Ancak havada uzun süre kuruma

hücrelerin sitoplazmik özelliklerini değiştirdiğinden alınan örneklerin fazla bekletilmeden boyanması gerekir (6,54).

II.3.5. Sitolojik bulgular

Sitolojik muayene yapılması kolay, lokal anestezi gerektirmeyen, zamandan kazanç sağlayan, hızlı tanı imkanı verebilen ve deneyimli ellerde malign deri tümörlerinin tanı ve ayırıcı tanısına imkan sağlayan tanısal bir yöntemdir. Malignansilerin sitolojik özellikleri çekirdek ve onun sitoplazma ile ilişkisiyle yansıtılır (52).

Sitolojik olarak malignansi için major kriterler şunlardır: (52)

- 1) Artmış çekirdek sitoplazma oranı
- 2) Nükleer membranın düzensizliği
- 3) Kromatin düzensizliği
- 4) Çekirdekçiğin düzensizliği
- 5) Nükleer molding

1) Bazal Hücreli Karsinom

Tümörün sıklığından ve sitolojik olarak yüksek derecede tanısal güvenilirliği olduğundan dolayı BHK Tzanck smear için temel endikasyondur. Sitolojik görünüm tipiktir; histolojik preparatlardakine benzer periferik palizadlanma gösterebilen atipik bazal hücre kümelerinden oluşur (55). Bazaloid hücreler normal bazal hücrelere benzer, fakat biraz daha büyük ve daha koyu bazofiliktirler (56). Bazaloid hücrelerin hepsi aynı boyuttadır, hücrenin 4/5'ini işgal eden uzamış, oval, belirgin bazofilik özellikte nükleusu ve zor fark edilen bazofilik sitoplazması vardır (55). Sitoplazma özellikle pigment varyantlarda genellikle kaba melanin granülleri içerir (56). Bazal hücreli karsinomun sitolojik tanısı için kriterler şunlardır: (57)

- 1) Hücreler arası doku fragmanlarında artmış bağlantı
- 2) Artmış çekirdek-sitoplazma oranı, çekirdek etrafında dar bazofilik sitoplazma

- 3) Küçük boyutta tümöral hücreler
- 4) Morfolojik olarak aynı boyutta hücreler
- 5) Oval veya fuziform ve bazen yuvarlak çekirdek
- 6) Bazı lezyonlarda pembe amorf materyal olması
- 7) Çekirdekçik genellikle görülmez
- 8) Bazı fragmanlarda belirgin keskin sınır olması

Sıkı gruplar şeklinde dar bazofilik sitoplazmalı, aynı boyutta küçük hücrelerin oluşturduğu kümeler BHK'nin sitolojik tanısı için en tutarlı tanısal bulgudur (57).

Bazal hücreli kanserin sitolojik tanısı özellikle çok sayıda lezyonu olanlarda, hassas kozmetik bölge tutulumlarında (özellikle genç hastalarda), rekürrens şüphesinde veya tanısal biyopsi alınmadan tedavi edilecek (örn. kriyoterapi) hastalarda uygundur (55).

2)Yassı Hücreli Karsinom

Yassı hücreli karsinomun belirgin sitolojik bulguları sadece nodüler, yumuşak veya ülser, nonkeratotik (oral/genital lezyonlar) lezyonlardan elde edilebilir. Keratotik veya verrüköz lezyonların tümünde test güvenilir değildir. Yassı hücreli karsinomun iki ayırıcı sitolojik bulgusu; hücrelerin kümeler oluşturmada tek olmaya eğilimli olması ve pleomorfizimdir (7,54). Bu terim nükleer atipi, artmış ve anormal mitoz ve çok sayıda çekirdek olmasını içerir (58). Büyük büyütmede atipik skuamöz hücreler nükleer değişiklikler (hipertrofik, hiperkromatik, lobüler veya çok sayıda çekirdek ve anormal mitoz) ve sitoplazmik boyamada değişiklikler (parabazal hücreler asidofilik görünebilirken, yüzeysel skuamöz hücreler genellikle koyu bazofiliktir) görülür (7,56).

3) Aktinik Keratoz

Aktinik keratoz lezyonlarından yapılan smear örneklerinde daha fazla hücresel ayrışma ile birlikte genellikle düzensiz kenarlı displastik keratinosit kümeleri

de görülür. Bu hücreler polihedral veya iğ şeklinde gruplaşma gösterirler. Çekirdek sitoplazma oranı orta derecede artmıştır (59).

III. BİREYLER ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran her yaş ve cinsiyetten, anamnez, klinik ve dermatolojik muayene ile tümöral lezyon olduğu düşünülen hastalardan Tzank smear yapılmasını ve histopatolojik inceleme için lezyonun eksizyonunu kabul eden 53 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri kaydedildi. Tüm hastalar non-melanom deri tümörlerinin oluşumunda risk faktörü olarak kabul edilen UV maruziyeti, deri tipi, ailesel cilt kanseri öyküsü varlığı, immunsupresyon varlığı, iyonize radyasyona maruziyet, fototerapi alma, skar lezyonların varlığı, sigara kullanımı, çevresel karsinojenlere maruziyet, genodermatozlar ile genetik sendromlar açısından sorgulunarak ve değerlendirilerek bilgileri kaydedildi.

Klinik muayenenin ardından sitolojik inceleme için hastaların tümünden Tzank smear yapıldı. Tüm smear örnekleri tek bir dermatolog tarafından alındı. Sitolojik değerlendirmeler aynı dermatolog tarafından ve gerekli olduğu durumlarda başka bir dermatoloğa danışılarak yapıldı. Açık ülsere lezyonlardan doğrudan, krutlu ülsere lezyonlarda ise krut kaldırıldıktan sonra yüzeyden bistüri ile kazıntı alındı. Ülsere olmayan lezyonlarda ise lezyon 15 numaralı bistüri ile yüzeyel yarıldıktan sonra yarılma yerinden kazıntı alındı. Elde edilen materyal lam üzerine yayıldı. Havada kurutulduktan sonra metil alkol ile tespit yapıldı. Her lam için 3 ml distile suya 3 damla stok çözelti halinde giemsa boyası damlatılarak sulandırıldı. Daha sonra lam üzerine sulandırılmış giemsa boyası dökülerek 30 dakika bekletildi. Sonrasında distile su ile preparatlar yıkanp kurutulduktan sonra mikroskopta incelendi. İnceleme sırasında mikroskobik bulgular ve tanı hasta kayıt formlarına yazıldı. Histopatolojik inceleme için eksizyonel veya insizyonel biyopsi amacıyla hastalar plastik cerrahi polikliniğine yönlendirildi. Biyopsi ile alınan doku patoloji laboratuvarına gönderildi. Tüm biyopsi örnekleri tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik rapordaki bulgular ve tanı, hasta kayıt formlarına kaydedildi.

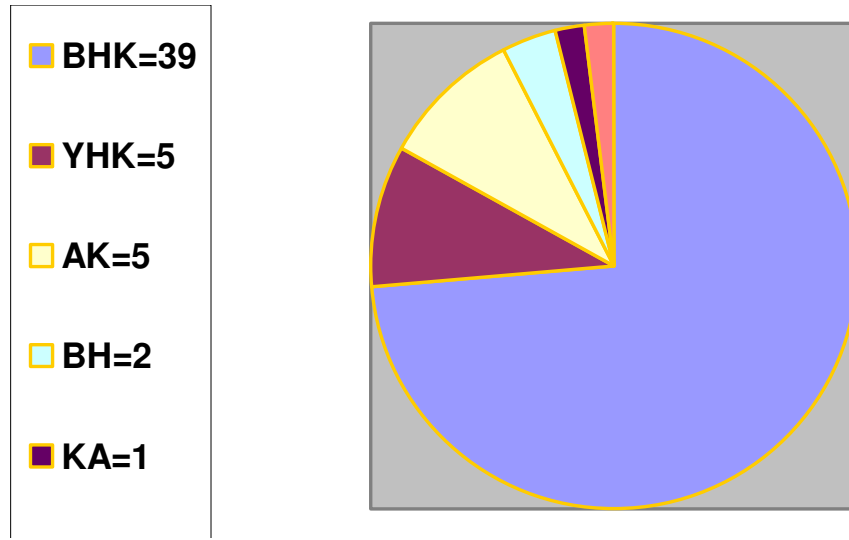
Sitolojik ve histopatolojik tanılar karşılaştırılarak tümoral deri lezyonlarının tanısında sitolojinin histopatolojiye göre sensitivite ve spesifitesi değerlendirildi.

İstatiksel analiz: Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama+standart sapma değerleri ile sunuldu. Katagorik değişkenler çapraz tablolar haline getirilerek oransal olarak ve gözlemsel değerleri bulundu. Değişkenlerin frekans dağılımı tabloları verildi. Tzanck smear ve histopatolojiye göre sensitivite ve spesivite hesaplandı. İstatiksel analiz SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

IV. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran ve non-melanom deri tümörü düşünülen 53 hasta çalışmaya alındı. Histopatolojik inceleme sonucu bu hastaların 39'una BHK, 5'ine YHK, 5'ine AK, 2'sine BH, birine KA ve bir diğerine epitelyal hiperplazi tanısı kondu. Grafik 1'de hastaların tanılara göre dağılımı görülmektedir.

Grafik 1 Hastaların tanılara göre dağılımı.



Çalışmaya alınan 53 hastanın 28'i (%52.8) erkek, 25'i (%47.2) kadındı. Erkek kadın oranı 1.12 bulundu. Bu hastaların alt gruplara göre dağılımında histopatolojik tanı konmuş 39 BHK'li hastanın 22'si (%56.4) erkek, 17'si (%43.6) kadın; 5 YHK'li hastanın 2'si (%40) erkek, 3'ü (%60) kadındı. Aktinik keratoz tanısı konan 5 hastanın 1'i erkek, 4'ü kadındı. BH tanısı alan hastaların 2'si de erkekti. Bir kadın hasta keratoakantom, bir diğer erkek hasta epitelyal hiperplazi tanısı aldı. Hastaların tanılara göre cinsiyet dağılımı tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5 Hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Histopatolojik tanı	Cinsiyet	
	Erkek(no=28)	Kadın(no=25)
BHK	22	17
YHK	2	3
AK	1	4
BH	2	0
KA	0	1
EH	1	0

BHK: Bazal hücreli karsinom, YHK: Yassı hücreli karsinom, AK: Aktinik keratoz, BH: Bowen hastalığı, KA: Keratoakantom, EH: Epitelyal hiperplazi

Hastaların yaş ortalaması 62.2 ± 10.9 idi. Bu değer BHK’li olgular için 61.12 ± 10.3 , YHK’li olgular için 61.2 ± 17.66 , AK’lı olgular için 69 ± 6.96 idi. Bowen hastalığı tanısı alan 2 hastanın yaş ortalaması ise 71 ± 5.65 idi.

Hastalarımızın yaş gruplarına göre dağılımlarına baktığımızda 20-29 yaş arasında 1 hasta, 30-39 yaş arasında 1 hasta, 40-49 yaş arasında 4 hasta, 50-59 yaş arasında 13 hasta, 60-69 yaş arasında 23 hasta, 70-79 yaş arasında 8 hasta ve 80-89 yaş arasında 3 hasta bulunmaktaydı. Hastaların hastalıklarının yaş gruplarına göre dağılımı tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6 Hastaların yaş gruplarına göre hastalık dağılımları

Yaş dağılımı	Biyopsi sonucu						Total
	BHK	YHK	AK	BH	EH	KA	
20-29 yaş aralığı	1	0	0	0	0	0	1
30-39 yaş aralığı	0	1	0	0	0	0	1
40-49 yaş aralığı	4	0	0	0	0	0	4
50-59 yaş aralığı	11	1	0	0	0	1	13
60-69 yaş aralığı	17	2	3	1	0	0	23
70-79 yaş aralığı	4	0	2	1	1	0	8
80-89 yaş aralığı	2	1	0	0	0	0	3

BHK: Bazal hücreli karsinom, YHK: Yassı hücreli karsinom, AK: Aktinik keratoz, BH: Bowen hastalığı, KA:Keratoakantom, EH: Epiteyal hiperplazi

Hastalar meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde; %69.8'i güneş maruziyeti yoğun olan meslek gruplarında (çiftçi, sulama işçisi, yol yapım ustası, inşaat işçisi) çalışmakta iken, % 13.2'si ise güneş maruziyeti sınırlı olan meslek gruplarında (memur, esnaf, makina operatörü) çalışmaktaydı. Hastaların % 17'sini ise ev hanımları oluşturmaktaydı. Bazal hücreli kanserli 39 hastanın 27'si (%69.2), YHK'li 5 hastanın 3'ü (%60) güneş maruziyeti yoğun olan meslek gruplarında çalışmaktaydı. Güneş maruziyeti yoğun meslek gruplarında çalışanlarda günlük güneş maruziyet süresi beş saat üzerinde iken, ev hanımları ve güneş maruziyeti sınırlı olan meslek gruplarında çalışanlarda beş saat altındaydı.

Hastalar cilt tiplerine göre değerlendirildiğinde 33'ü (%62.3) tip 3, 15'i (%28.3) tip 2 ve 5'i (%9.4) tip 4 deri tipine sahipti. Bazal hücreli kanser tanısı konulan 39 hastanın 26'sı (%66.7) tip 3, 9'u (%23) tip 2 ve 4'ü (%10.3) tip 4 deri tipi olarak değerlendirildi. Yassı hücreli kanserli 5 hastanın 3'ü tip 2 cilt tipine sahip iken, 2'si tip 3 cilt tipine sahipti. Aktinik keratozlu 2 hasta tip 2, 2 hasta tip 3 ve 1

hasta tip 4, BH olan 2 hasta tip 3, keratoakantomu olan bir hasta ise tip 2 deri tipine sahipti. Tablo 7’de hastaların cilt tipine göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 7 Hastaların cilt tipine göre dağılımı.

	Cilt tipi					
Patolojik tanı	Tip1 (n=0)	Tip2 (n=15)	Tip3 (n=33)	Tip4 (n=5)	Tip5 (n=0)	Tip6 (n=0)
BHK(n=39)	0	9	26	4	0	0
YHK(n=5)	0	3	2	0	0	0
AK(n=5)	0	2	2	1	0	0
BH(n=2)	0	0	2	0	0	0
KA(n=1)	0	1	0	0	0	0
EH(n=1)	0	0	1	0	0	0

BHK: Bazal hücreli karsinom, YHK: Yassı hücreli karsinom, AK: Aktinik keratoz, BH: Bowen hastalığı, KA:Keratoakantom, EH: Epiteyalhiperplazi

Toplam 4 (%7.5) hastada daha önce geçirilmiş cilt kanseri öyküsü mevcuttu. Bunlardan 3’ü BHK, biri YHK idi. BHK’li 3 hastada rekürrens aynı odakta gelişmişti. YHK’si olan hastada ise rekürrens yeni bir odaktan gelişmişti.

Bazal hücreli kanser tanısı alan üç hastada daha öncesinde geçirilmiş farklı bir malign hastalık öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan 2'si mikozis fungoides tanısıyla fototerapi, bir hasta ise larinks kanseri tanısıyla kemoterapi ve radyoterapi almıştı.

Sigara kullanımı açısından hastalar değerlendirildiğinde 25'inin (%47.2) sigara kullandığı, 28'inin (%52.8) sigara kullanmadığı saptandı.

Güneşten korunma alışkanlıkları sorgulandığında hastalarının hiçbirinin güneşte koruyucu kullanma alışkanlığının olmadığı görüldü.

Hastalarda kronik güneş hasarına bağlı diğer deri bulguları da kaydedildi. Yirmi hastada (%37.7) saptanan telenjektazi en sık görülen bulguydu. Bunu 16 hastada (%30.2) saptanan solar lentigo ve 6 hastada (%11.3) saptanan aktinik keratoz izledi.

Hastaların soy geçmişlerinde 1. ve 2. derece akrabalarında geçirilmiş cilt kanseri varlığı sorgulandığında; 39 BHK'li hastanın 8'inde (%20.5) öykü pozitif olarak kaydedildi. AK'li 3 ve KA'lı 1 hastada aile öyküsü pozitif olarak kaydedilirken, YHK'li hastalarda aile öyküsüne rastlanmadı.

Bazal hücreli karsinomlu hastaların 20'sinde (%51.3) lezyonlar burundaydı. Bunu sırasıyla 8 hastada (%20.5) yanak, 5 hastada (%12.8) periorbital bölge, 1 hastada (%2.6) kulak yerleşimi takip etti. Kalan 5 hastada lezyonlar yine yüzde, fakat bu bölgeler dışında kalan alanlarda (3 hastada alında, 1 hastada şakakta ve 1 hastada dudak üst kısmında) yerleşmekteydi. Tablo 8'de BHK tanısı alan hastaların lezyon yerleşim yerleri verilmiştir.

Tablo 8 BHK tanısı alan hastaların lezyon yerleri.

	Burun	Yanak	Periorbital	Kulak	Diğer
BHK(n=39)	20	8	5	1	5

BHK: Bazal hücreli karsinom

Hastalardaki BHK lezyonları klinik görünümlerine göre sınıflandırıldı. En sık görülen klinik tip 26 hastada (%66.7) saptanan nodüler tip idi. Bunu sırasıyla 9 hastada (%23.1) pigmente ve 4 hastada (%10.3) yüzeysel tip takip etti. Hastaların hiçbirinde sklerozan/morfea benzeri tip ve pincus'un fibroepitelyoması saptanmadı.

Yassı hücreli karsinomlu 5 hastanın 2'sinde lezyon yerleşimi burunda, 1'inde yanakta, 1'inde şakakta ve 1'inde alt dudakta idi. Bowen hastalığı olan 2 hastada lezyon sırtta, aktinik keratozu olan 5 hastanın 2'sinde lezyon burunda, 2'sinde yanakta, 1'inde kulakta ve keratoakantomu olan 1 hastada lezyon yanakta yerleşmekte idi. Tablo 9'da YHK tanısı alan hastaların lezyon yerleşim yerleri dağılımı verilmiştir.

Tablo 9 YHK tanısı alan hastaların lezyon yerleşim yerleri dağılımı.

	Burun	Yanak	Şakak	Alt dudak
YHK(n=5)	2	1	1	1

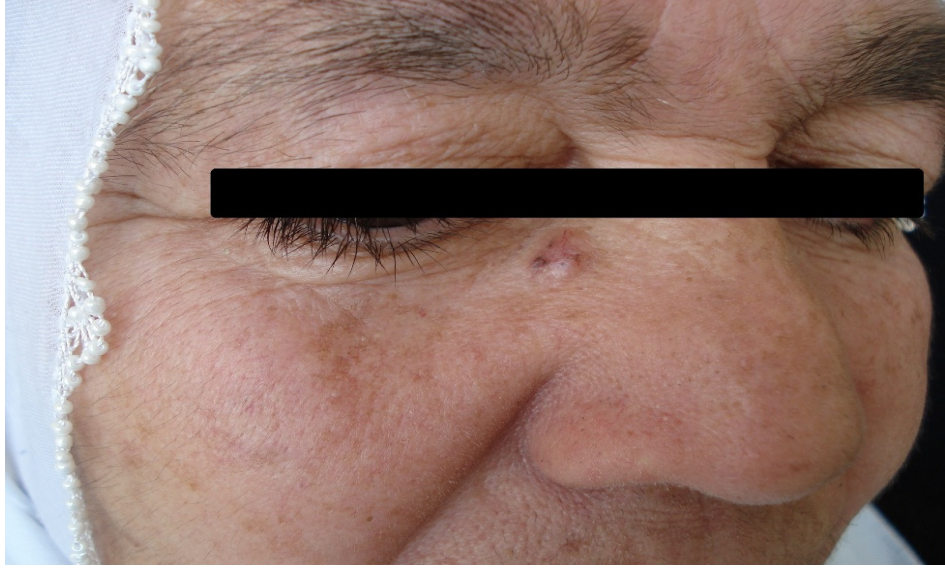
YHK: Yassı hücreli karsinom

Hastalar lezyonlarda subjektif yakınmalar açısından sorgulandı. Otuz dokuz hastada herhangi bir şikayet yoktu. On hasta lezyonda kaşıntıdan, 3 hasta yanmadan ve 1 hasta ağrıdan şikayet etmekteydi.

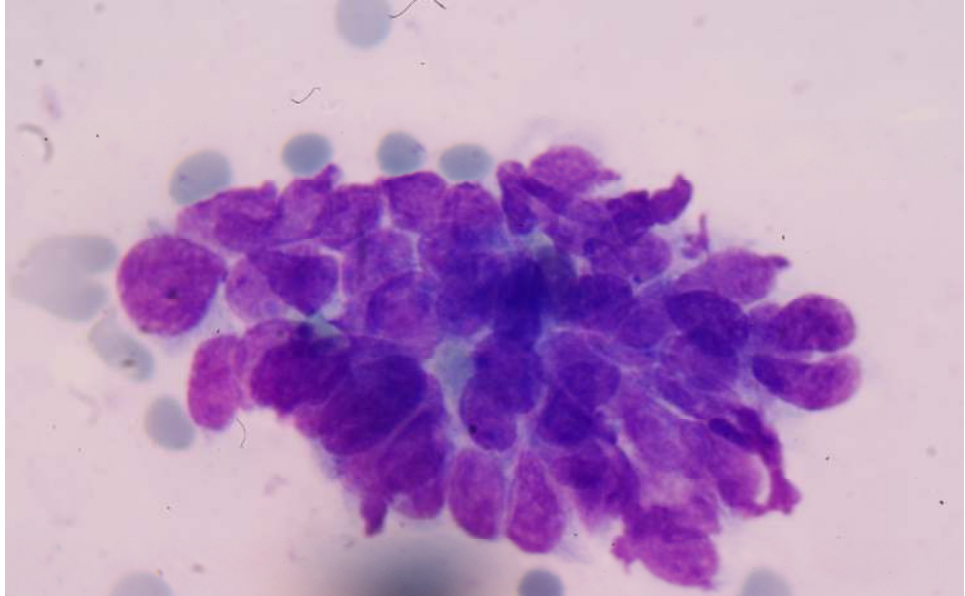
Lezyonların klinik muayenesinden sonra sitolojik değerlendirme için yapılan Tzank smear örneklerinin incelenmesi sonucu 40 hastada (%75.4) BHK, 7 hastada (%13.2) YHK, 3 hastada (%5.7) AK, 2 hastada (%3.8) BH ve 1 hastada (%1.9) keratoakantom (KA) düşünüldü.

Bazal hücreli karsinom düşünülen 40 sitolojik örneğin 37'sinde (%92.5) aynı boyutta, koyu bazofilik boyanan ve çekirdeğin hemen hemen hücrenin tamamını kaplayan bazaloid hücrelerin oluşturduğu hücre kümelerini saptadık. Örneklerin 12'sinde (%30) bu hücre kümelerinin etrafında çit benzeri görünüm oluşturan periferik palizadlanma görüldü. Hastaların 11'inin (%27.5) sitolojik incelemesinde hücreler etrafında pembe amorf materyal, 14'ünün (%35) sitoplazmada melanin

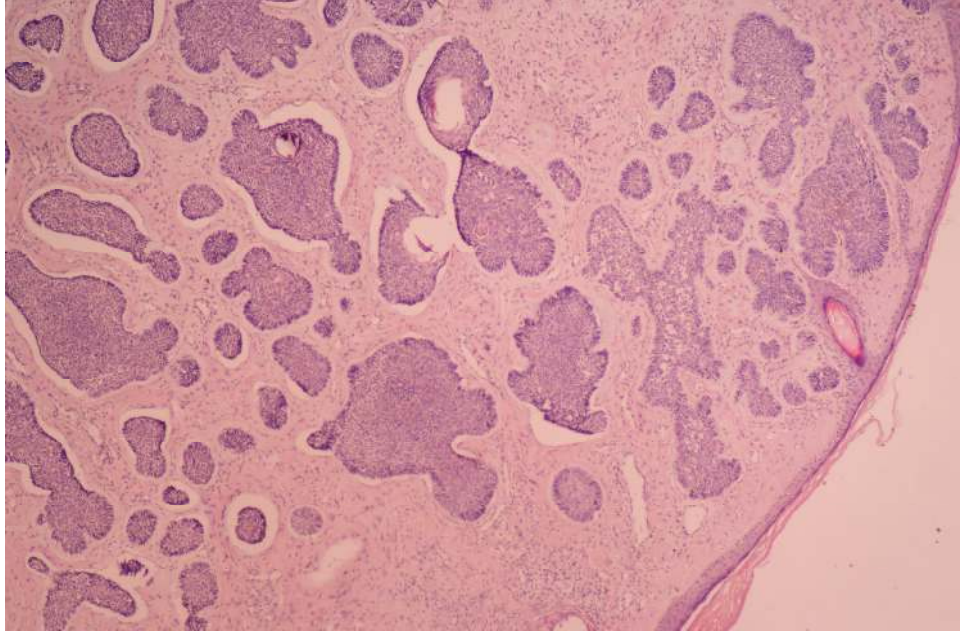
granülleri saptadık. Resim 1’de BHK’li bir hastanın lezyonunun klinik (1a), sitolojik (1b) ve histopatolojik (1c) görüntüleri görülmektedir.



Resim 1a. Nodüler BHK lezyonu



Resim 1b. BHK lezyonunun tzanck smear görüntüsü (Giemsa, X400).



Resim 1c. BHK lezyonunun histopatolojik görüntüsü (HE, X40).

Bazal hücreli karsinom düşünülen 40 hastanın 37'sinin (%92.5) tanısı histopatolojik olarak doğrulandı. Histopatolojik olarak 3 hastaya farklı tanı kondu. Bu hastaların 2'si YHK, bir ise AK tanısı aldı. Histopatolojik olarak YHK tanısı alan hastaların sitolojik incelemesinde birinde nükleer pleomorfizm, nükleoller belirgin keratinositler, bazaloid hücre kümeleri ve pembe amorf materyal görülmesinden; diğerinde ise nükleer pleomorfizm gösteren bazaloid görünümde hücreler olmasından dolayı Tzanck smear incelemede bazoskuamöz tip BHK olarak değerlendirildiler. Histopatolojide AK tanısı alan hasta, sitolojik incelemede bazaloid hücre kümeleri, hücre kümeleri etrafında palizadlanma ve çevrede pembe amorf materyal görülmesinden dolayı BHK olarak değerlendirildi.

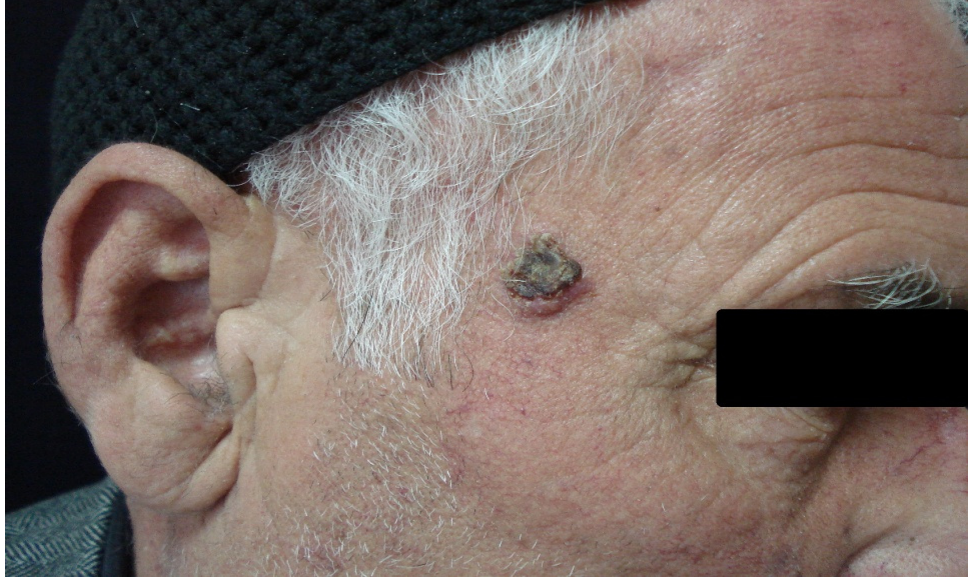
Bazal hücreli karsinom için sitolojik değerlendirme sonuçları ile altın standart olan histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10 BHK için sitoloji ve histopatoloji sonuçları

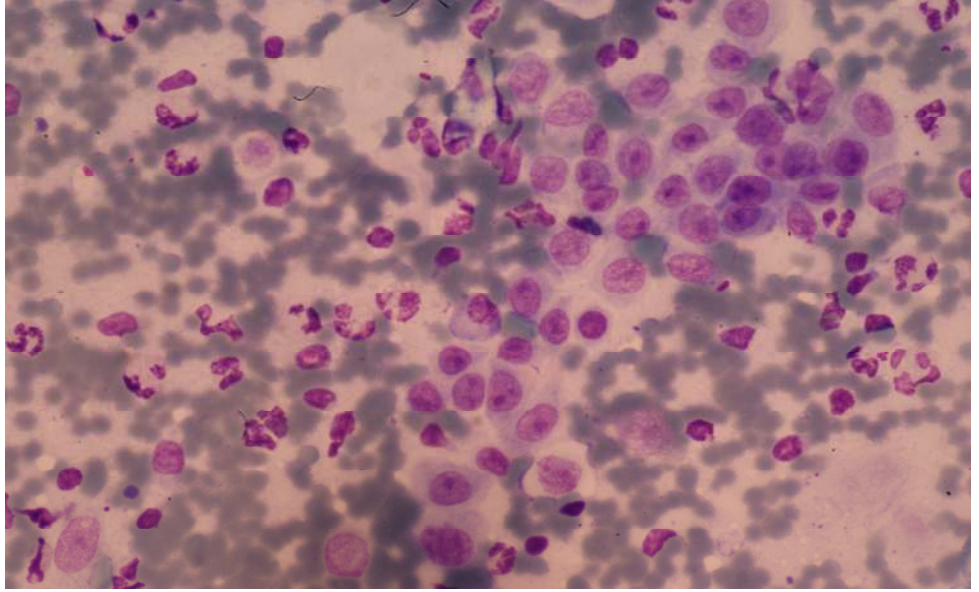
	Biyopsi (+)	Biyopsi (-)	Total hasta
Smear (+)	37	3	40
Smear (-)	2	11	13
Total hasta	39	14	53

BHK: Bazal hücreli karsinom

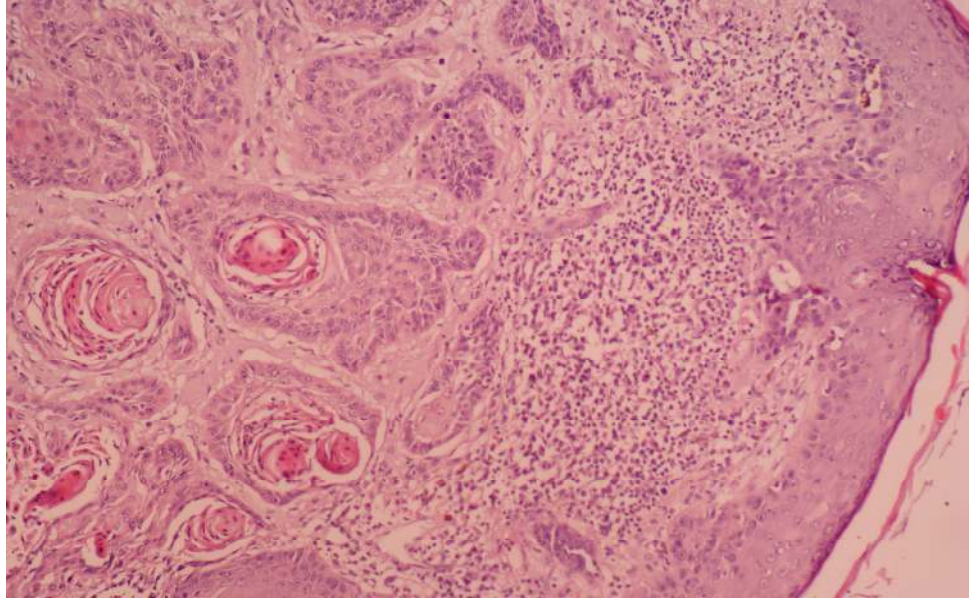
Tzank smear incelemede 7 (%13.2) hasta YHK olarak değerlendirildi. Bu hastaların 5'inde (%71.4) nükleer pleomorfizm saptandı. Histopatolojik incelemede 7 hastanın 3'ünün (%42.9) tanısı doğrulandı. Bu hastalardan birinin sitolojisinde nükleer pleomorfizm, nükleolleri belirgin keratinositler görülürken, bir diğerinde nükleer pleomorfizm, atipik keratinositler ve bir diğerinde de atipik mitoz görüldü. Dört hasta (%57.1) ise farklı tanıları aldı. Tzank smear örneklerinin incelenmesi sonucu nükleer pleomorfizm görülen ve nükleolleri belirgin keratinositler, keratinöz lameller, eozinofilik amorf materyal görülen iki hasta YHK olarak değerlendirildi. Bu hastalar histopatolojik inceleme sonucu BHK tanısı aldı. Histopatolojide aktinik keratoz tanısı alan hastanın sitolojik incelemesinde nükleer pleomorfizm, atipik mitoz, bazıları 2 nükleuslu keratinositler görüldü. Bir hasta ise histopatolojide epitelyal hiperplazi olarak değerlendirildi. Resim 2'de YHK'li hastanın klinik (2a), sitolojik (2b) ve histopatolojik (2c) görüntüleri görülmektedir.



Resim 2a. YHK lezyonunun klinik görünümü



Resim 2b. YHK lezyonunun Tzanck smear görüntüsü (Giemsa, X400).



Resim 2c. YHK lezyonunun histopatolojik görüntüsü (HE, X40).

Yassı hücreli karsinom için sitolojik değerlendirme sonuçları ile altın standart olan histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11 YHK için sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	Biyopsi (+)	Biyopsi (-)	Total hasta
Smear (+)	3	4	7
Smear (-)	2	44	46
Total hasta	5	48	53

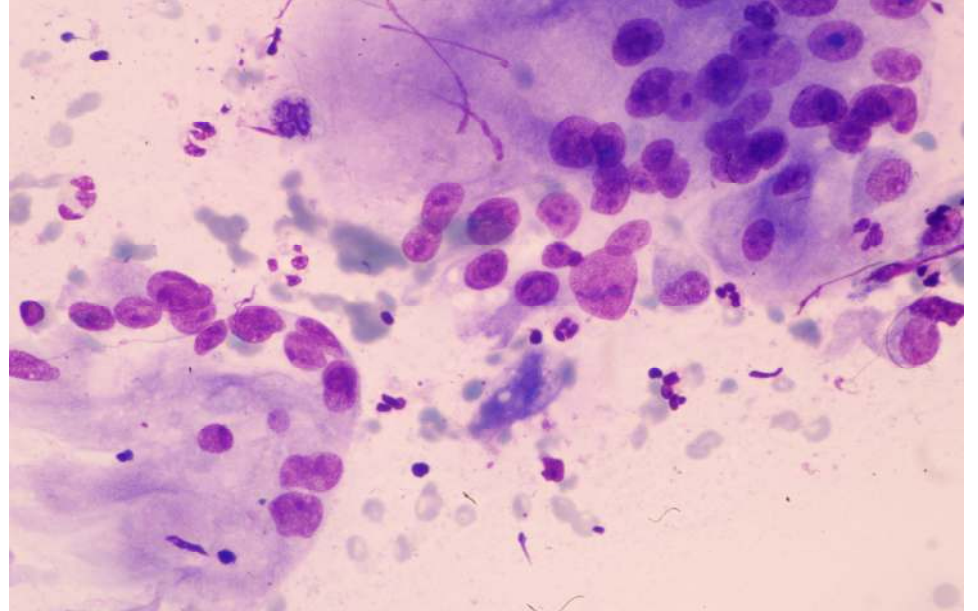
YHK: Yassı hücreli karsinom

Tzank smear örneklerinin incelenmesi sonucu AK düşünülen 3 hastanın, BH düşünülen 2 hastanın ve keratoakantom düşünülen 1 hastanın tanıları histopatolojik olarak doğrulandı. Aktinik keratoz düşünülen hastalarda sitolojik olarak nükleer pleomorfizm, diskeratotik hücreler ile yoğun keratin lamelleri görüldü. Keratoakantom düşünülen hastanın sitolojisinde nükleusu parçalanmış apoptotik keratinositler ve keratinositlerde apoptotik boşluklar saptandı. Bowen hastalığı düşünülen ikihastadan birinin sitolojik incelemesinde nükleer pleomorfizm,

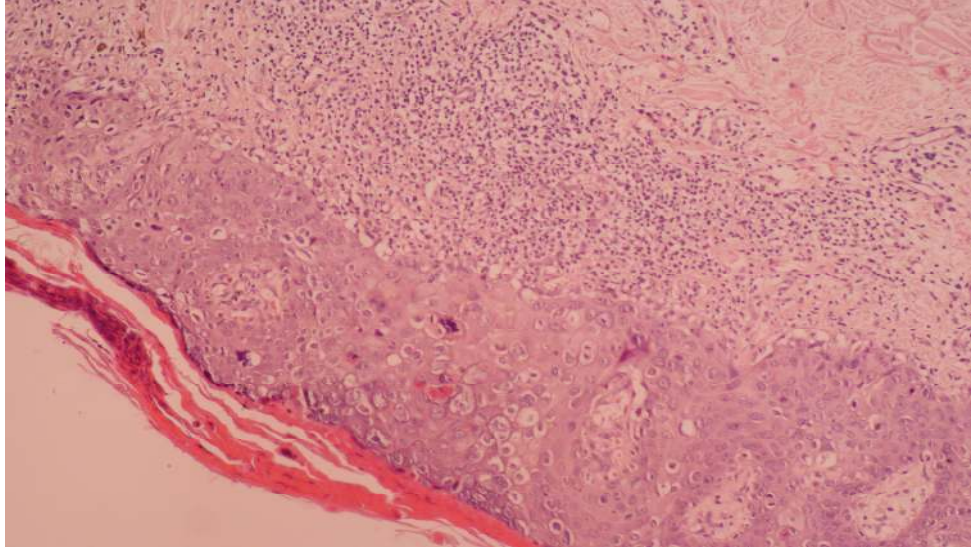
nükleolleri belirgin keratinositler, tek t k mitotik figürler, diğ rinde ise nükleer pleomorfizm, diskeratotik keratinositler ve tek t k mitoz görüldü. Resim 3'te Bowen hastalığı olan hastanın klinik (3a), sitolojik (3b) ve histopatolojik (3c) görüntüleri görülmektedir.



Resim 3a. BH lezyonunun klinik görünümü



Resim 3b. BH lezyonunun Tzanck smear görünümü (Giemsa, X400).



Resim 3c. BH lezyonunun histopatolojik görünümü (HE, X40).

Bu sonuçlarla Tzank smearin BHK tanısı için sensitivitesi %94.87 (37/39), spesifitesi %78.57 (11/14); YHK için sensitivitesi %60 (3/5), spesifitesi %91.66 (44/48) bulundu.

V. TARTIŞMA

Non-melanoma deri kanserleri tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanserler arasında olup; insidansı hızla artmaktadır (1,2). Bu grupta epidermisin bazal tabakasındaki ya da kıl foliküllerindeki pluripotent hücrelerden köken alan bazal hücreli kanser ile epidermal keratinositlerden gelişen yassı hücreli kanser en sık görülen iki kanser tipidir (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada her yıl yaklaşık 2-3 milyon kişiye non-melanom deri kanseri tanısı konmaktadır (3).

Bazal hücreli karsinom en sık görülen deri kanseridir (%75-80), aynı zamanda en sık görülen kanser türüdür (60). Bazal hücreli kanser insidansı Avrupa'da 40-80/10.0000, ABD'nin güney eyaletlerinde 300/10.0000, Avustralya'da ise 1.600/10.0000 olarak verilmektedir (61). Türkiye genelini temsil etmeyen sınırlı bölgelerde kanser sıklığı hakkında bilgiler mevcut olup, ülkemizde kanser sıklığını gösteren güvenilir istatistikler mevcut değildir.

Bazal hücreli kanser insidansı yaşla artış gösterir. Bazal hücreli kanser 40 yaş altında nispeten nadir görülür. Çocuk ve adolesanlarda oldukça nadirdir. Hastaların %95'i 40-79 yaş arasında olup, yaş ortalaması 62'dir (62,63).

Non-melanom deri kanserlerinin yaklaşık %25'inin YHK oluşturmaktadır. Yassı hücreli kanser vücudun skuamöz epitelle kaplı oral mukoza, özefagus, vajina gibi diğer bölgerinde de gelişebilir.

Derinin YHK'leri erken tanı konup tedavi edilmezse anlamlı morbidite ve mortaliteye neden olabilir (42).

Yassı hücreli kanser insidansı son birkaç dekatta tüm yaş gruplarında artış göstermektedir (42). ABD Ulusal Kanser Enstitüsünün 2007 raporlarına göre her yıl ortalama 1-1,3 milyon yeni NMDK gelişimi beklenmektedir ve bunun %20-25'ini YHK oluşturmaktadır (37). Türkiye'ye ait veriler oldukça yetersizdir. İzmir bölgesinde 1990-1999 yıllarını kapsayan bir çalışmada 3186 NMDK rapor edilmiştir ve bu olguların 847'si YHK tanısı almıştır (64).

Kutanöz YHK insidansı Avrupa'da 16/100.000, Amerika'da 356/100.000 ve Avustralya'da 387/100.000 olarak bildirilmiştir (65-67). Türkiye genelinde kanser sıklığını gösteren güvenilir istatistik bilgileri bulunmamaktadır.

Yassı hücreli kanser insidansı yaşla birlikte artar ve özellikle kırk yaş üstünde insidanda keskin bir artış görülür (35). İleri yaş NMDK gelişimi açısından bir risk faktörüdür (68). Bunun yaş arttıkça kümülatif UVR maruziyetinin artması ve bağışıklık sistemi yetersizliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (68,69).

Avrupa'dan, asya ülkelerinden ve Afrika'dan yapılan çalışmalarda BHK için yaş ortalaması sırasıyla 64.3, 60.3, 58.8 ve 66 olarak bulunmuştur (70-73). Avrupa'dan ve Afrika'dan yapılan çalışmalarda YHK için yaş ortalaması sırasıyla 71.9, 75 ve 60 olarak bildirmiştir (65,73,74).

Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda BHK için yaş ortalaması 56.5 ± 14.4 ile 65.2 ± 9.7 arasında değişen değerlerde bulunmuştur (75-77).

Bizim çalışmamızda BHK'li hastalar içinde en genç hasta 27, en yaşlı hasta ise 81 yaşında idi. Yaş ortalaması ise 61.12 ± 10.3 olarak bulundu. Hastaların 17'si (%43.6) 60-69 yaş aralığındaydı. Yassı hücreli kanseri olan 5 hastanın yaş ortalaması ise 61.2 ± 17.66 olarak bulundu. Bu bulgular literatür ile uyumluydu.

Bazal hücreli kanser ve YHK daha çok erkeklerde ve güneş gören deri yüzeylerinde görülür (36,78). Bunun erkeklerde yaşam boyu UV maruziyetinin daha fazla olması, kadınların uzun saçlı olmaları ve ruj kullanmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (35,69,79).

Bizim çalışmamızda BHK'li hastaların 22'sini erkek, 17'sini kadın hastalar oluşturmaktaydı ve erkek kadın oranı 1.2 bulundu. Bu durum genel literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi. Erkeklerde daha fazla deri kanseri görülmesinde cinsiyet farkından ziyade, erkeklerin Türk toplumunda ve özellikle de Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ailenin aktif çalışan bireyi olmasından dolayı UV'ye daha fazla maruz kalması ile ilişkili olabilir. Çalışmadaki 5 YHK'li hastanın 2'sini erkek, 3'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Bazal hücreli karsinom etiyolojisinde en önemli faktörün UV olduğu bilinmektedir. BHK; özellikle meslek ya da hobi nedeniyle uzun süre açık havada kalanlarda görülür. Çalışmamızda bu bilgilere uygun olarak BHK'li hastaların çoğunluğunun (%69.2) güneş maruziyeti yoğun olan meslek grubunda çalıştıkları ve bunların çoğunun da çiftçi olduğu, günün büyük bir kısmını açık havada geçirdikleri öğrenildi. Bazal hücreli karsinomlu olguların yarısından fazlası özellikle yaz aylarında günde 5 saat veya daha fazla süreyle açık havada çalıştıklarını bildirdiler.

Son çalışmalarda özellikle çocukluk döneminde güneşe yoğun olarak maruz kalmanın BHK gelişmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (80). Çalışmamızdaki hastaların çoğu tek geçim kaynakları olan çiftçilikle uğraşmaktaydı. Bu nedenle erken yaşlardan itibaren yoğun olarak uzun süreli, korunmasız olarak UV maruziyetine kalmış olabilirler. Ayrıca hastaların sorgulanmasında hiçbirinin düzenli olarak güneşten koruyucu kullanım alışkanlıklarının olmadığı öğrenildi.

Deri kanseri gelişimi genetik yatkınlık, başlıca derinin melanin içeriği ve UV'ye maruziyetine cevap olarak derinin bronzlaşabilme yeteneği ile ilişkilidir (68,77). Kişileri güneş maruziyetine verdikleri deri reaksiyonlarına göre sınıflayan Fitzpatrick deri tipi sınıflaması yaygın şekilde kullanılmaktadır (17,76). Bu sınıflamaya göre deri tipi I ve II olanlar özellikle BHK gelişimi açısından artmış risk taşımaktadırlar (8,76,81,82). Koyu tenli kişilerde deri kanseri gelişme eğilimi daha az olmakla birlikte, bu kişilerin deri kanserinden tamamen korundukları söylenemez. Türkiye toplumu farklı derecelerde deri pigmentasyonu olan bireylerden oluşmaktadır. Literatürde Türkiye'de deri tiplerinin dağılımını gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre Türkiye toplumunda en sık görülen deri fototipi; tip 2 (% 19-48,7) ve tip 3 (% 35,9-81) iken, tip 1 (% 0-12,8) ve tip 4 (% 0-2,6) daha nadir görülmektedir (62,82-84). Bu üç çalışmada da deri tipi 5 ve 6 olan kişiye rastlanmamıştır.

Biz de Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çalışmaya alınan 53 hastanın 33'ünde (%62.3) tip 3, 15'inde (%28.3) tip 2 ve 5'inde (%9.4) tip 4 deri tipi saptadık. Deri tipi 1, 5 ve 6 olan kişiye rastlamadık.

Aktinik keratoz mevcudiyeti; kümülatif UVB maruziyetinin önemli bir göstergesi olması nedeniyle kişide NMDK, özellikle de YHK gelişme riskinin artmış olduğunu gösterir (68). Masini ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada YHK'li hastaların % 34,9'u, kontrol grubundaki bireylerin ise % 1,2'sinde ≥ 10 adet AK saptamışlardır (85). Türkiye'den Keseroğlu'nun çalışmasında YHK'li hastaların % 25'i, BHK'li hastaların % 33,3'ünde AK tespit edilmiştir (76).

Bizim çalışmamızda 53 hastanın 6'sında (%11.3) lezyonlarına eşlik eden AK vardı. BHK'li 39 hastanın 2'sinde (% 5.1) beraberinde AK bulunurken, YHK'li 5 hastada AK saptanmadı.

Tedavi sonrasında primer BHK'deki rekürrens oranları son derece değişkendir (%1-39) (61). Rekürrenslerin büyük çoğunluğu ilk cerrahi işlemi takiben üç yıl içinde görülürken, yaklaşık % 20'si cerrahiden 6-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (18).

Çalışmaya dahil edilen 39 BHK'li hastanın 3'ü daha önce BHK lezyonu eksize edilen hastalardı. Hastaların tümünde rekürrensler aynı odaktan gelişmişti. İki hastada ilk lezyon eksizyonundan 5 yıl, birinde ise 8 yıl sonra gelişmişti.

Tedaviye yönelik ultraviyole uygulamaları ve güneş banyoları da NMDK riski açısından düşündürücüdür. Tedavi amacıyla kullanılan PUVA uygulamalarından sonra YHK riskinin BHK riskine göre çok daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Özellikle güçlü bir UV duyarlandırıcısı olan psoralen türevleri ile birlikte uygulanan PUVA tedavisi sonrasında YHK riskinin doza bağımlı olarak arttığı belirtilmektedir (86,87).

Çalışmaya alınan hastaların sorgulamasında 2 hastanın mikozis fungoides tanısıyla 130 ve 142 seans PUVA tedavisi aldıkları öğrenildi. Bu hastaların ikisi de histopatolojik olarak BHK tanısı alan hastalardı.

İyonize radyasyon ve deri kanserlerine ilişkin epidemiyolojik çalışmalarda radyasyonun BHK'ye neden olduğu gösterilmiştir. Tüm mevcut çalışmalar; radyasyona maruziyetin genç yaşlarda olması halinde, ileri yaştakilere göre daha fazla risk oluşturduğunu göstermektedir. Veriler artmış deri kanseri riskinin 45 yıl sonra bile devam ettiğini göstermektedir. Birkaç çalışmada da kanser tedavisinden sonra NMDK riskine dikkat çekilmektedir. Fakat radyoterapi alanlarla kemoterapi alanlar ayırt edilememiştir (86,88).

Yaptığımız çalışmada BHK tanısı alan 1 hastanın larinks kanseri nedeniyle daha önce kemoterapi ve radyoterapi aldığını öğrendik.

Harvard Kanser Merkezi sigara içiminin kanser gelişmesinde %30 gibi oldukça yüksek oranda, alkol kullanımının ise %3 oranında risk oluşturduğunu bildirmiştir (80,89). Sigara ve aşırı alkol kullanımının; deride birçok olumsuz etkiye yol açtığı bilinmekle birlikte deri kanserlerine etkisi konusunda kesin bulgular yoktur. Kune ve arkadaşları çalışmalarında 88 NMDK olgusu ile kontrol grubu arasında sigara ve alkol kullanımı açısından bir fark saptamamışlardır (80,90). Sahl

ve arkadaşları ile Naldi ve arkadaşları da çalışmalarında sigara ve alkol kullanımı ile BHK arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (91,92).

Bizim çalışmamızda BHK'li hastaların %53.8'i, YHK'li hastaların ise %40'ı sigara içmiyordu. Hastalarımızın hiçbiri alkol kullanmıyordu.

Primer BHK baş-boyun bölgesinde %86 oranında görülürken, gövde ve ekstremitelerde bu oran %7 civarındadır. Baş-boyunda en sık bulunduğu yerler; burun (%25.5), yanak (%16), periorbital alan (%14), skalp (%11), periauriküler alan (%11)'dir (15). Ahmad ve arkadaşları 460 deri kanserini inceledikleri çalışmada baş-boyun bölgesinde yerleşen deri kanserlerinin %80.47'sinin BHK olduğunu, bunların da %88'nin yüzde yerleşmiş olduklarını belirtmişlerdir (93). Türkiye'den Gürsan ve arkadaşları BHK'li 310 hastalık çalışmalarında tümörün %80 baş-boyun lokalizasyonunda olduğunu bildirmişlerdir. Baş-boyun lokalizasyonunda en sık buruna (%21.9), ikinci sıklıkta ise yanağa (%17.4) yerleştiğini saptamışlardır (63). Aydoğan ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak tümörler en fazla baş-boyun bölgesinde (%93.3) ve en çokta buruna (%35.9) lokalize olduğu bildirilmiştir (94).

Çalışmamızda BHK'li hastaların tamamının lezyonları baş boyun bölgesinde yerleşmekteydi. Bu olguların lokalizasyon dağılımları ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde ilk sırada 20 hasta (%51.3) ile burun gelmekteydi. Bunu sırasıyla 8 hasta (%20.5) ile yanak, 5 hasta (%12.8) ile periorbital ve 1 hasta (%2.6) ile kulak izliyordu. Beş hastanın lezyonları ise baş boyun bölgesinde bu alanlar dışında kalan bölgelerde yerleşmişti. Bu bulgular literatürdeki veriler ile uyumludur. Lezyonların büyük sıklıkla baş-boyun bölgesinde görülmesinin, bu bölgeye UV maruziyetinin daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bazal hücreli karsinomun klinikleri farklı ve kendine özgü histolojik görünümü ve seyri bulunan subtipleri tanımlanmıştır. Bunlar görülme sıklığına göre nodüler, süperfisyal, pigmente, morfeiform ve Pincus'un fibroepitelyomasıdır (4).

Avusturalya'da yapılan bir çalışmada BHK'ler klinik tiplere göre sınıflandırıldığında %48.1 nodüler, %26.2 yüzeysel ve %1.7 pigmente tip olarak bildirilmiştir (71,95). Avrupa'da Fransa'da, Asya ülkelerinden Malezya ve Kore'de yapılan çalışmalarda da en sık nodüler tip, 2. sıklıkta yüzeysel tip bildirilmiştir (71,96,97).

Türkiye’den yapılan çalışmalarda da benzer olarak en sık nodüler tip saptanmıştır (62,75,94,98,99).

Çalışmamızda BHK lezyonlarının klinik görünümüne göre sınıflandırılmasında en sık görülen klinik tip 26 hastada (%66.7) saptanan nodüler tip idi. Bunu sırasıyla 9 hastada (%23.1) pigmente ve 4 hastada (%10.3) yüzeysel tip takip etti. Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Aktinik keratozlar uzun süreli UV’ye cevap olarak gelişen, histolojik olarak atipik epidermal keratinositlerden oluşan kutanöz neoplazilerdir (40). Aktinik keratoz prevalansı 16-49 yaş arasında erkeklerde %27, kadınlarda %13, 50-80 yaş arasında ise erkeklerde %66, kadınlarda %56 oranında bildirilmiştir (100,101). Çalışmaya dahil olan ve biyopsi sonucu ile aktinik keratoz tanısı kesinleşen 5 hastanın yaşları 60-79 arasında değişmekteydi ve ortalama yaşları 69 ± 6.9 olarak hesaplandı.

Geçmişte yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkeklerin kadınlardan daha sık etkilendiği bildirilmekteydi. Son 50 yılda değişen yaşam ve eğlence alışkanlıkları nedeniyle kadınların da daha yüksek oranda güneşe maruz kalmalarından ötürü, kadınlarda da erkeklerde görülen sıklıkta aktinik keratoz tespit edildiği bildirilmektedir (102). Ultraviyole ışınları ile uzun süreli karşılaşma aktinik keratoz gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle açık havada uzun süre kalmayı gerektiren işlerde çalışanlarda daha sık görülmektedir (103). Çalışmamızda AK’li 5 hastanın 1’i erkek, 4’ü ise kadındı. Hastaların tümü güneş maruziyeti yoğun olan (≥ 5 saat) meslek grubunda çalışmaktaydı.

Aktinik keratozda, açık ten renginin önemli bir predispoze faktör olduğu bilinmektedir. Kolay güneş yanığı oluşan ve zor bronzlaşan açık tenli bireyler (Fitzpatrick Tip I ve II) en fazla risk altındadır (104). Çalışmamızdaki 5 hastanın 2’si tip 2, 2’si tip 3 ve 1’i tip 4 deri tipine sahipti.

Çalışmalarda aktinik keratoz lezyonlarının genellikle klasik yerleşim yerleri olan baş-boyun, ön kollar, el sırtları ve alopesik skalp gibi alanlarda yerleştiği belirtilmektedir. Bu çalışmalardaki rakamlar klasik yerleşim yerleri için %80’den yüksektir (40). Çalışmamızda AK lezyonları hastaların 2’sinde burun, 2’sinde yanak ve 1’inde kulakta yerleşmekteydi.

Bowen hastalığı deri ve mukozalarda yerleşim gösteren ve çevreye yayılma eğiliminde olan intraepidermal YHK olarak kabul edilmektedir (103). Klinik olarak

keskin sınırlı, yüzeyi ülser veya skuamli eritemli plak şeklinde görülür. Olguların çoğunda soliter yerleşim gösterir (105). Tipik olarak 60 yaş üzeri, açık tenli kişilerde güneş gören alanlarda oluşur (106). Güneş gören bölgelerde yerleşimli olgularda özellikle yüz, kollar, el sırtı, parmaklar, bayanlarda ek olarak bacak alt kısımlarında daha sık görülür (103). Avuç içi, ayak tabanı veya güneş görmeyen bölgelerde görüldüğü zaman arsenik maruziyeti dışlanmalıdır (107).

Fritz ve arkadaşları 2363 olguluk deri tümörleri serilerinde Bowen hastalığının sıklığını bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve malign melanomdan sonra seyrek rastlanan bir durum olarak dile getirmişlerdir (108).

Bizim çalışmamızda BH tanısı alan 2 hasta vardı ve 2'si de erkekti. Hastaların yaşı 67 ve 75 idi. İki hasta da tip 3 deri tipine sahipti. Hastaların lezyon yerleşimi gövde idi. Hastaların arsenik maruziyeti açısından sorgulanmasında özellik saptanmadı.

Sitoloji hücreleri ve hücrelerin özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Hücrelerin morfolojik özellikleri çeşitli hastalıklarda değişir. Sitoloji hastalıkların erken tanı ve tedavisi için bu değişiklikleri inceler (109). Eksfoliyatif hücrelerin incelenmesinin kanser tanısında yararlı bir tetkik olduğu ilk kez George Papanicolaou tarafından değerlendirilmiştir (53). Dermatolojik hastalıklarda sitoloji ise ilk kez 1947 yılında Arnault Tzanck tarafından uygulanmıştır (6). Dermatolojide başlıca sitolojik tanı uygulamaları ve sitolojik bulgular tablo 12'de gösterilmiştir (7).

Tablo 12 Dermatolojide başlıca sitodiyagnoz uygulamaları.

Genodermatozlar ✓ Hailey-Hailey hastalığı ✓ Darier hastalığı	Akantolitik hücreler, normal çekirdek Corps ronds, grains (Hiyalen, asidofilik, oval cisimcikler)
Kutanöz enfeksiyonlar ✓ Leishmaniasis ✓ Herpes simpleks, varisella, herpes zoster, El, ayak, ağız hastalığı ✓ Molluskum contagiosum	Leishman–Donovan cismi, Wright hücresi Balonlaşmış multinükleer hücreler, sinsisyal çekirdekli hücreler Henderson–Patterson cisimleri
Kutanöz İmmun Hastalıklar ✓ Pemfigus vulgaris ✓ Büllöz pemfigoid, Stevens–Johnson sendromu, eroziv liken planus ✓ Toksik epidermal nekroliz	Akantolitik hücreler, belirsiz çekirdek Bol lökosit, akantolitik hücrelerin olmaması Nekrotik bazal hücreler, lökositler, fibroblastlar
Kutanöz tümörler ✓ Bazalyoma ✓ Skuamöz hücreli karsinom ✓ Paget hastalığı ✓ Queyrat eritroplazisi ✓ Mastositom ✓ Histiyoitoz X	Bazaloid hücre kümeleri İzole atipik skuamöz hücreler Paget hücreleri Poikilokaryozis, çıplak ve kümelenmiş çekirdek Metakromatik granüllü mast hücreleri Atipik langerhans hücreleri

Sitoloji bu hastalıklardan bazılarında ilk yapılacak ve yüksek tanısal özelliği olan bir yöntemdir. Örneğin kutanöz mastositozların nodüler lezyonları (özellikle soliter mastositom), çocuklarda hızlı sitolojik tanı için çok uygundur (56). Çocuklarda mastositom tanısı metilen mavisi ile boyanmış Tzanck smear ile kolayca

konulabilir (55). Metakromatik boyanan, kırmızımsı mor sitoplazmik granülleri olan çok sayıda düzensiz şekilli (üçgen şeklinde, çok köşeli, armut şekline) mast hücrelerinin olması mastositom için tanısaldır (55,56). Böylelikle hastalarda biyopsiye gerek kalmaz (56).

Tzank smear mukokutanöz protozoan enfeksiyonu olan leishmanianın erken dönem lezyonlarında en güçlü tanısal yöntemdir. MGG boyama ile Leishman-Donovan cisimleri saptanır. Bu cisimler mavi renkli, elipsoid şekilli, 2-4 µ uzunluğunda, eksantrik nukleusu ve karşı tarafta küçük kinetozomu olan cisimlerdir (58). Çok sayıda protozoa (20-30) büyük makrofajlar içinde, arı sürüsüne benzer şekilde bir araya gelerek grup yapmışlardır (Wright hücresi) (54).

Sitoloji dünya genelinde malign hastalık olduğu şüphelenilen hastaların tanısında ilk sırada kullanılmaktadır. Ancak kutanöz sitolojiye ilgi sınırlıdır. Yüzeyel NMDK'de yeni tedavi modalitelerinin gelişmesiyle sitolojik tanının histopatolojik tanıya üstün nitelikleri olabilir. Bu özellikle kozmetik sonucu önemli olan tedavilerde önemli olabilir (59). Tzank smear testin bazı avantajları vardır. Basit, güvenilir, hızlı ve ucuz bir yöntemdir (53,109). Tzank smear test için örnek almak ağrısızdır. Bu yüzden anestezi gerekmez; üstelik çok sayıda farklı lezyondan ve biyopsi alınması zor olan bölgelerden de örnek alınabilir (109). Tzank smearin bazı endikasyonlarda pratik, kolay, hızlı ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Sitoloji için smear almak hastada hemen hemen hiç travma ve rahatsızlığa neden olmaz. Bu yüzden çekingen hastalarda, çocuklarda ve biyopsi alınması zor bölgelerde (göz kapakları, dudaklar, oral mukoza, genitaler gibi) veya estetik problem olabilecek bölgelerde (yüz) kolaylıkla yapılabilir ve tekrarlanabilir (7,56).

Yüzeyel deri lezyonlarından sitolojik smear almak için değişik yöntemler vardır (59). Sitolojik inceleme için materyal; lezyonların tipine ve lokalizasyonuna bağlı olarak kazıma (abrazyon), slit-skin veya baskı tekniklerinden biriyle elde edilir (109). Biz çalışmamızda slit-skin ve kazıma yöntemiyle örnekleri topladık.

Tzank smear çeşitli yöntemlerle boyanabilir. En sık kullanılan boya giemsa'dır. Giemsa azure II-eosin, gliserin ve metanol içeren bir solüsyondur. Boya smear üzerine dökülür, 15 dakika beklenir ve su ile yıkanır. Mikroskopta bakıldığında çekirdek kırmızımsı maviden mor pembe renge kadar değişen renkte boyanırken, sitoplazma maviye boyanır (58). Hızlı boyama Hemocolor veya Diff

Quick ile yapılabilir (54). Diğer kullanılan boyalar hemotoksilen eozin, Wright, metilen mavisi, Papanicolaou (Pap) ve toludin mavisidir (54,58).

Bazal hücreli karsinomda sitolojiyi değerlendiren çalışmalarda bu boyama teknikleri farklı şekillerde kullanılmıştır. Biz çalışmamızda bütün sitolojik örnekleri giemsa ile boyayarak değerlendirdik.

Bazal hücreli kanser sitolojisi için yapılan bazı çalışmalarda alınan sitolojik örnekler sitosprey veya alkolle lama fiske edilirken bazılarında ise örnekler havada kurumaya bırakılmıştır (110). Bizim çalışmamızda alınan örnekler metil alkolle fiske edildikten sonra giemsa ile boyandı.

Sıklığından ve sitolojik olarak yüksek derecede tanısal güvenilirliğinden dolayı BHK Tzanck smear için temel endikasyondur (55,111). Test özellikle çok sayıda, yüzeysel lezyonu olan ve kriyoterapi, lazer ablasyonu, radyoterapi, fotodinamik tedavi, immunoterapi, kemoterapi gibi tedavi yöntemleri düşünülen durumlarda hastaları histopatolojik doğrulama yapmadan kurtarır (56,110).

Bazaloid hücre kümeleri BHK için en karakteristik sitolojik paterndir. Bu sitolojik bulgunun BHK için yüksek sensitivite (%97) ve spesifitesi (%86) vardır (109,110).

Çalışmaya alınan, klinik olarak BHK düşünülen ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanan 37 hastadan yapılan sitolojik incelemede en sık saptadığımız görünüm aynı boyutta, koyu bazofilik boyanan ve çekirdeğin hemen hemen hücrenin tamamını kapladığı bazaloid hücrelerin oluşturduğu hücre kümeleriydi. Hastaların 36'sında (%97.3) gördüğümüz bu kümeler en sık görülen ve en tanı koydurucu sitolojik bulguydu.

Bazaloid hücre kümelerinde bazen histolojik örneklerde görülen periferik palizadlanma görülebilir (54,56). Çalışmada biyopsi ile tanısı doğrulanmış 37 hastanın 11'inde (%29.7) sitolojik incelemede periferik palizadlanma görüldü.

Sitolojide özellikle pigmente varyantta bazaloid hücrelerin sitoplazmasında melanin granülleri olabilir (54,56,109). Tzanck smearle değerlendirilen örneklerde

BHK tanısı alan 37 hastanın 14'ünün (%37.8) sitoplazmasında melanin granülleri saptandı.

Bazal hücreli karsinomun özellikle pigmente varyantın ayırıcı tanısında olan malign melanomun sitolojik olarak belirgin farklılıkları vardır. Bazal hücreli kanserin aksine malign melanomda belirgin büyük çekirdekli ve çok sayıda çekirdeği (2 ya da daha çok) olan daha büyük hücreler ile grup yapmayan tek tek hücreler görülür (57,112). Çekirdek genellikle eksantrik yerleşimli ve hiperkromatiktir (112).

Deri malign tümörlerini benign lezyonlardan ayırmada kullanılan sitolojik bulgular olsada BHK'yi metastatik küçük hücreli karsinomdan, merkel hücreli karsinomdan ve diğer adneksal tümörlerden ayırmak zordur (113). Bazal hücreli kanserdekine benzer kümelenmiş hücreler başka primer deri tümörleri de vardır (114):

- 1) Silindromlarda hücre kümelerinin etrafında amorf hiyalin materyal tanıyı destekler.
- 2) Pilomatriksomaların karakteristik sitolojik bulguları vardır. Çok sayıda, ayrı ayrı, monomorfik yuvarlak hücreler görülür. Merkezde piknotik çekirdeği olan hücreler ve hayalet hücreler ile çevrede koyu mavimsi, kalsifiye materyal ve miksoid pembe materyal de görülebilir (115).
- 3) Trikoepitelyomalar sitolojik olarak hatta histopatolojik incelemede bile BHK'den ayırt edilemeyebilir (116,114).
- 4) Adenoid kistik karsinomda hücre kümeleri olsada keskin sınırların olmaması ve periferik palizadlanmanın görülmemesi tanıda yardımcıdır.

Bazal hücreli kanseri YHK'den sitolojik olarak ayırmak mümkündür (57). Bazal hücreli kanserin YHK ile ayırıcı tanısında; BHK lezyonlarında da (keratotik ve bazoskuamöz subtiplerde) skuamöz hücrelerin olabileceği akılda tutulmalıdır. Skuamöz hücreler yoğun ve nükleer pleomorfizm belirgin olduğunda BHK'nin YHK ile ayrımı mümkün olmayabilir (114). Çalışmamızda sitolojik olarak belirgin nükleer pleomorfizm gördüğümüz 2 hasta YHK olarak değerlendirildi; fakat histopatolojik olarak BHK tanısı aldı.

Yassı hücreli kanserin sitolojik değerlendirmesinde bu tümörün küçük büyütmede iki ayırıcı sitolojik bulgusu vardır; hücrelerin kümeler oluşturmada tek olmaya eğilimli olması ve pleomorfizmdir (7,54). Bu terim nükleer atipi, artmış ve anormal mitoz ve çok sayıda çekirdek olmasını içerir (58).

Çalışmamızda histopatoloji ile doğrulanan 3 hastanın sitolojik değerlendirmesinde görülen nükleer pleomorfizm en tanı koydurucu sitolojik bulguydu. Sitolojik olarak YHK düşündüğümüz 4 hasta biyopsi ile farklı tanıları aldı. Bu hastaların tümünün sitolojisinde nükleer pleomorfizm vardı. Ayrıca histopatolojik olarak AK tanısı alan bir hastada atipik mitoz, BHK tanısı alan bir hastada keratinöz lameller ve nükleoları belirgin keratinositler olması bize sitolojik olarak YHK'yi düşündüren bulgulardı.

Deri tümörlerinin tanısında sitolojiyi tek başına kullanmanın bazı dezavantajları olabilir. Sitolojinin YHK, intraepitelyal neoplazi ve keratoakantom arasında kesin ayırım yapmada tek başına kapasitesi sınırlıdır (59,117). YHK'de çekirdek sitoplazma oranı artmıştır. İnvaziv YHK'de, karsinoma in situ dan daha fazla sayıda iç şeklinde keratinosit vardır. Kötü diferansiye tümörler büyük, tuhaf şekilli, tek veya çok nükleuslu dev hücreler içerebilirler. Mikroskopik ayırıcı tanısından Bowen hastalığı, aktinik keratoz, meme dışı Paget hastalığı ve keratoakantom vardır (52).

Brown ve arkadaşları 127 hastadan 153 deri lezyonunu değerlendirdikleri çalışmada 131 BHK tanısı alan hastanın 124'ünü sitolojik incelemede BHK ile uyumlu olarak değerlendirmişler. Bazal hücreli karsinomu olan bir hasta, sitolojide küme oluşturmayan skuamöz tipte anormal hücreler görülmesi nedeniyle YHK olarak değerlendirilmiş. Bu hastanın histopatolojisinde morfea benzeri BHK olduğu gösterilmiş (118).

Derrick ve arkadaşları baş-boyun bölgesi yerleşimli 240 BHK'li hastanın lezyonlarını sitolojik incelemeyle değerlendirmişlerdir. Lezyonlardan bistüri yardımıyla alınan örnekler lam üzerine yayıldıktan sonra havada kurutulurak MGG ile boyanmıştır. Sitolojiyi takiben lezyonlardan 3 mm punch biyopsi ile histopatolojik örnekler alınmıştır. Sitolojik ve histopatolojik inceleme sonucu

ulaşılan tanısal sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastaların 226'sında hem sitoloji hem de histopatoloji ile BHK tanısı konmuştur. On hastada sitolojik ve histopatolojik olarak BHK dışlanmıştır. Bir hastada sitoloji negatif, histopatoloji pozitif (yanlış negatif oran: %0.42) saptanırken, 3 hastada da sitolojik olarak BHK düşünülmesine rağmen histopatolojik doğrulama sağlanamamıştır. Lezyonları eksize edilen bu 3 hastanın ikisi BHK, biri ise trikoepitelyom tanısı (yanlış pozitif oran: %0.42) almış (116).

Garcia Solano ve arkadaşları ince iğne aspirasyon ile sitolojik inceleme yaptıkları çalışmada 118 hastada 137 BHK lezyonunu değerlendirilmişlerdir. Bunlardan yapılan aspirasyonların 127'sinde sitolojik değerlendirme için materyal yeterli, 10'unda ise yetersiz bulunmuştur. Sitolojik değerlendirme için aspirasyonla alınan materyali yeterli bulunan 127 hastanın 124'ünde (%97.6) sitolojik tanı ile histopatolojik tanı uyumlu bulunmuştur (114).

Berner ve arkadaşlarının nodüler BHK'nin tanısında sitolojik tanıyı değerlendirdikleri çalışmada 90 hastadan toplam 107 lezyon incelenmiştir. Histopatolojiyle kıyaslandığında sitopatoloji 3 yanlış negatif sonuç (%2.8) verirken, hiç yanlış pozitif sonuç saptanmamıştır (119).

Vega-Memije ve arkadaşları 15 BHK ve 30 YHK'li hastayla yaptıkları çalışmada; sitolojik tanının sensitivitesini BHK için %85.7, YHK için %96.2 olarak bildirmiştir. Her iki hasta grubunda da hiç yalancı pozitiflik saptanmamıştır (52).

Naraghi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BHK için sitolojik tanının sensitivitesi %87.2, spesifitesi %95.7 bulunmuştur (57).

Sharifi ve arkadaşlarının çalışmasında ise BHK için sensitivite %96.8, YHK için sensitivite %90 olarak bildirilmiştir (113).

Christensen ve arkadaşları 64 hasta ile yaptıkları çalışmada histopatoloji ile BHK ve AK tanısı alan hastaları değerlendirilmişler. Hastaların her bir lezyonundan deri kazıma ve baskı teknikleriyle toplam üç adet smear yapılmış. Lezyonlardan deri kazıma yöntemiyle alınan örnekler MGG ve Pap ile boyanmış. Toplam 154 smeardan 142'sinde (%92) sitoloji ve histopatoloji uyumlu olarak değerlendirilmiş. Aktinik keratoz ve BHK lezyonları için MGG ve Pap ile boyanarak hazırlanan

sitolojik örneklerin lezyonların histopatolojik inceleme sonuçlarıyla karşılaştırılmasında sensitivite sırasıyla %81, %93, %94 ve %96 olarak bulunmuştur (59).

Türkiye’den Oram ve arkadaşları klinik olarak NMDK düşünülen 25 hastanın lezyonlarını sitolojik ve histopatolojik olarak incelemişlerdir. Sitolojik incelemede 15 hasta BHK, 10 hasta YHK olarak değerlendirilmiş ve tüm sonuçlar histopatolojik incelemede doğrulanmıştır (117). Bilen ve arkadaşlarının baş bölgesinde malign olduğunu düşündükleri lezyonların sitolojik ve histopatolojik sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada 18 hasta sitolojik ve histopatolojik olarak malign tanısı alırken, 1 hasta her iki yöntemle de benign tanısı almıştır. Malign tanısı alan hastaların 8’i BHK, 5’i ise YHK olarak her iki yöntemle tanısı doğrulanmıştır. Beş hastada ise sitolojik olarak alt grup tespiti yapılamamıştır. Sitolojik incelemede yetersiz olarak değerlendirilen bir örnek histopatolojik olarak malign tanısı almıştır. Bu çalışmada yanlış negatif oran %5.3 olarak saptanırken, hiç yanlış pozitif sonuç bulunmamıştır (120).

Bizim çalışmamıza alınan 53 hastanın 40’ı sitolojide BHK tanısı aldı ve bunların 37’sinin tanısı histopatolojik olarak doğrulandı. Bazal hücreli kanser için sitoloji negatif olarak değerlendirilen 2 hastaya ise histopatolojik olarak BHK tanısı kondu. Bu hastalar sitolojik değerlendirmede görülen nükleer pleomorfizm, keratinöz lameller ve nükleoller belirgin keratinositlerden dolayı YHK düşünülen hastalardı. Sitolojide BHK düşünülen 3 hasta histopatolojik değerlendirmede farklı tanıları aldı. Çalışmamızda BHK için sitolojik tanının sensitivitesi % 94.9, spesifitesi ise %78.6 bulundu. BHK için bulunan bu yüksek sensitivite ve spesifite oranları literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 53 hastanın 7’si sitolojik incelemede YHK olarak değerlendirildi. Bu hastaların 3’ü histopatolojik inceleme ile doğrulandı, 4’ü ise farklı tanıları aldı. Sitolojik incelemede düzensiz nükleer pleomorfizm gösteren bazaloid görünümde hücrelerin oluşturduğu az sayıda hücre kümeleri nedeniyle iki hastada BHK düşünüldü ancak bu hastalar histopatolojik incelemede YHK tanısı aldı. Bu bulgular ile yassı hücreli kanser için sensitivite %60, spesifite %91.7 olarak bulundu.

Çalışmamızda YHK için literatür bulgularının aksine daha düşük sensitivite bulunmasının nedeni çalışmaya alınan toplam hasta sayısının az olması ve bunların içinde YHK olan hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

Sitoloji dermatoloğa ve hastaya çok sayıda avantajlar sunar (110). Birincisi; klinisyene erken tanı fırsatı verir ve tanıdan tedaviye kadar olan süreyi azaltır (110,121). İkincisi; BHK için tek konservatif, skar bırakmayan tedavi öncesi tanısal test olabilir. Bu yüzden kriyoterapi, topikal immunoterapi, intralezyonel interferon alfa-2b veya fotodinamik tedavi uygulamalarından önce çok yararlı olabilir (110,119).

Sitolojinin hasta için de avantajları vardır. Poliklinik şartlarında ayaktan yapılabilir, lokal anestezi gerektirmez ve skar oluşumu gözlenmez. Özellikle genel durumu kötü hastalarda, antikoagülan kullananlarda, lokal anesteziye alerjisi olanlarda, çok sayıda BHK'si olan ve bu nedenle çok sayıda biyopsi gereken hastalarda sitoloji yararlı olur (110).

Ucuz olması, çok az malzemeye ihtiyaç olması, biyopsiden daha az işlem süresi olması ve hastanın ilk muayenesinde uygulanabilmesi diğer avantajlarıdır (110).

Ancak bu testin bazı sınırlamaları vardır. Birincisi; tümörün alt tipini belirlemede yetersizdir (52,110,117). İkincisi; değerlendirme için yeterli örnek alınması gereklidir. Üçüncüsü; bu tekniği kullananların alınan örnek yetersiz ya da belirsiz olması durumunda bunun hastalığın benign olduğunun işareti olmadığını akılda tutmaları gerekir. Dördüncüsü; örneği alacak ve değerlendirecek kişilerin bu konuda yeterince eğitimi olması gerekmektedir (110).

VI. SONUÇ

Sitoloji hücreleri ve hücrelerin özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Hücrelerin morfolojik özellikleri çeşitli hastalıklarda değişir. Sitoloji hastalıkların erken tanı ve tedavisi için bu değişiklikleri inceler.

Günümüze kadar Tzanck sitolojisi pek çok eroziv-vezikülobüllöz, nodüler ve tümöral hastalıkların tanısında kullanılmıştır. Buna rağmen; Tzanck sitolojinin dermatolojik hastalıkların tanısında rutin kullanımı çoğu dermatoloji kliniğinde herpetik enfeksiyonlar, pemfigus, kutanöz leishmaniasis ve lepra tanısıyla sınırlı kalmıştır. Bunun en büyük nedeni ise sitolojinin avantajlarının yeterince anlaşılamamasıdır.

Tümörün sıklığından ve sitolojik olarak yüksek derecede tanısal güvenilirliğinden dolayı BHK için yayma yapılarak sitolojik tanı öncelikli tanısal yöntem olabilir. Bazal hücreli kanserin sitolojik tanısı özellikle çok sayıda lezyonu olanlarda, hassas kozmetik bölge tutulumlarında (özellikle genç hastalarda), rekürrens şüphesinde uygundur. BHK için tek konservatif, skar bırakmayan tedavi öncesi tanısal test olabilir. Sitolojik inceleme özellikle çok sayıda, yüzeysel lezyonu olan ve kriyoterapi, lazer ablasyonu, radyoterapi, fotodinamik tedavi, immunoterapi, kemoterapi gibi tedavi yöntemleri düşünülen durumlarda hastaları histopatolojik doğrulama yapmadan kurtarır.

Bazal hücreli kanser için tanımlanmış sitolojik bulgular olsada sitolojinin tek başına BHK'yi pilomatriksoma, trikoepitelyom gibi diğer adneksal tümörlerden, metastatik küçük hücreli karsinomdan ve merkel hücreli karsinomdan ayırt etmesi zordur.

Sitoloji ile BHK'yi YHK'den ayırt etmek mümkündür. Bazal hücreli kanserin YHK ile ayırıcı tanısında; BHK lezyonlarında da (keratotik ve bazoskuamöz subtiplerde) skuamöz hücrelerin olabileceği akılda tutulmalıdır. Skuamöz hücreler yoğun ve nükleer pleomorfizm belirgin olduğunda BHK'nin YHK ile ayrımı mümkün olmayabilir.

Sitolojinin YHK, intraepitelyal neoplazi ve keratoakantom arasında kesin ayırım yapmada tek başına kapasitesi sınırlıdır.

Sitoloji; günümüzde tüm dünyadaki dermatologların sadece küçük bir bölümü tarafından kullanılmaktadır. Bununla birlikte kutanöz kazıntı muayenesi deneyimli kişiler tarafından yapıldığında BHK gibi bazı deri tümörlerinde hızlı, basit, ucuz ve güvenilir bir tanısal yöntemdir.

VII. KAYNAKLAR

- 1- Atik B, Tan Ö, Tekeş L, Akdeniz N, Türe Ş. Van Yöresi Melanom Dışı Deri Kanserlerinin Retrospektif Analizi. Van Tıp Dergisi. 2006; 13(4): 126-130.
- 2- Ülkür E, Karagöz H, Açikel C, Yüksel F, Çeliköz B. Melanoma dışı deri kanserlerinin 11 yıllık retrospektif analizi. 28. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ulusal kongresi kitapçığı. 2006; s. 97.
- 3- World Health Organization. Erişim: 1.08.2013
<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>
- 4- Adışen E, Gürer MA. Bazal hücreli karsinom. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji Cilt 2. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 1764-1775.
- 5- Gürer MA, Adışen E. Kutanöz melanom. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji Cilt 2. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 1791-1823.
- 6- Durdu M. Otoimmün büllöz hastalıkların tanısında Tzanck sitoloji. Turkderm. 2011; 45 Özel Sayı 1: 39-43.
- 7- Ruocco V, Ruocco E: Tzanck smear, an old test for the new millennium: when and how. Int J Dermatol. 1999; 38: 830-834.
- 8- Bagheri MM, Safai B: Cutaneous malignancies of keratinocytic origin. Clin Dermatol. 2001; 19: 244-252.

- 9-** Carucci JA, Leffell DJ. Basal cell carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGraw- Hill. 2008; 1036-1042.
- 10-** Lober CW, Fenske NA. Basal cell, squamous cell, and sebaceous gland carcinomas of the periorbital region. J Am Acad Dermatol. 1991; 25: 685-690.
- 11-** Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. Cancer. 1987; 60: 118-120.
- 12-** Long CC, Marks R. Increased risk of skin cancer: another Celtic myth? A review of Celtic ancestry and other risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. J Am Acad Dermatol. 1995; 33: 658-661.
- 13-** LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Keratinocytic tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon. IARC Press. 2006; 1: 9-47.
- 14-** Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2006; 154: 5-7.
- 15-** Netscher DT, Spira M. Basal cell carcinoma: An overview of tumor biology and treatment. Plast Reconstr Surg. 2004; 113: 74-94.

16- Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 119-131.

17- Fitzpatrick TB, Ortonne JP. Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. McGraw- Hill. 2003; 819-825.

18- Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol.* 2006; 19: 127-147.

19- Weedon D. Tumors of the epidermis. *Skin Pathology.* China. Churchill Livingstone. 2002; 2: 753-802.

20- Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(2): 189-206.

21- Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, Muller B, Burg G, Urosevic M, Dummer R. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer.* 2003; 98: 2708-2714.

22- Tilli CM, Van Steensel MA, Krekels GA, Neumann HA, Ramaekers FC. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1108-1124.

23- Adışen E, Gürer MA: Bazal hücreli karsinom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007; 3(22): 10-19.

24- Kirkham N: Tumors and cysts of epidermis: Lever's histopathology of the skin. 9th ed. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF (eds) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003; pp 830-848.

25- Sebastián Villalón-López J, Arturo Valle-Mejía C, Patiño-Lara A, Moreno-Pérez Bertha A, Alejo Muñoz-López J, Alcantar-Andrade A: Supraestructure maxillectomy and orbital exenteration for treatment of basal cell carcinoma of inferior eyelid: case report and review. *J Cancer Res Ther*. 2005; 1: 132-135.

26- Mehta KS, Mahajan VK, Chauhan PS, Sharma AL, Sharma V, Abhinav C, Khatri G, Prabha N, Sharma S, Negi M. Metastatic Basal cell carcinoma: a biological continuum of Basal cell carcinoma? *Case Rep Dermatol Med*. 2012; Article ID 157187, 4 pages.

27- Seo SH, Shim WH, Shin DH, Kim YS, Sung HW. Pulmonary metastasis of basal cell carcinoma. *Ann Dermatol*. 2011; 23(2): 213-216.

- 28-** Malone JP, Fedok FG, Belchis DA, Maloney ME. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2000; 79(7): 511-515.
- 29-** Berlin JM, Warner MR, Bailin P L. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2002; 28(11): 1082-1084.
- 30-** Vu A, Laub D Jr. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty.* 2011; 29; 11-18.
- 31-** Veronese F, Farinelli P, Zavattaro E, Zuccoli R, Bonvini D, Leigheb G, Colombo E. Basal cell carcinoma of the head region: therapeutical results of 350 lesions treated with Mohs micrographic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(7): 838-843.
- 32-** Appel T, Bierhoff E, Appel K, von Lindern JJ, Bergé S, Niederhagen B. Predictive variables for the biological behaviour of basal cell carcinoma of the face: relevance of morphometry of the nuclei. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 41: 147-150.
- 33-** Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG, Lear JT, Bowers B, Griffiths CE. Basal cell carcinoma. Tumor clustering is associated with increased accrual in high risk subgroups. *Cancer.* 2000; 89: 1012-1018.

34- Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. BMJ. 2003; 327: 794-798.

35- Grossman D, Leffell DJ: Squamous cell carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGraw- Hill. 2008; 1028-1036.

36- Akay BN, Erdem C. Yassı hücreli karsinom. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007; 3: 20-37.

37- Göksüğü N. Skuamöz hücreli karsinom. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji Cilt 2. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2008; 1775-84.

38- De Gruijl F.R. Skin cancer and solar UV radiation. Eur J Cancer. 1999; 35(14):2003-9.

39- Erb P, Ji J, Wernli M, Kump E, Glaser A, Büchner SA: Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. Immunol Lett. 2005; 100(1): 68-72.

40- Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ. Epithelial precancerous lesions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGraw- Hill. 2008; 1007-1027.

41- Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. J Cutan Pathol. 2006; 33(3): 191- 206.

42- Rigel DS, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Aktinik keratoz, bazal hücreli karsinoma ve skuamöz hücreli karsinoma. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology çev. Nobel Tıp Kitapevleri. 2012; 1641-1659.

43- Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. Int J Clin Oncol. 2005; 10(6): 391-397.

44- Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part two. J Cutan Pathol. 2006; 33(4): 261- 279.

45- Black AP, Ogg GS. The role of p53 in the immunobiology of cutaneous squamous cell carcinoma. Clin Exp Immunol. 2003; 132(3): 379-384.

46- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, Proby CM. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. J Med Virol. 2000; 61(3): 289-297.

47- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. Br J Dermatol. 2000; 143(3): 513-519.

- 48-** Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers. Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1848-1853.
- 49-** Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(1): 1-17.
- 50-** Harwood CA, Proby CM. Human papillomaviruses and nonmelanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15(2): 101-114.
- 51-** Odam RB, James WD, Berger TG. Epidermal nevi, neoplasms, and cysts. In: *Andrew's Diseases of The Skin.* 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000; 800-868.
- 52-** Vega-Memije E, De Larios NM, Waxtein LM, Dominguez-Soto L. Cytodiagnosis of cutaneous basal and squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2000; 39(2): 116-120.
- 53-** Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 958-964.
- 54-** Gupta LK, Singhi MK. Tzanck smear: a useful diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; 71: 295-299.

- 55-** Ruocco E, Baroni A, Donnarumma G, Ruocco V. Diagnostic procedures in dermatology. *Clin Dermatol*. 2011; 29(5): 548-556.
- 56-** Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(2): 125-196.
- 57-** Naraghi Z, H. Ghaninejad H, M. Akhyani M, Akbari D. Cytological diagnosis of cutaneous basal cell carcinoma. *Acta Med Iran*. 2005; 43(1): 50-54.
- 58-** Kelly B, Shimoni T. Reintroducing the Tzanck smear. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(3): 141-52.
- 59-** Christensen E, Bofin A, Gudmundsdóttir I, Skogvoll E. Cytological diagnosis of basal cell carcinoma and actinic keratosis, using Papanicolaou and May-Grünwald-Giemsa stained cutaneous tissue smear. *Cytopathology*. 2008; 19(5): 316-322.
- 60-** Chung S. Basal Cell Carcinoma. *Arch Plast Surg*. 2012; 39: 166-170.
- 61-** İşçimen A, Engin B. Melanom dışı deri kanserleri: Dermatose. 2003; 1: 24-38.
- 62-** Tiftikcioğlu YÖ, Karaaslan Ö, Aksoy HM, Aksoy B, Koçer U: Basal cell carcinoma in Turkey. *J Dermatol*. 2006; 33: 91-95.

63- Gürsan N, Kabalar E, Yıldırım Ü: Bazal hücreli karsinomların klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi, Turk J Dermatopathol. 2000; 9: 23–28.

64- Ceylan C, Gunseli Ozturk G, Alper S. Nonmelanoma skin cancers between the years of 1990 and 1999 in Izmir, Turkey: demographic and clinicopathological characteristics. J Dermatol. 2003; 30: 123–131.

65- Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, Patrikidou A, Xirou P, Kitikidou K, Bourlidou E, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. Eur J Cancer. 2010; 46(9): 1563-1572.

66- Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol. 2008; 9(8): 13–20.

67- Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG: Nonmelanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. Med J Aust. 2006; 184: 6-10.

68- Strom SS, Yamamura Y: Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. Clin Plast Surg. 1997; 24: 627-636.

69- Giles GG, Marks R, Foley P: Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. Br Med J. 1988; 296: 13-17.

70- Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. J Invest Dermatol. 1998; 110 (6): 880-884.

71- Yap FB. Clinical characteristics of basal cell carcinoma in a tertiary hospital in Sarawak, Malaysia. Int J Dermatol. 2010; 49(2): 176-179.

72- Zhang B, Wang N, He W. Clinicopathologic analysis of 60 cases of basal cell carcinoma. Chin Med Sci J. 1993; 8(2): 121-122.

73- Hussein MR: Skin cancer in Egypt: a word in your ear. Cancer Biol Ther. 2005; 4(5): 593-595.

74- Holterhues C, Vries Ed, Louwman MW, Koljenović S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. J Invest Dermatol. 2010; 130(7): 1807-1812.

75- Terzioğlu FY. Melanom, bazal hücreli karsinom, displastik nevüs ve seboreik karatozlu olguların demografik ve dermatoskopik özellikleri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.

76- Keseroğlu HÖ. Melanom dışı deri kanserleri gelişiminde human papillomavirüsün rolü. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.

77- Genç B. Yüzdeki malign deri tümörleri ve tedavisi. Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Uzmanlık tezi, İstanbul, 2006.

78- 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.

79- Armstrong BK, Krickler A: The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001; 63: 8-18.

80- Vahide Baysal V, Yıldırım M, Büyükbaş D, Öztürk H. Bazal hücreli karsinomada etyolojik faktörlerin araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2002; 9(3): 10-13.

81- Ceilley RI, Del Rosso JQ: Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. Int J Dermatol. 2006; 45: 489-498.

82- Crowson AN: Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Mod Pathol. 2006; 19: 127-147.

83- Ersoy Evans S, Şahin S, Özkaya Ö: Yüz yerleşimli solar lentigoda dermoskopik özellikler. T Klin J Dermatol. 2006; 16: 90-93.

84- Şavk E, Karaman G, Şendur N, Başar H: Dar bant UVB ile saptanan minimal eritem dozu ile deri fototipi ilişkisinin araştırılması. T Klin J Dermatol. 2001; 11: 88-93.

85- Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, Stark S, Sera F, Ploner M, Melchi CF, Primavera G, Pirchio G, Picconi O, Petasecca P, Cattaruzza MS, Pfister HJ, Abeni D: Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals. Arch Dermatol. 2003; 139: 890-894.

86- Şendur N. Non-melanoma deri kanserlerinin epidemiyolojisi ve korunma. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005; 1(48): 80-84.

87- Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. N Engl Med. 1992; 327(23): 1649-1662.

88- Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. Med Pediatr Oncol. 2001; 36(5): 549-554.

89- Begg CB. The search for cancer risk factors: When can we stop looking? Am J Public Health. 2001; 91(3): 360-364.

90- Kune GA, Bannerman S, Field B, Watson LF, Cleland H, Merenstein D, Vitetta L. Diet, alcohol, smoking, serum beta-carotene and vitamin A in male

nonmelanocytic skin cancer patients and controls. *Nutr Cancer*. 1992; 18(3): 237-244.

91- Sahl WJ, Glore S, Garrison P, Oakleaf K, Johnson SD. Basal cell carcinoma and life style characteristics. *Int J Dermatol*. 1995; 34(6): 398-402.

92- Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: Evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 446-452.

93- Ahmad I, Das Gupta AR. Epidemiology of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the pinna. *J Laryngol Otol*. 2001; 115(2): 85-86.

94- Aydoğan, K, Bülbül Başkan E, Filiz G, Tokgöz N, Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş. Bazal hücreli deri karsinomalarının klinik ve histopatolojik değerlendirmesi (301 Hastanın Geriye Dönük İncelenmesi). *T Klin J Dermatol*. 2002; 12: 71-78.

95- Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 401–407.

96- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtypes. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 41–47.

97- Cho S, Kim MH, Whang KK, Hahm JH. Clinical and histopathological characteristics of basal cell carcinoma in Korean patients. J Dermatol. 1999; 26: 494–501.

98- Özden S. İnkomplet eksize edilen bazal hücreli karsinomların prognozu ve prognoza etki eden faktörlerin incelenmesi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık tezi, Manisa 2007.

99- Yousefi Majd B. Bazal hücreli karsinomların klinik, demografik ve histopatolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık tezi, Ankara, 2007.

100- Cockerel CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2000(1); 42: 11-17.

101- Saçar H, Saçar T, Çakır Ü. Ödemiş/İzmir bölgesindeki aktinik keratoz prevalansı ve yaş gruplarına göre dağılımı. Anatol J Clin Investig. 2011; 5(2): 93-98.

102- Sterry W, Stockfleth E. Malignant epithelial tumors. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. Springer, 2009; 1357-1360.

103- Akman A, Alpsoy E. Epidermal prekanserözler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007; 3(22): 1-9.

104- Chia A, Moreno G, Lim A, Shumack S. Actinic keratoses. Aust Fam Physician. 2007; 36(7): 539-543.

105- Hürmüz P, Ersoy Evans S, Yapıcı B, Gürdallı S, Sağlam Y, Şahin S, Özyar E. Bowen hastalığı tedavisinde mold brakiterapisi: Bir olgu nedeni ile literatür derlemesi. Türk Onkoloji Dergisi. 2006; 21(2): 102-106.

106- Foo CC, Lee JS, Guilanno V, Yan X, Tan SH, Giam YCSquamous cell carcinoma and Bowen's disease of the skin in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2007; 36(3): 189-193.

107- Verma SB. Hyperkeratotic Bowen disease - a case report. Dermatol Online J. 2008; 14(6): 24.

108- Fritz K, Ziegler H. Contribution of the Saarland Cancer Register to the epidemiology of skin tumors. Z Hautkr. 1983; 58(12): 901-915.

109- Durdu M, Seçkin D, Baba M. The Tzanck smear test: rediscovery of a practical diagnostic tool. Skinmed. 2011; 9(1): 23-32.

110- Bakis S, Irwig L, Wood G, Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis. Br J Dermatol. 2004; 150(5): 829-836.

111- Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg.* 2004; 30: 301-310.

112- Manjula Jain, Neha K Madan, Shilpi Agarwal, Smita Singh. Pigmented basal cell carcinoma: Cytological diagnosis and differential diagnoses. *J Cytol.* 2012; 29(4): 273–275.

113- Sharifi N, Yazdanpanah MJ. Cytodiagnosis of cutaneous basal and squamous cell carcinoma. *Iranian Journal of Pathology.* 2007; 2(3): 97-99.

114- García-Solano J, García-Rojo B, Sánchez-Sánchez C, Montalbán Romero MS, Pérez-Guillermo M. Basal-cell carcinoma: cytologic and immunocytochemical findings in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol.* 1998; 18(6): 403-408.

115- Cytology of primary skin tumors. Dey P, Das A, Radhika S, Nijhawan R. *Acta Cytol.* 1996; 40(4): 708-713.

116- Derrick EK, Smith R, Melcher DH, Morrison EA, Kirkham N, Darley CR The use of cytology in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 1994; 130(5): 561-563.

117- Oram Y, Turhan O, Aydin NE. Diagnostic value of cytology in basal cell and squamous cell carcinomas. *Int J Dermatol.* 1997; 36(2): 156-157.

118- Brown CL, Klaber MR, Robertson MG. Rapid cytological diagnosis of basal cell carcinoma of the skin. *J Clin Pathol.* 1979; 32(4): 361-367.

119- Berner A, Soler A, Warloe T. Skin scrape cytology in the diagnosis of nodular basal cell carcinoma for treatment by photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79(2): 147-149.

120- Bilen N, Dal H, Kaur AC. Scraping cytology in the diagnosis of malignant squamous neoplasms of the skin. *Acta Cytol.* 2000; 44(1): 101-103.

121- Barton K, Curling OM, Paridaens DA, Hungerford JL. The role of cytology in the diagnosis of periocular basal cell carcinomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1996; 12: 190–195.