



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KERATOAKANTOM TANILI HASTALARDA
KLİNİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Umut Mert YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Aralık 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KERATOAKANTOM TANILI HASTALARDA
KLİNİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Umut Mert YILDIRIM

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Vefa Aşlı ERDEMİR

Dr. Öğr. Üyesi Ozan ERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Aralık 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Umut Mert YILDIRIM'ın hazırladığı ve juri önünde savunduğu "KERATOAKANTOM TANILI HASTALARDA KLİNİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tıpta uzmanlık tezi başarılı olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Mehmet Salih GÜREL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar A.B.D.

İMZA

Prof. Dr. Esra Koku AKSU

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Samatya E.A.H, Deri ve Zührevi Hastalıklar A.B.D.

Doç. Dr. Melek Aslan KAYIRAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar A.B.D.

Tarih: 11/01/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

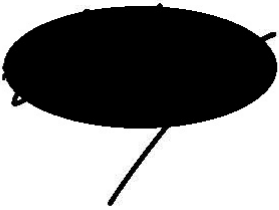
“Keratoakantom Tanılı Hastalarda Klinik ve Prognostik Faktörlerin Araştırılması” isimli uzmanlık tezinde Dr. Umut Mert YILDIRIM,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık 2023

Dr. Umut Mert YILDIRIM

İmza:



BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanlarım Prof. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Ozan ERDEM katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Umut Mert YILDIRIM



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol göstermiş olan, sadece dermatolojiyi değil, disiplini ve düzeni, hasta iletişimini, hastaya ve hastalıklara analitik yaklaşımı, etik ve ahlaki değerleri bana öğreten, asistanlık hayatımda hep arkamda duran, hekimliğin ne olduğunu öğreten saygıdeğer mentorum ve hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e,

Beni dermoskopiyle tanıştıran dermatolojiye bakış açımı değiştiren, bilgi birikimine ve tecrübesine her ihtiyaç duyduğumda bana yardımcı olan ve fazlasını öğreten, tez sürecimde her zaman yanımda olan ve beni destekleyen değerli tez hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e,

Bilgi birikimi ve analitik zekasıyla, el becerisiyle hem dermatoloji hem dermatocerrahi konusunda ufkumu açan, tez sürecimde ihtiyaç duyduğumda yoğunluğuna rağmen bana mutlaka vakit ayıran, değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Ozan Erdem'e,

Kısa süreli de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve asistanlığımın ilk yıllarında hem dermatolojiye hem de hekimliğe dair bana çok şey katmış olan değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman, Prof. Dr. Necmettin Akdeniz, Prof. Dr. Ayşe Serap Karadağ ve Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran, Doç. Dr. Güldehan Atış'a,

Her sorumu sabırla dinleyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, Uzm. Dr. Sümeyye Altıntaş Kakşı, Uzm. Dr. Hasan Aksoy'a

Dört yıllık zorlu bir süreci başarıyla tamamlamamda büyük destekleri olan çok değerli arkadaşlarım Dr. Yasin Küçük, Dr. Tunç Özen, Dr. Büşra Demirci, Dr. Yeşim Dede, Dr. Öykü Gönüllü ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinikte ve covid döneminde birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yaşadığım zorluklarda arkamda duran, başarmak istediğim her konuda beni destekleyen, yetiştiren, benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok değerli annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Umut Mert Yıldırım

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KERATOAKANTOM	2
2.1.1. Giriş ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez.....	3
2.1.4. Risk faktörleri.....	3
2.1.5. Klinik özellikler.....	5
2.1.6. Tanı.....	8
2.1.7. Tedavi	11
2.1.8. Prognoz.....	13
2.2. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	13
2.2.1. Tanım.....	13
2.2.2. Klinik özellikler ve histopatoloji	14
2.2.3. Etiyoloji ve risk faktörleri	16

2.2.4. Prognoz ve tedavi	16
2.3. DERİ YAŞLANMASI VE DERMOSKOPİK FOTOYAŞLANMA ÖLÇEĞİ	19
2.3.1. İntrinsik yaşlanma	19
2.3.2. Ekstrinsik yaşlanma.....	20
2.3.3. Güneş maruziyeti ve deri kanseri riski	21
2.3.4. Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜNÜN OLUŞTURULMASI	23
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	23
3.3. ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI.....	24
3.3.1. Demografik ve klinik özellikler.....	24
3.3.2 Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK.....	27
4.1.1. Demografik özellikler.....	27
4.1.2. Klinik özellikler.....	28
4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK	39
4.2.1. Cinsiyetlere göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması	39
4.2.2. Muayeneye çağrılan hastalarda regresyon olan ve olmayanlar arasında klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR	56

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

EK-2: Hasta Takip Formu

EK-3: Benzerlik Oranı

KISALTMALAR

ART: Adjuvan radyoterapi

BHK: Bazal hücreli karsinom

BRAF: B-raf proteini kodlayan proto-onkogen

BT: Bilgisayarlı tomografi

ÇA: Çeyrekler açıklığı

DFYÖ: Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği

DNA: Deoksiribonükleik asit

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HPV: Human papilloma virüs

HRT: Hormon replasman tedavisi

KA: Keratoakantom

MDDK: Melanom dışı deri kanserleri

MMP: Matriks metalloproteinazları

MR: Manyetik rezonans

PD-1: Programlanmış hücre ölümü -1

ROM: Reaktif oksijen molekülleri

SD: Standart sapma

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

UVC: Ultraviyole C

UVR: Ultraviyole ışınları

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Keratoakantom patogeneziyle ilişkili molekül ve hücre yolakları.(15-18).....	3
Tablo 2.2. Keratoakantom gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.(9, 19-29).....	4
Tablo 2.3. Keratoakantom varyantları ve klinik özellikleri.(31-37).....	6
Tablo 2.4. Çoklu keratoakantomların sınıflandırılması.(39)	7
Tablo 2.5. Keratoakantomun ayırıcı tanısı.(1, 43).....	10
Tablo 2.6. Kutanöz SHK histopatolojik alt tipleri.(41, 68, 69)	16
Tablo 2.7. Kutanöz SHK'larda lokal rekürrens ve metastazla ilişkili faktörler.(71).....	18
Tablo 3.1. Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği (DFYÖ).(85).....	25
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen keratoakantom tanılı hastalarının demografik özellikleri.	27
Tablo 4.2. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların demografik özellikleri.	27
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen keratoakantomların klinik özellikleri.....	28
Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen keratoakantomların tanı ve tedavi özellikleri.....	30
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen keratoakantom hastalarının deri ve sistemik malignite öyküsü.....	31
Tablo 4.6. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların klinik özellikleri.	32
Tablo 4.7. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların tanı ve tedavi özellikleri.	33
Tablo 4.8. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların takip özellikleri.....	34
Tablo 4.9. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastalarda muayene bulguları.....	34
Tablo 4.10. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastalarda eşlik eden lezyonlar.	35
Tablo 4.11. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların fenotip ve güneş alışkanlıkları.....	36
Tablo 4.12. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların deri ve sistemik malignite öyküsü.....	37
Tablo 4.13. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.	38
Tablo 4.14. Keratoakantom tanılı hastalarda cinsiyetlere göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.15. Kontrole gelen ve regresyon görülen/görülmeyen hastalarda demografik ve klinik özelliklerin kıyaslanması (n=62).	41

Tablo 4.16. Kontrole gelen hastalarda regresyon özellikleri, tümör boyutu ve süresinin kıyaslanması.....	42
Tablo 4.17. Kontrole gelen ve regresyon görülen/görülmeyen hastalarda fenotip ve güneş alışkanlıklarının karşılaştırılması.	44



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Sağ nazolabial alanda ortasında keratotik tıkaç izlenen kubbe şekilli krater benzeri nodül: A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro çekim.....	5
Şekil 2.2. Boyun bölgesinde ortasında keratotik tıkaç izlenen etrafı enflame görünümde düzgün sınırlı nodül: A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro çekim.	6
Şekil 2.3. Keratoakantomun histopatolojik görünümü: A) Hemotoksilen-eozin boyama ile ortasında keratin tıkaç izlenen krater benzeri düzgün sınırlı nodül (x4 büyütme); B) Aynı lezyonun yakınlaştırılmış görüntüsü (x10 büyütme).	9
Şekil 2.4. A) Fokal parakeratoz, karakteristik simetrik, krater biçimli ekzoendofitik mimari, santral keratotik tıkaç; B) Camsı görünüme sahip soluk hücreler.	9
Şekil 4.1. Keratoakantomların yerleşim bölgelerine göre dağılımı.....	29

ÖZET

KERATOAKANTOM TANILI HASTALARDA KLİNİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Keratoakantom (KA), genellikle ileri yaş gruplarındaki hastalarda ani ortaya çıkan, hızlı büyüme eğiliminde olan ve zaman içinde kendiliğinden iyileşebilen bir deri tümörüdür. Özellikle güneşe maruz kalan deri bölgelerinde sıkça görülen bu tümör, kubbe şeklinde bir yapıya sahiptir ve merkezinde keratotik tıkaç ile karakterize edilen krater benzeri bir görünüm sergiler. Keratoakantomun benign olup olmadığı tartışmalıdır. Skuamöz hücreli karsinomun (SHK) iyi differansiye bir alt tipi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı keratoakantom tanısı almış hastalarda demografik, klinik ve prognostik özelliklerin araştırılmasıdır.

Çalışmamızda; 2015-2023 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde klinik ve histopatolojik olarak KA tanısı almış, toplam 284 lezyonu olan 267 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar telefonla aranarak muayeneye çağrıldı, 62 hasta muayeneye gelmeyi kabul etti.

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması $65,4 \pm 13,5$ yıl, erkek/kadın oranı 1,4:1 olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı erkeklerde $66,6 \pm 13$, kadınlarda $63,5 \pm 13,9$ yıl, medyan tanı yaşı sırasıyla 69 ve 62 yıl olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$). Ortalama lezyon boyutu $9,2 \pm 5,2$ mm, en küçük lezyon 2 mm ve en büyük lezyon 40 mm olarak saptandı. Tümörün ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre ortalama $8,2 \pm 14,3$ ay, minimum 1 ay, maksimum 96 ay olarak bulundu. Lezyonların lokalizasyonları 158 (%55,6) baş-boyun bölgesi, 47 (%16,5) üst ekstremité, 35 (%12,3) gövde ve 41 (%14,4) alt ekstremité olarak saptandı. 96 (%33,8) lezyona tanısal biyopsi uygulanmış olup 78'i (%27,4) punch, 13'ü (%4,6) insizyonel ve 5'i (%1,8) shave biyopsiydi. 225 (%79,2) hastaya

total eksizyon uygulanmış olup histopatolojik incelemede 219 (%77,1) KA, 6 (%2,1) skar dokusu olarak raporlanmıştı. Total eksizyon uygulanan 1 (%0,004) hastada nüks görülmüştü. Eksizyon yapılmayan 6 (%2,1) hastaya kriyoterapi ve 1 (%0,4) hastaya elektrokoterizasyon uygulanmış, takiplerinde nüks izlenmemişti. 284 KA'nın 34'ü (%12) , muayeneye çağrılan 62 hastanın 11'inde (%17,7) regresyon mevcuttu. KA tanılı hastalarda eşlik eden lezyonlara bakıldığında muayeneye çağrılan ve gelmeyi kabul eden 62 hastanın 17 (%27,4)'sinde aktinik keratoz, 47 (%75,8) hastada seboreik keratoz, 56 (%90,3) hastada solar lentigo görüldü, 3 (%4,8) hastada displastik nevüs öyküsü mevcuttu. Bu hastaların fenotip ve güneş alışkanlıkları değerlendirildiğinde 52 (%83,8) hastanın fitzpatrick deri tipi 2 ve 3, 10'u (%16,2) ise deri tipi 4, 61 (%98,4) hastanın ten rengi açık ve orta, 1 (%1,6) hastanın koyu tenli olduğu saptandı. 27 (%43,5) hasta açık ve karma, 35 (%56,5) hasta ise kapalı mesleki ortamda çalışmaktaydı. 62 hastanın 24'ünde (38,7) 18 yaş öncesi, 42 (%67,7) hastada ise erişkin dönemde güneş yanığı öyküsü mevcuttu. Dermoskopik yaşlanma ölçeği skor ortalamaları $17,3 \pm 4,1$, en düşük skor 6, en yüksek skor ise 25'ti. 41 (%66,1) hastada ortalama $32,6 \pm 17,8$ paket/yıl sigara kullanımı öyküsü, 20 (%32,3) hastada lezyonun geliştiği bölgede travma öyküsü mevcuttu.

Çalışmamız sonucunda, KA'nın erkek hastalarda ve ileri yaşta, baş-boyun ve üst ekstremitelerde daha sık görülen, gelişiminde ultraviyole ışınların ve kümülatif güneş maruziyetinin rol oynadığı, güneş yanığı öyküsü, deri kanseri öyküsü, sigara kullanımı gibi risk faktörleri olan benign karakterde bir deri tümörü olduğu görülmüştür. Çalışmamız KA'nın demografik ve klinik özellikleri, risk faktörleri ve prognozu hakkında literatüre katkıda bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Keratoakantom, risk faktörleri, Skuamöz hücreli karsinom, deri kanserleri, prognoz

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CLINICAL AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH KERATOACANTHOMA

Keratoacanthoma (KA) is a skin tumor that typically occurs in the elderly, characterized by a sudden onset, rapid growth, and a tendency to spontaneously regress over time. This tumor, often observed in sun-exposed skin areas, manifests as a dome-shaped structure with a crater-like appearance at its center, characterized by a keratotic plug. The debate persists regarding whether KA is benign, and it is considered by some as a well-differentiated subtype of squamous cell carcinoma (SCC). The aim of this study is to investigate demographic, clinical, and prognostic characteristics in patients diagnosed with keratoacanthoma.

A total of 284 lesions from 267 patients diagnosed with KA clinically and histopathologically at Istanbul Medeniyet University Suleyman Yalcin City Hospital between 2015 and 2023 were retrospectively examined. Patients were contacted by phone and invited for examination; 62 patients agreed to participate.

The mean age of the included patients was 65.4 ± 13.5 years, with a male-to-female ratio of 1.4:1. The average age at diagnosis was 66.6 ± 13 for males and 63.5 ± 13.9 for females, with a statistically significant difference ($p=0.041$). The mean lesion size was 9.2 ± 5.2 mm, with a range of 2 mm to 40 mm. The time interval between tumor onset and diagnosis was found to be an average of 8.2 ± 14.3 months, ranging from 1 to 96 months. Lesion localization was 158 (55.6%) in the head-neck region, 47 (16.5%) in the upper extremity, 35 (12.3%) in the trunk, and 41 (14.4%) in the lower extremity. Partial biopsy was performed on 96 (33.8%) lesions, including 78 (27.4%) punch biopsies, 13 (4.6%) incisional biopsies, and 5 (1.8%) shave biopsies. Total excision was performed on 225

(79.2%) patients, with 219 (77.1%) confirmed as KA and 6 (2.1%) as scar tissue on histopathological examination. One (0.004%) patient with total excision experienced recurrence. Among the 6 (2.1%) patients without excision, cryotherapy was applied to 6 (2.1%) patients, and electrocautery was applied to 1 (0.4%) patient, with no recurrence observed during follow-up. Regression was observed in 34 (12%) of the 284 KAs and in 11 (17.7%) of the 62 patients who accepted examination.

Regarding accompanying lesions in KA-diagnosed patients who accepted examination, 17 (27.4%) had actinic keratosis, 47 (75.8%) had seborrheic keratosis, 56 (90.3%) had solar lentigo, and 3 (4.8%) had a history of dysplastic nevus. When evaluating the phenotype and sun habits of these patients, it was determined that 52 (83.8%) had Fitzpatrick skin types 2 and 3, 10 (16.2%) had skin type 4, 61 (98.4%) had light and medium skin color, and 1 (1.6%) had dark skin color. Of the patients, 27 (43.5%) worked in open and mixed occupational environments, while 35 (56.5%) worked in closed occupational environments. Among the 62 patients, 24 (38.7%) had a history of sunburn before the age of 18, and 42 (67.7%) had a history of sunburn in adulthood. Dermoscopic aging scale scores averaged 17.3 ± 4.1 , with a minimum score of 6 and a maximum score of 25. In 41 (66.1%) patients, the average smoking history was 32.6 ± 17.8 pack-years, and in 20 (32.3%) patients, there was a history of trauma in the region where the lesion developed.

In conclusion, our study revealed that KA is a benign skin tumor more frequently seen in elderly males, on the head-neck and upper extremities, with a development influenced by ultraviolet radiation and cumulative sun exposure. Risk factors such as a history of sunburn, skin cancer, and smoking were associated with KA. Our study contributes to the literature by providing insights into the demographic and clinical characteristics, risk factors, and prognosis of KA.

Keywords: Keratoacanthoma, risk factors, Squamous Cell Carcinoma, skin cancer, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratoakantom (KA), genellikle orta-ileri yaş hastaların güneş gören bölgelerinde ortaya çıkan, görece sık görülen bir deri tümörüdür. Etiyolojisinde kronik güneş maruziyeti başta olmak üzere, travma, iyonize radyasyon, immünsüpresyon gibi bir çok faktör suçlanmaktadır. Sporadik soliter KA insidansının yılda 100-150/100.000 sıklığında ve ortalama tanı yaşının 65-71 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Klinikte karakteristik olarak aniden beliren ve hızla büyüyen, ortasında keratin tıkaç bulunan krater biçimli bir tümör olarak ortaya çıkar ve spontan veya tanısal biyopsi sonrasında kendiliğinden gerileyebilir (regresyon).(1)

Keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışılmaktadır. Literatürde keratoakantomun SHK'ye dönüşebildiğini veya keratoakantom zemininde SHK gelişebildiğini gösteren birçok olgu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar, agresif seyir ve metastaz potansiyeli gösterebilmesi nedeniyle keratoakantomu, SHK'nin düşük dereceli bir alt tipi olarak kabul ederken; bazı araştırmacılar ise keratoakantomun foliküler epitel kaynaklı, benign seyirli bir deri tümörü olduğunu savunmaktadır.(2)

Bu çalışmada 2015-2023 yılları arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'ne başvuran, klinik ve histopatolojik olarak keratoakantom tanısı almış hastaların, demografik ve klinik özellikleri, hastalığa ait risk faktörleri, hastalığın tanı ve tedavisinde tercih edilen yöntemler, lezyonların seyri, regresyon ve nüks sıklıklarıyla birlikte kontrole çağırılan hastalarda ekstrinsik yaşlanma ve yeni ortaya çıkan melanom dışı deri kanserlerinin (MDDK) gelişim sıklığı değerlendirilmiştir. Bu bilgiler ışığında KA'nın regresyon özelliği gösterebilen benign bir deri tümörü olduğu ve SHK gibi malign davranış sergilemediği, SHK'dan farklı bir antite olduğunun ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KERATOAKANTOM

2.1.1. Giriş ve Tarihçe

Keratoakantom (KA), ilk olarak 1889 yılında Sir Jonathan Hutchinson tarafından tanımlanmış olan, hızlı büyüme ve spontan rezolüsyon özellikleri ile karakterize bir deri tümörüdür.(3) Ortasında keratin tıkaç içeren 1-2 cm çapında, kubbe şeklinde bir nodül olarak prezente olan bu tümör sıklıkla orta yaş ve üzeri, açık ten rengi olan erişkinlerde güneş maruziyeti olan ve kıl çıkışı görülen vücut bölgelerinde ortaya çıkar.(1, 4)

KA'nın benign veya malign olduğu konusunda ortak bir görüşe varılamamıştır. Bazı yazarlar KA'yı foliküler kökenli benign bir skuamöz proliferasyon olarak tanımlarken, bazı yazarlar skuamöz hücreli karsinomun (SHK) düşük dereceli bir klinik varyantı olarak görmektedir.(5, 6) Aynı zamanda KA'nın SHK'ye dönüşebileceğini gösteren yayınlar da mevcut olup bu tümörlerin farklı antitelere ziyade tek bir hastalığın devamı olabileceği düşünülmektedir.(5, 7)

2.1.2. Epidemiyoloji

Keratoakantom (KA), her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 50-69 yaş arasında görülür.(1, 4) Nadiren 20 yaş altında da görülebilir.(8) Sporadik, soliter KA insidansı 150/100.000 olup erkeklerde kadınlara göre daha sıktır.(9) Bazı çalışmalarda KA'nın yaz aylarında kış aylarına göre daha sık tanı aldığı ve mevsimsel olabileceği belirtilmiş olmasına rağmen bu görüş kanıtlanamamıştır.(10)

2.1.3. Patogenez

Keratoakantomun foliküler infundibulumdan köken aldığı kabul edilmektedir.(4) Bu durum KA'nın foliküler SHK'nin benign karşılığı olabileceğini düşündürmektedir.(11) Karakteristik olarak proliferatif evre, maturasyon evresi ve regresyon fazı olmak üzere trifazik bir seyir gösteren KA'nın, kıl folikülünün yaşam döngüsünü taklit ettiğini savunan görüşler mevcuttur.(12, 13)

Epidermal hücre proliferasyonu, hücre adezyonu ve hücre sağ kalımında rol oynayan genler ve proteinlerin ekspresyonlarında meydana gelen değişikliklerin lezyonun gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmekte, regresyon ise apoptozu tetikleyen faktörlerin upregülasyonu, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıt ve kıl folikülünün klasik yaşam döngüsü gibi faktörlerle açıklanmaktadır.(14) KA yaşam döngüsünde rol oynadığı düşünülen molekül ve hücre yolları Tablo 2.1'de özetlenmiştir.(15-18)

Tablo 2.1. Keratoakantom patogeneziyle ilişkili molekül ve hücre yolları.(15-18)

B-raf	B-raf inhibitörleri ile melanom tedavisi sırasında KA insidansının arttığı görülmüştür.
H-ras	KA'da SHK'ya göre daha sık H-ras mutasyonu izlenmektedir. Proliferasyon fazından regresyon fazına geçişte rol oynayabileceği bulunmuştur.
Wnt	Proliferatif fazda aktive, regresyon fazında inaktif olur. Retinoidler wnt yolağını inhibe ettiğinden KA tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
Hedgehog yolağı	Bazal hücreli karsinom tedavisinde kullanılan bir hedgehog yolak inhibitörü olan vismodegib kullanımı sırasında KA insidansının arttığı izlenmiştir.
p27	Regresyon fazı sırasında prezente olan bir siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür.
KA: Keratoakantom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom.	

2.1.4. Risk faktörleri

Keratoakantom gelişiminde rol oynayan UV ışınları, travma, çeşitli kimyasallar gibi pek çok faktör mevcuttur.(1) Bu faktörler Tablo 2.2'de özetlenmiştir.(9, 19-29)

Tablo 2.2. Keratoakantom gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.(9, 19-29)

Risk faktörü	Açıklama
Deri rengi	Açık tenli insanlarda (Fitzpatrick tip 1-2-3) görülme sıklığı koyu tenlilere göre artmıştır. Koyu tenlilerde oldukça nadirdir.
Ultraviyole ışınlar	KA'nın daha çok güneşe maruz kalan vücut alanlarında ve açık tenli insanlarda ortaya çıkması ultraviyole ışınların patogeneizde rolü olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda fototerapi alan hastalarda KA görülme sıklığı artmıştır.
Travma ve yabancı cisim	Cerrahi, kriyoterapi, lazerler, dermabrazyon, derin kimyasal soyma uygulamaları ve çeşitli mekanik travmalara sekonder gelişen KA'lar görülebilmektedir. Tatuaj ve dolgu işlemleri sonrası bildirilen KA olguları mevcuttur.
İmmünsüpresyon	Azatiyopürin ve siklofosamid gibi immünsüpresif ilaçlar, uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı, anti-tümör nekroz faktör alfa gibi biyolojik ilaçlar, kalıtsal ve edinsel immünyetmezlikler (lösemi, organ transplantasyonları) KA gelişimi açısından önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.
İyonize radyasyon	X-ray radyasyonu en sık olmak üzere, görüntüleme yöntemleri ve radyoterapi gibi nedenlerle iyonize radyasyona maruz kalan hastalarda KA sıklığı artmıştır.
Genetik faktörler	Muir-Torre Sendromu, Kseroderma Pigmentozum, Ferguson-Smith hastalığı gibi bazı genetik sendromlar multipl KA ile ilişkilidir.
İlaçlar	BRAF inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib vb.) ve bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib'in kutanöz advers etkileri arasında KA gelişimi bildirilmiştir.
Kimyasallar	Katran, zift, poliaromatik hidrokarbonlar, sigara içiciliğinin KA riskini artırdığı izlenmiştir.
HPV enfeksiyonu	HPV ile KA gelişimi arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamış olsa da yapılan çalışmalarda bazı lezyonlarda alfa, beta ve gamma HPV subtipleri tespit edilmiştir.
KA: Keratoakantom, HPV: Human papilloma virus.	

2.1.5. Klinik özellikler

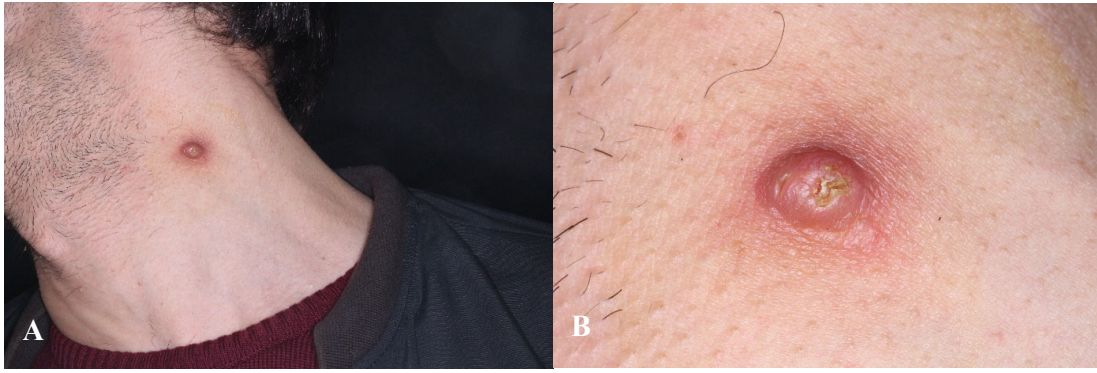
Keratoakantomlar, soliter KA ve varyantları ile multipl KA görülen sendromlar olarak ikiye ayrılabilir.(4) Soliter KA'lar sıklıkla baş-boyun, kollar ve el sırtı gibi vücudun güneş gören bölgelerinde ortaya çıkar. Lezyon çevresinde güneş hasarı bulguları sıklıkla görülmektedir. En sık 1-2 cm çapında, soliter kubbe şeklinde, ortasında keratin tıkaç izlenen papülonodüler bir tümör olarak prezente olur (Şekil 2.1 ve 2.2). Lezyonun görüntüsü gelişim aşamasına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Proliferasyon, maturasyon ve regresyon olmak üzere trifazik bir klinik seyir gösteren soliter KA'lar, yaklaşık 6-8 haftalık hızlı bir büyüme sonrası maturasyon fazı olarak bilinen stabil faza geçiş yaparlar. Eğer lezyon 2 cm'in üzerinde bir boyuta çıkarsa "Dev Keratoakantom" olarak adlandırılır. Maturasyon fazı haftalar-aylar sürebilir. Regresyon fazına geçen lezyonlar sıklıkla 4-6 hafta içerisinde involüsyona uğrayarak atrofik-hipopigmente bir skar ile iyileşir. Tanısal biyopsi işlemi sonrasında regresyonun tetiklenebileceği bildirilmiştir. Klasik trifazik seyir ortalama 6-9 ay sürmekte olup, KA uzun yıllar maturasyon fazında kalabilir.(1, 14).



Şekil 2.1. Sağ nazolabial alanda ortasında keratotik tıkaç izlenen kubbe şekilli krater benzeri nodül: A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro çekim.

Soliter KA'nın majör klinik varyantları dev KA, mukozal KA, subungal KA ve keratoakantoma sentrifugum marginatumdur. Kadınlarda görülen vulvar KA ve sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen nevüs sebaceus zemininde gelişen KA daha nadir görülen varyantlardır. Keratoakantom varyantları Tablo 2.3'te özetlenmiştir.(31-37)



Şekil 2.2. Boyunda ortasında keratotik tıkaç izlenen etrafı enflame görünümde düzgün sınırlı nodül: A) Lezyonun uzaktan görünümü; B) Makro çekim.

Tablo 2.3. Keratoakantom varyantları ve klinik özellikleri.(31-37)

Soliter KA Varyantı	Klinik Özellikler
Dev KA	Boyutları 2 cm’i geçen KA’lar dev KA olarak isimlendirilir. Sıklıkla göz kapağı ve burun yerleşimli olan bu lezyonlar yerleştikleri bölgede doku destrüksiyonuna neden olabilirler.
Mukozal KA	Nadir görülen bir varyant olup, sıklıkla oral, genital mukoza ve konjonktiva yerleşimlidir.Mukozal KA’larda spontan regresyon beklenmemektedir.
Subungal KA	Genellikle 1-3. el parmaklarının tırnak yatağında ağırlı lezyon olarak ortaya çıkarlar. Direkt grafide yerleşim bölgesindeki distal falanksta erozyon görülebilir. Spontan regresyon nadirdir.
Keratoakantoma sentrifugum marginatum	Dev KA’nın horizontal büyüme gösteren nadir görülen bir varyantı olup, 30 cm gibi dev boyutlara ulaşabilmektedir. Karakteristik özelliği, lezyon periferde büyümeye devam ederken santralda atrofik skar bırakarak involüsyona uğramasıdır. En sık yüz, gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Spontan regresyon beklenmemektedir.
Vulvar KA	Kadınlarda görülen nadir bir varyanttır. Vulvar SHK ile ayırıcı tanısı önem arz eder.
Nevüs sebaceus zemininde gelişen KA	Çocuk ve genç erişkinlerde görülebilen, nevüs sebaceus zemininde gelişen varyanttır. Biyopsi sonrası spontan regresyon bildirilmiştir.
KA: Keratoakantom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom.	

Çok sayıda KA ile seyreden klasik sendromlar Grzybowski'nin jeneralize erüptif keratoakantomları, Ferguson-Smith hastalığı ve Witten ve Zak'ın ailesel KA'sıdır. Çoklu KA'lar ile ilişkili hastalıklar Tablo 2.4'te özetlenmiştir.(39)

Grzybowski'nin jeneralize erüptif keratoakantomları (GEKA), genellikle 5-7. dekatta, yüz, gövde, ekstremit ve mukozalarda bir anda ortaya çıkan sayıları yüzlerce olabilen jeneralize ortası keratotik 1-5 mm çapında, kaşıntılı, kubbe şeklinde papüllerle karakterize sporadik bir hastalıktır.(30) Ferguson-Smith hastalığı, transforme edici büyüme faktörü beta reseptör 1 mutasyonuna bağlı görülen otozomal dominant bir hastalıktır. 1-7. dekatta ortaya çıkabilen, yavaş büyüyen ve spontan regrese olan 1 cm ve üzeri ortasında keratotik tıkaçlar izlenen asemptomatik papül ve nodüllerle karakterizedir. Genellikle yüz ve ekstremiteleri tutar ve skar bırakarak geriler, mukozal tutulum nadirdir.(23)

Witten ve Zak'ın ailesel keratoakantoması ise yukarıda bahsedilen iki çoklu KA ilişkili hastalığın kesişimi gibi görünen, iyi tanımlanmamış bir otozomal dominant varyanttır. Bu varyantta hem milimetrik küçük kaşıntılı olabilen papüller hem de 1 cm üzeri daha büyük krater biçimli nodüler lezyonlar izlenmekte, spontan rezolüsyon görülebilmektedir.(38)

Tablo 2.4. Çoklu keratoakantomların sınıflandırılması.(39)

Grzybowski'nin jeneralize erüptif keratoakantomları
Ferguson-Smith hastalığı
Witten ve Zak'ın ailesel keratoakantoması
Erüptif keratoakantom
Multipl keratoakantoma sentrifugum marginatum
İlaçlar (sorafenib), travma (lazer, kimyasal soyma vb.), kimyasal maddeler (katran)
Muir-Torre sendromu ilişkili
Kseroderma pigmentozum ilişkili
Jadassohn'un nevüs sebaceus ile ilişkili
Prurigo nodularis ilişkili
Hipertrofik liken planus ilişkili
Organ transplantasyonları ve çoklu kemoterapiler – immünsüpresyon ilişkili
Sınıflandırılmamış

2.1.6. Tanı

Keratoakantomların, hem klinik görünüm hem de trifazik seyri nedeniyle tanınması kolay olsa da tanının netleşebilmesi için regresyon fazının tamamlanması gerekmektedir. Bazı lezyonların yıllar boyunca maturasyon fazında kalabildiği düşünüldüğünde, SHK'den kesin olarak ayırt edebilmek için histopatolojik incelemeye başvurmak anlam kazanır.(2) Ancak biyopsi öncesi anamnez, deri muayenesi ve dermoskopik inceleme KA ile SHK'nın ayırıcı tanısı için bazı ipuçları verebilir. Lezyonun ortaya çıktıktan sonra hızlıca büyüyerek haftalar içinde 1-2 cm boyuta ulaşması, klasik krater benzeri ve kubbe şeklinde görünümü, güneş maruziyeti olan deride ortaya çıkması, öncesinde travma, immünsüpresyon, ilaç kullanımı gibi öykünün olması KA tanısına yaklaştırmaktadır.(1)

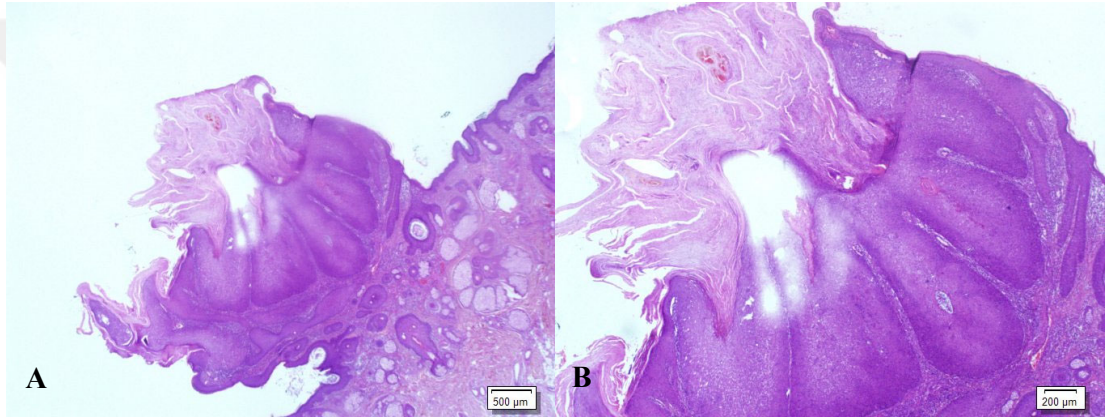
KA'nın dermoskopik incelemesinde sık görülen bulgular keratin incileri ve santral keratin kütlesi, atipik damarlar, beyaz yapısız alanlar ve beyaz çizgiler, koloret, ülserasyon, hemoraji, skuam-krut olarak özetlenebilir. Ancak bu bulgular SHK'dan kesin olarak ayırt ettiremez.(40) Tanının kesinleştirilmesi için bir sonraki aşama histopatolojik incelemedir.

Histopatolojik incelemede doğru tanı konulabilmesi için en önemli basamak uygun biyopsi tekniğidir. KA şüphesi olan bir lezyondan biyopsi alırken lezyonun ortasını, kenarlarını, sağlam deri sınırını ve yağ dokuyu da içerecek şekilde uygun boyut ve derinlikte örnek alınmalıdır. Bu nedenle en uygun biyopsi tekniği belirtilen şekilde alınan "pasta dilimi şeklinde" insizyonel biyopsi veya lezyonunun tamamının çıkarıldığı eksizyonel biyopsidir.

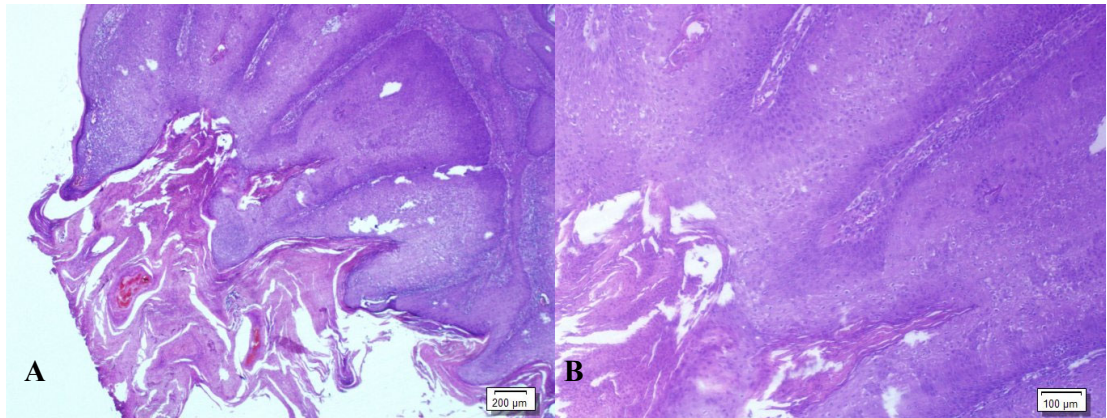
Küçük boyutlu KA'larda subkutan yağ dokusunu içerecek şekilde alınan derin shave biyopsilerin de (soserizasyon) tanı amaçlı kullanılabileceği bildirilmiş olmasına rağmen yetersiz biyopsi materyali ihtimali nedeniyle sık uygulanan bir teknik değildir. Dev KA'lar ve keratoakantoma sentrifugum marginatum'da fusiform insizyonel biyopsi önerilmektedir.(3)

Soliter KA'lar lezyonun gelişim evresine göre farklı histopatolojik özellikler göstermektedir. KA'nın histopatolojik evreleri erken/proliferatif evre, tam gelişim evresi, regresyon evresi ve regrese evre olarak dörde ayrılabilir.(41) Erken evrede epidermis ve infundibuler yapıların keratin dolu invajinasyonları karakteristiktir. Aynı zamanda keratohyalin granüllerin belirgin olduğu lamine keratinizasyon paterni izlenir. Erken KA'nın tabanında camsı bir görünüme sahip, soluk pembe keratinize hücreler görülür ve lezyon çevre stromadan belirgin olmayan bir demarkasyon hattıyla ayrılır.

Tam gelişim evresinin histopatolojik tanısında ise iyi tanımlanmış 4 kriter bulunmaktadır. Bu kriterler karakteristik simetrik, krater biçimli, ekzoendofitik mimari; istmik diferansiyasyonun üzerinde yer alan santral büyük keratotik boynuz ve devamlı dilate multiloküler ve multilobüler infundibuler yapılar; normal yapıda epidermisin çevrelediği sarkmış epitelyal dudaklar; istmik diferansiyasyon gösteren neoplastik lobüller (kompakt keratinizasyon gösteren camsı bir görünüme sahip büyük soluk pembe hücre proliferasyonları) olarak özetlenebilir. İnce keratohyalin ganülleri ve fokal parakeratoz da eşlik edebilir (Şekil 2.3 ve 2.4).(42)



Şekil 2.3. Keratoakantomun histopatolojik görünümü: A) Hemotoksilen-eozin boyama ile ortasında keratin tıkaç izlenen krater benzeri düzgün sınırlı nodül (x4 büyütme); B) Aynı lezyonun yakınlaştırılmış görüntüsü (x10 büyütme).



Şekil 2.4. A) Fokal parakeratoz, karakteristik simetrik, krater biçimli ekzoendofitik mimari, santral keratotik tıkaç; B) Camsı görünüme sahip soluk hücreler.

Tablo 2.5. Keratoakantomun ayırıcı tanısı.(1, 43)

SHK komponenti içeren krater biçimli lezyonlar	KA-benzeri SHK
	Malign transformasyon gösteren KA
	İnfundibuler SHK
	Krater biçimli SHK
	Krater biçimli Bowen hastalığı
	Verrükoz karsinom
	Onikolemmal karsinom
Diğer deri tümörleri	Ekzofitik pilomatrikoma
	Kutanöz metastaz
	Amelanotik melanom
	Primer kutanöz CD30 + anaplastik büyük hücreli lenfoma
	Nodüler bazal hücreli karsinom
	Nodüler Kaposi sarkomu
Enfeksiyöz hastalıklar	Kriptokokkoz
	Kromoblastomikoz
	Sporotrikoz
	Blastomikoz
	Tüberküloz verrükoza kutis
	Dev molluskum kontagiyozum
Enflamatuvar hastalıklar	Prurigo nodularis
	Hipertrofik diskoid lupus eritematozus
	Hipertrofik liken planus
	Halojenoderma
KA: Keratoakantom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom.	

Regresyon evresinde tipik krater biçimli mimarinin korunmasına karşın daha yüzeysel bir yapı görülür. Bu evrede camsı görünümde soluk pembe keratinize hücrelerin kaybıyla birlikte dermal papillada fibrozis ve mikst hücre infiltrasyonu izlenir. Tamamiyle regrese olmuş bir KA'nın histopatolojisinde ise epidermis düzleşmiş, retelerin kaybı ile atrofik bir görünümdeydir. Kenarları hafif yükselmiş veya sarkmış deprese bir epidermal lezyon olarak prezente olur.(6, 42)

Ayrıcı tanıda başta SHK olmak üzere nodüler ve krater biçimli deri tümörleri, bazı enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklar yer alır. Ayrıcı tanıları Tablo 2.5'te özetlenmiştir.(1, 43)

2.1.7. Tedavi

Klinik olarak keratoakantom tanısı konulan bir hastada tedavi yaklaşımı önem arz eder. Çok sayıda tedavi yöntemi mevcut olsa da, tedavi seçiminde mutlaka göz önünde bulundurulması gereken konular vardır. Bunlardan en önemlisi, bu lezyonların skuamöz hücreli karsinomdan ayrımının yapılabilmesi için histopatolojik incelemeye gereksinim olmasıdır. Ayrıca KA'nın hızlı büyüme gösterebilen bir lezyon olduğu unutulmamalı, spontan rezolüsyonu bekleme kararı verilirken involüsyona dair klinik bulgular aranmalıdır. Özellikle baş-boyun bölgesi gibi cerrahi tedaviye sekonder gelişen skar dokusunun kötü kozmetik sonuçlar doğurabileceği anatomik lokalizasyonlarda hızlı karar vermek, daha küçük bir skar dokusu ve hasta için daha iyi kozmetik sonuç sağlayacaktır. Bu nedenle yalnızca tedaviyi reddeden hastalarda yakın takip önerilmektedir.(3)

Soliter KA tedavisinde ilk seçenek konvansiyonel cerrahi eksizyondur. Normal deriyi ve subkutan yağ dokusunu da içerecek şekilde lezyonun tamamı dar marjın ile fusiform olarak eksize edilir. Bazı kaynaklarda SHK'dan ayrım güçlüğü nedeniyle en az 4-5 mm marjın ile eksizyon önerilmektedir.(1) Mohs cerrahisi de uygulanabilmekte olup, pahalı, zor ve konvansiyonel cerrahi eksizyona göre zaman alan bir teknik olması nedeniyle yalnızca doku koruyucu cerrahi uygulanması planlanan hastalarda anlamlıdır. Rekürrens oranları konvansiyonel cerrahi ile aynı kabul edilir (<%1).(44) Periorbital, perioral, burun ve kulak gibi anatomik bölgelerde, aynı zamanda dev KA'larda mohs cerrahisi tercih edilebilir.(45)

Alternatif tedaviler arasında elektrosikasyon ve küretaj, intralezyonel farmakolojik tedavi, topikal ajanlar ve iyonize radyasyon yer alır. Bu tedavi yöntemlerinin en önemli dezavantajı tanının histopatolojik olarak doğrulanmasının mümkün olmamasıdır.(14)

Elektrosikasyon ve küretaj, cerrahi eksizyondan sonra en sık tercih edilen alternatif tedavidir. Lezyon shave biyopsi olarak alındıktan sonra alınan bölgeye elektrosikasyon uygulanarak çevre dokuda harabiyet yaratılır. Hızlı bir yöntem olması, shave ile alınan dokunun histopatolojik incelemesinin yapılabilmesi gibi nedenlerle tercih nedenidir.

Rekürrens oranları % 4-8 arasında değişmektedir. İşlem sonrası sıklıkla hipopigmente bir skar dokusu meydana gelir, hasta kozmetik sonuçlar açısından bilgilendirilmelidir.(14, 46)

İntralezyonel farmakolojik terapi için sıklıkla tercih edilen ajanlar metotreksat ve 5-florourasildir. Bleomisin ve interferon alfa-2a ve alfa-2b'de alternatif seçeneklerdir. İntralezyonel metotreksat tedavisinde 12.5 veya 25 mg/mL konsantrasyonda ilacın 1 mL'si 2-3 haftada bir olmak üzere 1 ila 4 seans uygulanır. Ortalama 2 seans rezolüsyon için yeterlidir. Bu prosedür büyük lezyonlarda cerrahi öncesi lezyonun küçültülmesi amacıyla da uygulanmakta olup lezyon boyutunda %50-80 oranında küçülme sağlayabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tedavinin başarı oranı %88 olarak gösterilmiştir.(47-49) İntralezyonel 5-florourasil tedavisi 50 mg/mL konsantrasyonda haftada bir olmak üzere 3 ila 8 seans uygulanır. Ortalama seans dozu 40-75 mg arasında değişmekte olup tedavi başarı oranı %98 olarak belirtilmiştir.(50, 51)

İntralezyonel farmakolojik terapiler genellikle lezyonun merkezine ve çevresine tüm yönlerde olacak şekilde 5 enjeksiyon noktasına uygulanır. Enjeksiyon sırasında meydana gelen ağrıyı azaltmak için öncesinde lokal anestezi tercih edilebilir. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon alanında ağrı, eritem, ödem, nekroz, ülserasyon ve kurutlanmadır. İlaçların sistemik Emilimi mümkün olup pansitopeni gibi sistemik yan etkiler de görülebilmektedir.(51)

İyonize radyasyon tedavisi cerrahi tedavinin mümkün olmadığı yaşlı hastalarda tercih edilir. Radyasyonun uzun dönem yan etkileri nedeniyle nadir uygulanan bir yöntemdir. Agresif seyirli ve diğer tedavilere yanıtız lezyonlarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.(52, 53)

KA tedavisinde en sık kullanılan topikal ajanlar 5-florourasil ve imiquimoddur. %5 topikal 5-florourasil 8 hafta boyunca her gün uygulanır. 3 hafta içinde yanıt alınamayan lezyonlarda SHK'dan şüphelenilmeli ve histopatolojik inceleme yapılmalıdır.(54) İmiquimod %5 krem lezyon üzerine haftada 3 ila 4 gün uygulanır. 4-6 haftada tedavi yanıtı ve 9-11 hafta içinde rezolüsyon raporlanmıştır.(55) Topikal tedaviler sırasında şiddetli lokal enflamasyon en sık görülen yan etkidir.

Soliter KA tedavisinde yeterli veri olmayan ancak efektif olduğu gösterilen diğer tedaviler kriyoterapi, destrüktif lazerler ve fotodinamik terapi.(1, 56) Kriyoterapi ve lazer tedavileri sonrası oluşan travmaya sekonder gelişen KA vakaları da bildirilmiştir.(19, 21)

Tedaviyi kabul etmeyen hastalarda spontan rezolüsyon açısından takip gerekir. Hasta mevcut tedavi modaliteleri ve lezyonun doğal seyri, SHK riski hakkında tam olarak

bilgilendirilmelidir. Takip sırasında lezyon fotoğraflanarak seyri dökümente edilmeli ve involüsyon bulguları aranmalıdır. Ortalama rezolüsyon süresi 12-64 hafta olup tam rezolüsyonun yıllar sürebileceği ve involüsyon sonrasında lezyon bölgesinde atrofik skar kalabileceği unutulmamalıdır.(57)

Çok sayıda KA ve keratoakantoma centrifugum marginatum gibi çok büyük lezyonların tedavisinde sistemik tedaviler endikedir. Sistemik retinoidler, metotreksat, siklofosfamid ve intravenöz florourasil kullanılabilecek sistemik tedavi modaliteleridir.(1, 14) Sistemik retinoidler tedavi başarısı, kullanım kolaylığı ve yan etki profili nedeniyle en sık tercih edilen seçenektir. Asitretin 25-60 mg/gün ve izotretinoin 20 mg/gün - 1.5 mg/kg/gün dozunda birkaç ay süresince kullanılır. Rekürrensleri engellemek amacıyla idame tedavi gerekebilmekte olup tedavi sonlandırıldıktan sonra hastaların remisyonda olduğu görülmüştür. Hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.(58, 59)

Soliter KA tanılı hastalarda rutin takip için standardize edilmiş bir süre yoktur. Tedaviden sonraki 6. ayda lezyonun çıkarıldığı bölge kontrol edilir ve rutin tüm vücut deri muayenesi yapılır. Sonrasında yıllık takip önerilir. Agresif seyreden ve büyük lezyonlarda daha erken ve sık takip önerilmektedir.(1, 57)

2.1.8. Prognoz

Soliter KA, spontan rezolüsyon gösterebilen, shave eksizyon ve elektrodisekasyon yapıldığında bile rekürrens oranı oldukça düşük olan, metastaz potansiyelinin çok düşük olduğu kabul edilen bir deri tümörüdür. Literatürde KA'ya bağlı ölüm bildirilmemiştir.(1) Metastatik KA bildirilmiş olsa da bu olgularda tanı tartışmalı olup lezyonların asıl tanısının SHK olabileceği düşünülmektedir.(12)

2.2. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

2.2.1. Tanım

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK) sıklıkla açık tenli insanlarda güneş hasarlı deride ortaya çıkan ve epidermal keratinositlerden köken alan malign bir deri tümörüdür. İkinci en sık kutanöz malign tümördür. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülür. Tüm malign deri tümörlerinin %20'sini oluşturmakta olup insidansı giderek artmaktadır. Dünya

nüfusunun yaşlanması, artmış güneş maruziyeti, solaryum kullanımı ve deri kanseri farkındalığındaki yükselmenin bu insidans artışında rol oynadığı düşünülmektedir.(60)

İnsidansı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, İngilterede her yıl 100.000 kişide 77 erkek ve 34 kadın, Avustralyada her yıl 100.000 kişide 341 erkek ve 209 kadın, Amerika Birleşik Devletlerinde ise her yıl 100.000 kişide 497 erkek ve 296 kadın olarak raporlanmıştır. 45 yaşın altında SHK nadir görülmekle birlikte, 75 yaşın üzerinde bu gruba kıyasla 50-300 kat risk artışı bulunmaktadır. Mortalite oranı yaklaşık 2/100.000'dir.(61)

2.2.2. Klinik özellikler ve histopatoloji

Kutanöz SHK, sıklıkla güneş maruziyeti olan deride görülse de, tırnak ve mukozalar dahil herhangi bir kutanöz yüzeyde ortaya çıkabilir. Sıklıkla kronik güneş hasarı ve aktinik keratoz zemininde, baş-boyun (kulaklar, dudak, orta yüz) ve el sırtında ,papül, plak, nodül formlarında izlenir. Düzgün yüzeyli, ülser veya hiperkeratotik karakterde olabilir. Güneş görmeyen deride ortaya çıkan SHK'lar daha çok siyahi insanlarda, alt ekstremiteler ve anogenitalde, kronik enflamasyon veya yara dokusunun olduğu bölgelerde gelişir.(60) Genital SHK ve periungal SHK'lar yüksek riskli HPV infeksiyonlarıyla ilişkilidir.(62) Anogenital bölge, dudak gibi mukokutanöz alanlar ve kulak çevresinde gelişen SHK'lar daha agresif seyirli olup metastaz riskleri %10-30 arasında değişmektedir.(63)

İn situ SHK, diğer adıyla Bowen hastalığı, baş-boyun ve ekstremitelerde iyi sınırlı, eritemli, skuamlı asemptomatik yama-plak lezyon olarak prezente olur. Pigmente veya deri renginde olabilen bu lezyonlar yavaş bir büyüme seyri gösterirler. Penis lokalizasyonunda olursa Queyrat eritroplazisi adını alır ve diğer yüzeylerden farklı olarak daha koyu kırmızı, ağrı-kaşıntı ve kanamalı bir lezyon olarak görülebilir. Vulvovajinal bölgede ise genellikle koyu renkli bir plak şeklindedir. Bowen hastalığı zemininde gelişen SHK, aktinik keratoz zemininde gelişen SHK'ya göre daha agresif seyreder. Ayırıcı tanısında kronik dermatitler, psöriyazis, seboreik keratoz yer alır.(64)

İnvaziv SHK, ortalama 0.5-1 cm çapında asemptomatik hiperkeratotik papülonodüler lezyon olarak ortaya çıkar. Lezyonun klinik özellikleri SHK'nın diferansiyasyon derecesi ile doğrudan ilişkili olup, kötü diferansiye lezyonlar piyojenik granülom benzeri parlak kırmızı renkte, skuam veya hiperkeratozun izlenmediği kanamalı, ülser olabilen granümatöz papül ve nodüller şeklinde prezente olmaktadır. Lezyonlar sıklıkla asemptomatik olmasına

karşın perinöral invazyon varlığında hasta hissizlik, karıncalanma, ağrı ve yanma gibi lokal nörolojik semptomlar tarif edebilir.(65)

Verrüköz karsinom, iyi sınırlı, ekzofitik, büyük verrüleri andıran bir invaziv SHK alt tipidir. Oral mukozada görülen formu oral florid papillomatoz, plantar bölgede epitelyoma kunikulatum, anogenital bölgede ise Buschke-Löwenstein tümörü olarak isimlendirilir. Nadir görülmekle birlikte prognozu kötü diferansiye SHK'lardan daha iyidir.(66)

Marjolin ülseri, kronik yara ve skar zemininde gelişen, genellikle iyileşmeyen bir ülser olarak prezente olan invaziv SHK formudur. Ortalama 30 yıl içinde ortaya çıkar ve oldukça agresif seyirlidir. Lokal rekürrens ve metastaz oranları %20-30 olarak raporlanmıştır.(67)

Ayrıcı tanıda aktinik keratoz, bowenoid papüloz gibi premalign lezyonlar amelanotik melanom, bazal hücreli karsinom, merkel hücreli karsinom, atipik fibroksantom gibi malign deri tümörleri, keratoakantom ve irrite seboreik keratoz gibi benign deri tümörleri yer alır.(65)

Kutanöz SHK düşünülen hastalarda mutlaka histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Optimal biyopsi örneği uygun boyut ve subkutan yağ dokuyu kapsayan derinlikte, normal deri sınırını da içerecek şekilde alınan insizyonel biyopsidir. Grade ve histopatolojik alt tip belirlenmesi, tümörün çapı ve derinliği, dermal invazyon seviyesi, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı prognoz açısından önem arz eder.(68)

Tümör grade belirlenmesinde diferansiyasyon derecesine göre Broders klasifikasyonu kullanılır. Grade 1 tümörler %25'in altında non-diferansiye hücre içeren, yani iyi diferansiye tümörlerdir. Grade 2 %25-50 arası non-diferansiye hücre içeren, orta diferansiye tümörlerdir. Grade 3 %50-75 arası non-diferansiye hücre içeren tümörler olup kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar. Grade 4 ise %75 ve üzeri non-diferansiye hücre içermekte olup undiferansiye olarak sınıflandırılır. Diferansiyasyon azaldıkça prognoz kötüleşir.(68)

Klasik SHK, dermis yerleşimli, yüksek mitotik aktivite gösteren pleomorfik nükleuslu atipik skuamöz hücreler ve keratin incileriyle karakterizedir. Ülserasyon, mikst hücre infiltrasyonu eşlik edebilir. Histopatolojik SHK alt tipleri Tablo 2.6'da özetlenmiştir. Bunlardan dezmoplastik, akantolitik, adenoskuamöz ve karsinosarkomatöz (metaplastik) alt tipleri agresif seyirlidir.(41, 68, 69)

Tablo 2.6. Kutanöz SHK histopatolojik alt tipleri.(41, 68, 69)

Klasik SHK
Dezmoplastik SHK
İğsi Hücreli SHK
Akantolitik SHK
Adenoskuamöz SHK
Karsinosarkomatöz (metaplastik) SHK
Verrüköz SHK
İnfundibuler SHK
SHK: Skuamöz hücreli karsinom.

2.2.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Kutanöz SHK etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. En sık görülen genetik mutasyonlar p53, CDKN2A, RAS ve NOTCH1 olup en sık çevresel faktörler ise UVB ön planda olmak üzere ultraviyole radyasyon, sigara ve tütün ürünleri, arsenik, yüksek riskli HPV enfeksiyonları, kronik enflamasyon ve kronik immünsüpresyondur (organ transplantasyonları, HIV (insan immünyetmezlik virüsü) enfeksiyonu, uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı, kronik lenfositik lösemi ve diğer lenfoproliferatif maligniteler gibi).(60)

Ayrıca kseroderma pigmentozum, epidermolizis bülloza, epidermodisplazi verrüsiformis ve albinizm gibi genetik sendromlarda kutanöz SHK gelişme riski artmıştır. Erkek cinsiyet, aile öyküsü, iyonize radyasyon, bazı ilaçlar (vorikonazol, braf inhibitörleri, fotosensitizan ilaçlar, azathiopürin) diğer risk faktörleridir.(60)

2.2.4. Prognoz ve tedavi

Kutanöz SHK tanısı alan bir hastada bir sonraki adım risk sınıflaması ve prognozun belirlenmesidir. Lezyonlar düşük riskli, yüksek riskli veya çok yüksek riskli olarak sınıflanır. Risk sınıflaması lokal rekürrens, metastaz ve mortalite oranlarını öngörmek, uygun tedavi yöntemlerinin seçimi açısından önem arz eder. Uygun tedavi yöntemi seçilirken tümörün tamamen çıkarılması, rekürrens ve metastazın önlenmesi, kabul edilebilir kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi amaçlanır.

Düşük riskli SHK'lar, 2 cm'den küçük, iyi sınırlı, gövde ve ekstremitelere lokalize (el ve ayak, pretibial bölge, tırnak ünitesi ve ayak bileği hariç) primer tümörlerdir. Histopatolojik incelemede grade 1 veya 2 (iyi – orta diferansiye), tümör kalınlığı 6 mm ve daha ince olmalı, subkutan doku ve perinöral, lenfovasküler invazyon olmamalıdır.(70) Soliter düşük riskli SHK'larda konvansiyonel cerrahi eksizyon (4-6 mm cerrahi sınır ile) ve Mohs cerrahisi ilk seçenek tedavidir. Çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda alternatif olarak elektodesikasyon ve küretaj, kriyoterapi, fotodinamik tedavi, radyoterapi, topikal 5-florourasil kullanılabilir.(65)

Yüksek riskli SHK'lar, 2-4 cm çapında gövde ve ekstremiteler yerleşimli veya herhangi bir boyutta baş, boyun, el ve ayaklar, pretibial ve anogenital yerleşimli primer tümörlerdir. Rekürren SHK'ların hepsi, histopatolojik olarak akantolitik, adenoskuamöz ve metaplastik (karsinosarkomatöz) tipler, perinöral invazyon görülen tümörler yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

Çok yüksek riskli SHK'lar ise 4 cm'den büyük, histopatolojik incelemede grade 3 ve 4 (kötü – undiferansiye), 6mm'den daha fazla tümör kalınlığı, subkutan dokuyu aşan invazyon varlığı, dezmoplastik alt tip, lenfovasküler invazyon ve dermisin derininde uzanan bir sinire perinöral invazyon varlığı görülen tümörlerdir. Lokal rekürrens riski, düşük riskli lezyonlara göre yüksek riskli SHK'larda 2 kat, çok yüksek riskli SHK'larda 13 kat artmıştır.(70, 71) Rekürrens ve metastaz riskini artıran faktörler Tablo 2.7'de özetlenmiştir.(71)

Yüksek riskli ve çok yüksek riskli SHK'ların primer tedavisi erken cerrahi eksizyondur. Tercih edilen tedavi yöntemi Mohs cerrahisi olup, konvansiyonel cerrahi eksizyon yüksek riskli SHK'larda önerilmemektedir. Mohs cerrahisinin uygulanmadığı durumlarda, 6-10 mm marjin ile konvansiyonel cerrahi uygulanır, primer tamir mümkün değilse histopatolojik olarak cerrahi sınıf negatifliği kanıtlanana kadar yara açık bırakılır. Sınır pozitifliği veya yakın cerrahi sınır raporlanırsa Mohs cerrahisi ile re-eksizyon uygulanması önerilmektedir. Sentinal lenf nodu biyopsisi rutin olarak uygulanmaz.

Yüksek riskli SHK'ların lezyon uzanımını (kemik, kas, sinir invazyonu gibi) görebilmek için preoperatif görüntüleme (manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT)) yapılması uygun cerrahi tekniğin seçimi açısından önem arz eder.

Yüksek riskli SHK'larda ayrıca bazı durumlarda postoperatif adjuvan radyoterapi (ART) uygulanması önerilmektedir. ART uygulanması önerilen hastalar: Çok sayıda yüksek risk kriterinin varlığı, perinöral invazyon, re-eksizyon imkanı olmayan pozitif cerrahi sınır,

multifokal yayılım, mikrosatellit varlığı, multipl rekürrens, lenf nodu tutulumu, intrakraniyal invazyon.(70, 72, 73)

Tablo 2.7. Kutanöz SHK’larda lokal rekürrens ve metastazla ilişkili faktörler.(71)

Anatomik bölge (temporal, dudak, kulak, yanaklar)
Tümör boyutu (2 cm ve üzeri)
Tümör kalınlığı (>6 mm)
Diferansiasyon derecesi (kötü ve undiferansiye tümörler)
Lokal nörolojik semptomların varlığı (perinöral invazyon)
Subkutan dokuyu aşan invazyon varlığı
Histopatolojik alt tip (dezmoplastik, akantolitik, adenoskuamöz ve metaplastik)
Lenfovasküler invazyon varlığı
Rekürren SHK
Çok sayıda SHK
Kronik yara, skar ve iyonize radyasyon maruziyeti olan bölgelerde ortaya çıkan SHK
İmmünsüpresyon (HIV, hematolojik maligniteler, organ ve kemik iliği transplantasyonu)
SHK: Skuamöz hücreli karsinom, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü.

Çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanamayan hastalar için tedavi seçenekleri programlanmış hücre ölümü (PD-1) inhibitörleri (cemiplimab, pembrolizumab), definitif radyoterapi, kemoterapi ve setuksimabdır (epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü).(70)

Tüm kutanöz SHK’larda yakın takip endikasyonu vardır. Tüm rekürrens ve metastazların %70-80’i ilk 2 yıl içerisinde ve %95’i ilk 5 yıl içinde görülmektedir. Düşük riskli hastalarda ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl için 6-12 ayda bir, sonrasında ömür boyu yıllık takip önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ilk yıl 1-3 ayda bir, 2. Yıl 2-4 ayda bir, sonraki 3 yıl için 4-6 ayda bir ve sonrasında ömür boyu 6-12 ayda bir takip önerilmektedir. Takip sırasında palpabl lenfadenopati saptanması biyopsi endikasyonudur. Takipte MR, BT ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ve palpabl olmayan lenf nodu tespiti için ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımı tartışmalıdır.(70)

2.3. DERİ YAŞLANMASI VE DERMOSKOPIK FOTOYAŞLANMA ÖLÇEĞİ

İnsan vücudundaki her doku gibi, deri de çeşitli içsel ve dışsal faktörler nedeniyle zaman içinde yaşlanmaya maruz kalır. Deri yaşlanması tam olarak aydınlatılamamış, oldukça kompleks bir konudur. Pek çok genetik ve çevresel faktör rol oynar. Deri yaşlanmasını açıklamak için pek çok yaşlanma modeli ortaya konmuştur. Günümüzde en çok kabul gören yaşlanma modeli intrinsik ve ekstrinsik deri yaşlanmasıdır.(74)

2.3.1. İntrinsik yaşlanma

İntrinsik deri yaşlanması, fizyolojik olarak meydana gelen ve tüm vücudu etkileyen, genellikle güneş görmeyen vücut alanlarında daha net görülebilen deri yaşlanma modelidir. Kronolojik yaşlanma olarak da isimlendirilir, genetik olarak kodlanması nedeniyle her insanda farklı seviyelerde gerçekleşir. Kronolojik yaşlanmada deri kuruluğu, kırışıklıklarda artış, epidermal atrofi, kollajen yıkımı ve elastik liflerde kayıp izlenir. Deri dışında saç, tırnak, ter ve yağ bezleri de etkilenir.

İntrinsik yaşlanma hücre yaşlanması, telomer kısalması, oksidatif stres, mitokondriyal DNA’da görülen mutasyonlar, genetik mutasyonlar ve yaşlanmayla birlikte hormon seviyelerinde azalma ile açıklanmaktadır.(75) Bu faktörler arasında en çok dikkat çeken, aynı zamanda ekstrinsik yaşlanmada da rol oynadığı ve anti-oksidanlar gibi dış faktörlerle müdahale edilebildiği için oksidatif streştir. Oksidatif stres, çeşitli hücre yollarında ortaya çıkan reaktif oksijen moleküllerinin (ROM) hücre yapılarını ve DNA’yı hasarlamasıdır. ROM’lar, mitojen aktive protein kinaz yolağını aktive ederek prokollajen 1 ekspresyonunu azaltır ve matriks metalloproteinaz (MMP) adı verilen, kollajen ve bağ doku yıkımında görev alan bir enzim ailesinin ekspresyonunda artışa neden olur.(76)

İntrinsik yaşlanmanın önemli nedenlerinden bir diğeri seks hormonlarında yaşla birlikte azalma görülmesidir. Menapoz ve andropoz sonrasında deri yaşlanmasında bir anda ivmelenme olması bu modalite ile açıklanır. Günümüzde bazı risk ve dezavantajları olsa da hormon replasman tedavileri (HRT) kadın ve erkek hastalarda başarıyla uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda HRT ile deri kalınlığı, kollajen miktarı ve kalitesi, ekstrasellüler matriks ve deri vaskülarizasyonunda artış olduğu gösterilmiştir.(77)

İntrinsik yaşlanmanın en belirgin klinik bulgusu deri atrofisidir. Yüzeyel kırışıklıklar ve deri kuruluğu sık gözlenir. Histolojik olarak epidermal atrofi, retelerde kayıp, dermoepidermal bileşkede düzleşme ve melanosit sayısında azalma görülür. Atrofik deri, aynı zamanda melanositlerde azalma ile birlikte güneş hasarına daha yatkındır ve aktinik keratoz, seboreik keratoz, melanom, bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinom gibi ultraviyole radyasyon maruziyetine sekonder gelişen çeşitli deri tümörleri açısından yüksek risk barındırır.(78)

2.3.2. Ekstrinsik yaşlanma

Ekstrinsik yaşlanma, diğer adıyla fotoyaşlanma, uzun süreli veya tekrarlayan ultraviyole radyasyon (UVR) maruziyetine sekonder ortaya çıkan premature deri yaşlanmasına verilen isimdir. Genellikle deri fototipi 1-4 arası olan açık tenli insanlarda görülür ve yaşlanmaya bağlı kozmetik deri problemlerinin en önemli sebebidir. UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm)'ye göre yeryüzüne ulaşan güneş ışığında 10 kat yüksek miktarda bulunması ve dermisin daha derinine penetre olabilmesi nedeniyle fotoyaşlanmaya katkı sağlayan en önemli faktör olarak kabul edilir.

UVR'nin fotoyaşlanma mekanizması doğrudan epidermal hücre DNA hasarı (UVB), reaktif oksijen moleküllerinde (ROM) artış, mitokondriyel DNA hasarı ile açıklanır. Bu bağlamda, fotoyaşlanma ve intrinsik yaşlanmanın süperempoze olduğu ve deri yaşlanmasında birbirinden bağımsız olmadıkları söylenebilir. UVR dışında ekstrinsik yaşlanmaya katkı sağlayan önemli faktörler, sigara kullanımı ve hava kirliliğidir.(79)

Ekstrinsik yaşlanmanın klinik bulguları derin kırışıklıklar, deride elastikiyet kaybı, güve yeniği pigmentasyon, telenjiyektaziler, aktinik keratoz ve solar lentigolar, hipo-hiperpigmente alanlar ve kserotik deridir. Deri tipi 1-2 olan insanlarda atrofik ve displastik değişiklikler daha ön planda izlenirken, deri tipi 3-4 olanlarda deride kalınlaşma ve derin kırışıklıklar daha sık görülür. Fotoyaşlanmış derinin histopatolojisinde en belirgin özellik solar elastoz varlığıdır. Solar elastoz, dermiste kalınlaşmış, kıvrılmış, düzensiz ve dezentegre elastik lifler ve kollajen yıkım ürünlerini tanımlayan bir terimdir. Epidermal atrofi, retelerde kayıp ve dermoepidermal bileşkede düzleşme, kollajen miktarında azalma diğer bulgulardır. Atipik melanositler ve atipik epidermal hücreler görülebilir.(79, 80)

2.3.3. Güneş maruziyeti ve deri kanseri riski

Kronik UVR maruziyeti, deri kanserleri başta olmak üzere pek çok benign ve malign kutanöz lezyon gelişimini tetikleyen en önemli çevresel faktördür. Başta bazal hücreli karsinom (BHK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve melanom olmak üzere, aktinik keratoz ve seboreik keratoz, keratoakantom gibi pek çok lezyon güneş maruziyetinden etkilenmektedir. Melanom dışı deri kanserlerinin %80 oranın baş-boyun ve el dorsumu gibi ekstremite distallerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu lokalizasyonlar aynı zamanda kronik güneş maruziyetinin ve fotoyaşlanmanın klinik bulgularının en çok izlendiği anatomik bölgelerdir. Açık ten rengi (deri tipi 1-4), açık saç (sarı-kızıl) ve göz rengi, çocukluk çağında çillenme, mesleki ve kümülatif güneş maruziyeti, çocukluk dönemi erken erişkinlikte güneş yanığı öyküsü gibi aralıklı şiddetli güneş maruziyeti deri kanserleri için risk faktörleridir.(81)

Güneş maruziyetinin deri kanserine yol açma mekanizması fotokarsinogenez olarak adlandırılır. Fotokarsinogenezde UVA ve UVB birlikte rol almaktadır. UVB daha kısa dalga boyu nedeniyle epidermis ve yüzeysel dermise etki edebilirken UVA derin dermise kadar penetre olabilir. Fotokarsinogenezde rol oynayan mekanizmalar DNA hasarlanması ve mutasyonlar, immünsüpresyon ve anormal hücre proliferasyonudur.

UVB doğrudan DNA tarafından absorbe olur ve primidin dimerlerinin oluşmasına yol açarak direkt DNA hasarı meydana getirir. UVA ise serbest oksijen radikallerinin DNA'yı okside etmesi ile dolaylı bir DNA hasarına yol açar. Bunun sonucunda p53 gibi çeşitli tümör süpresör genleri ve hücre yolakları ile DNA hasar tamir mekanizmaları aktive olur. Sağlıklı keratinositlerde UVR maruziyeti sonrası p53 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. DNA tamiri başarısız olursa hücre döngüsü durdurulur ve apoptoz kaskadı başlatılır. Bu döngüde meydana gelen p53 mutasyonu, apoptozun engellenmesi (Bax-bcl-2 yolağı) gibi olaylar fotokarsinogenezin temelini oluşturur ve deri kanserlerinin gelişimine zemin hazırlar.

DNA hasarının dışında, UVB'nin epidermiste langerhans hücre fonksiyonlarını azalttığı, Th2 süpresör T hücrelerini aktive ettiği, proinflamatuvar sitokinler ve prostaglandinlerin salgılanmasını tetikleyerek immünsüpresyona yol açtığı bilinmektedir. UVA benzer şekilde serbest oksijen radikalleri aracılığıyla lipid membranların peroksidasyonuna sebep olur. Bu da prostaglandin ve sitokinlerin salınımıyla immünsüpresyona yol açar. Sonuç olarak anormal hücre proliferasyonu gerçekleşir ve deri kanserleri meydana gelir.(82, 83)

Deri kanserlerinin gelişiminde güneş maruziyet paternleri farklılık göstermektedir. Kutanöz SHK gelişiminde yaşam boyu maruz kalınan kümülatif güneş maruziyeti daha büyük risk oluşturmakta, melanom ve BHK'da ise çocukluk ve erken erişkinlik döneminde aralıklı ve şiddetli (güneş yanığı) maruziyet risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Solaryumlar, fototerapi ve fotosensitizan ilaç kullanımının da deri kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir.(78)

2.3.4. Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği

Fotoyaşlanmanın değerlendirilmesi için pek çok invaziv ve non-invaziv yöntem mevcuttur. Histopatoloji ve immünohistokimya, deri yüzey topografisi, ultrason, reflektans konfokal mikroskopisi bu yöntemlerden bazılarıdır.(84) Yakın zamanda dermatoskop kullanılarak hızlı ve kolayca uygulanabilen non-invaziv yeni bir fotoyaşlanma ölçüm tekniği geliştirilmiştir.

Dermoskopi, deri muayenesinde çıplak gözle görmenin mümkün olmadığı morfolojik yapı ve özelliklerin polarize veya non-polarize ışık ve mikroskopik büyütme yardımıyla görülebilir hale gelmesine yarayan bir tanı aracıdır. Dermoskopik yaşlanma ölçeği ile, ekstrasik deri yaşlanmasının belirteci olan özelliklerin bir dermoskop yardımıyla saptanarak objektif kriterler yardımıyla kantitatif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.(85)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2015-2023 yılları arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde keratoakantom tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastaların demografik özellikleri, lezyon seyri, tedavi şekli, risk faktörleri, regresyon, nüks oranları ve bu hastalarda melanom dışı deri kanserlerinin (MDDK) gelişimini araştırmak amaçlanmıştır.

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜNÜN OLUŞTURULMASI

Keratoakantom tanısı alan hastaların demografik özellikleri, lezyonun klinik seyri ve tedavi yöntemleri, bu hastalarda yeni gelişen MDDK ve ekstrinsik yaşlanmanın değerlendirilmesi amacıyla retrospektif çalışma planlandı.

Hastaların değerlendirilmesi için hasta takip formu hazırlandı (EK-2).

İstatistiksel değerlendirmenin nasıl yapılacağı istatistik uzmanı ile belirlenerek protokolde belirtildi.

Çalışmanın etik kurul onayı 2023/0337 karar numarası ile Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (EK-1).

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Ocak 2015 - Kasım 2023 yılları arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde klinik ve histopatolojik olarak keratoakantom tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmesi planlandı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri 2015 yılından önce ve Kasım 2023 sonrasında keratoakantom tanısı alan hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, histopatolojik olarak

keratoakantom tanısı olmayan hastalar, tanısal biyopsi sonucu keratoakantom olarak sonuçlanmasına rağmen total eksizyon sonucu keratoakantomdan farklı sonuçlanan hastalar olarak belirlendi. Keratoakantom tanılı hastaların telefonla aranarak poliklinik muayenesine davet edilmesi planlandı.

3.3. ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI

Çalışma için hastanemiz bilgisayar kayıtlarından Ocak 2015 ve Ekim 2023 yılları arasında histopatolojik olarak keratoakantom tanısı almış hastalar belirlendi. Patoloji rapor istatistiklerinde “keratoakantom” anahtar kelimesi ile belirtilen tarih aralığında histopatolojik olarak keratoakantom şeklinde raporlanmış tüm patoloji raporlarına ulaşıldı. Hastaların bilgileri düzenlenerek kaydedildi ve hastalar telefonla aranarak hastaneye davet edildi. Bilgisayar kayıtlarından elde edilemeyen bilgiler hastaların muayeneleri sırasında kaydedildi. Çalışmada veri toplama aracı olarak tez çalışma formu (EK-2) kullanıldı.

3.3.1. Demografik ve klinik özellikler

Hastaların yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), histopatolojik olarak keratoakantom tanısı aldığı tarih (gün/ay/yıl), tanı yaşı (yıl), lezyon süresi (ay) ve boyutu (mm), lezyonun lokalizasyonu, biyopsi yöntemi ve sonucu, total eksizyon, re-eksizyon yapılıp yapılmadığı ve sonuçları, diğer tedavi yöntemleri, regresyon, nüks ve metastaz varlığı, takip süresi kaydedildi.

Muayeneye gelmeyi kabul eden hastaların ayrıca bilinen sistemik ve dermatolojik hastalıkları, deri kanseri ve sistemik malignite öyküsü, ailede deri kanseri varlığı, sigara ve alkol kullanımı, keratoakantom tanısı konulan bölgede travma öyküsü, fototerapi ve solaryum öyküsü, iyonize radyasyon/radyoterapi öyküsü, immünsüpresyona neden olan hastalık veya ilaç öyküsü ve süresi, kemoterapi öyküsü, transplantasyon öyküsü, BRAF (B-raf proteinini kodlayan proto-onkogen) inhibitörü kullanım öyküsü, Fitzpatrick deri tipi, saç ve göz rengi, 18 yaş öncesi güneş yanığı öyküsü, kronik güneş maruziyeti, mesleki güneş maruziyeti, güneş koruyucu kullanım alışkanlıkları kaydedildi.

Hastaların dermatolojik muayenesinde aktinik keratoz, seboreik keratoz, solar lentigo, displastik nevüs veya 50’den fazla nevüs varlığı, dermoskopik foto yaşlanma puanı, muayenede saptanan diğer deri tümörleri araştırılarak kaydedildi.

3.3.2 Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği

Dermoskopi, deri muayenesinde çıplak gözle görmenin mümkün olmadığı morfolojik yapı ve özelliklerin polarize veya non-polarize ışık ve mikroskopik büyütme yardımıyla görülebilir hale gelmesine yarayan bir tanı aracıdır. Dermoskopik yaşlanma ölçeği ile, ekstrasik deri yaşlanmasının belirteci olan özelliklerin bir dermoskop yardımıyla saptanarak yüzün her bir bölgesinin objektif kriterler yardımıyla kantitatif olarak değerlendirilmesi amaçlanır. Hastalar ölçeğe göre minimum 0, maksimum 44 puan alır (Tablo 3.1).(85)

Tablo 3.1. Dermoskopik fotoyaşlanma ölçeği (DFYÖ).(85)

Klinik bulgular	Alın	Sağ yanak	Sol yanak	Çene
Sarımsı renk değişikliği				
Beyaz lineer sikatri alanları				
Efelid/lentigo				
Hipo-hiperpigmente makül				
Telenjektazi				
Sarımsı papüller				
Aktinik keratoz				
Senil komedon				
Derin kırışıklıklar				
Yüzeyel kırışıklıklar				
Çaprazlaşan kırışıklıklar				

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın biyoistatistiksel analizinde Statistical Package for Sociel Sciences (SPSS) for Mac 24.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine göre karar verildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerde tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerde ortanca (çeyrekler açıklığı: %25-%75)

şeklinde verildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi; ikili tablolar için Ki-Kare test koşulları sağlanmadığı durumlarda Fisher Exact test kullanıldı. Bağımsız iki sayısal değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk göz önünde bulundurularak, veriler normal dağılıyor ise Student T testinden, normal dağılmıyor ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında yorumlandı.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

4.1.1. Demografik özellikler

Klinik ve histopatolojik olarak keratoakantom tanısı almış 267 hastanın, 156'sı (%58,4) erkek ve 111'i (%41,6) kadındı. Olguların tanı aldıkları yaş ortalamaları $65,4 \pm 13,5$ idi. Tanı yaşı en küçük olan hasta 23, en büyük olan hasta ise 102 yaşındaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen keratoakantom tanılı hastalarının demografik özellikleri.

Demografik özellikler		Hasta sayısı (n=267)
Cinsiyet, n (%)	Kadın	111 (41,6)
	Erkek	156 (58,4)
Tanı yaşı, yıl	Ortalama $\pm$ SD	$65,4 \pm 13,5$
	Min-maks	23-102

Tablo 4.2. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler		Hasta sayısı (n=62)
Cinsiyet, n (%)	Kadın	24 (38,7)
	Erkek	38 (61,3)
Tanı yaşı, yıl	Ortalama $\pm$ SD	$61,6 \pm 10$
	Min-maks	30-86

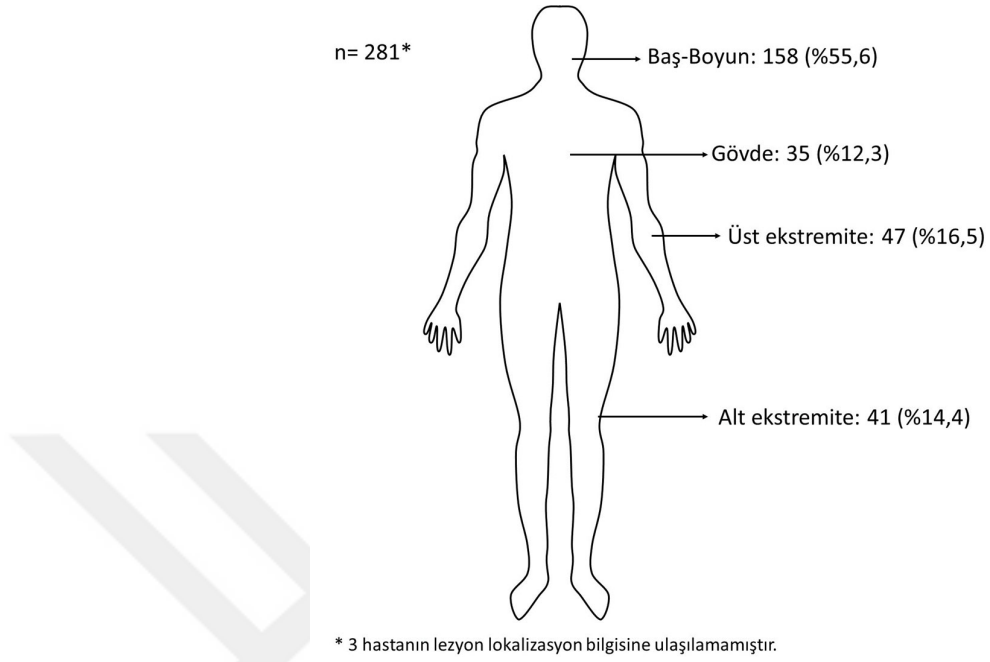
Hayatta olan hastalar telefonla aranarak muayeneye çağrıldı. 267 hastanın 62'si (%23,2) muayeneyi kabul etti. Bu hastaların 38'i (%61,3) erkek ve 24'ü (%38,7) kadındı. Muayeneye çağrılan hastaların ortalama tanı yaşları 61,6±10 olup en küçük hasta 30, en büyük hasta ise 86 yaşındaydı (Tablo 4.2).

4.1.2. Klinik özellikler

Çalışmaya dahil edilen 267 hastanın toplam 284 lezyonu mevcuttu. Birden fazla lezyonu olan 7 erkek ve 2 kadın hasta vardı. 154 hastanın lezyon süresi bilgilerine ulaşılammış olup, lezyon süreleri bilinen hastaların ortalama lezyon süresi 8,2±14,3 aydı. En kısa lezyon süresi 1 ay, en uzun lezyon süresi ise 96 aydı. 16 hastanın lezyon boyutu bilinmemekte olup, bilinen hastaların ortalama lezyon boyutu 9,2±5,2 mm idi. En küçük lezyon 2 mm, en büyük lezyon ise 40 mm idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen keratoakantomların klinik özellikleri.

Klinik özellikler		Lezyon sayısı (n=284)
Lezyon süresi, ay*	Ortalama±SD	8,2±14,3
	Ortanca (ÇA)	3 (4)
	Min-maks	1-96
Lezyon boyutu, mm**	Ortalama±SD	9,2±5,2
	Ortanca (ÇA)	8 (5,8)
	Min-maks	2-40
Lezyon lokalizasyonu, n (%)***	Baş-boyun	158 (55,6)
	Üst ekstremit	47 (16,5)
	Gövde	35 (12,3)
	Alt ekstremit	41 (14,4)
Lezyon lokalizasyonu HML, n (%)***	H	106 (37,7)
	M	70 (24,9)
	L	105 (37,4)
H: Yüksek risk, M: Orta risk, L: Düşük risk. * 154 hastanın lezyon süresi bilinmemektedir. ** 16 hastanın lezyon boyutu bilinmemektedir. *** 3 hastanın lezyon lokalizasyonu bilinmemektedir.		



Şekil 4.1. Keratoakantomların yerleşim bölgelerine göre dağılımı.

Lezyon lokalizasyonları baş-boyun, üst ekstremité, gövde ve alt ekstremité olmak üzere 4 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde, 158 (%55,6) lezyonun baş-boyun bölgesinde, 47 (%16,5) lezyonun üst ekstremitelerde, 35 (%12,3) lezyonun gövdede ve 41 (%14,4) lezyonun alt ekstremitelerde yerleşimli olduğu görüldü. 3 hastanın lezyon lokalizasyonu bilgilerine ulaşılammadı (Tablo 4.3).

Lezyon yerleşimleri ayrıca bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom için belirlenen risk bölgeleri olan H (yüksek risk), M (orta risk) ve L (düşük risk) bölgelerine göre değerlendirildiğinde 106 (%37,7) lezyonun H bölgesinde, 70 (%24,9) M bölgesinde, 105 (%37,4) lezyonun ise L bölgesinde yerleşimli olduğu izlendi (Tablo 4.3).

Toplam 284 lezyonun 96'sına (%33,8) tanısal biyopsi uygulanmış olup 188 (%66,2) lezyona tanısal biyopsi olmadan eksizyonel biyopsi uygulanmıştı. Punch, insizyonel ve shave biyopsi olmak üzere üç farklı tanısal biyopsi metodu kullanılmıştı. 78 (%27,4) lezyona punch, 13 (%4,6) lezyona insizyonel ve 5 (%1,8) lezyona shave biyopsi uygulanmıştı. Tanısal biyopsilerin histopatolojik değerlendirme raporunda sonuçlar 89 (%31,3) hastada keratoakantom, 2 (%0,7) hastada skuamöz epitelyal hiperplazi, 1 (%0,4) hastada verrü, 1 (%0,4) hastada irrite seboreik keratoz ve 1 (%0,4) hastada aktinik keratoz ile uyumlu gelmişti. 2 (%0,7) hastanın tanısal biyopsi sonucu non-spesifikti (Tablo 4.4).

Toplam 284 lezyonun 225'ine (%79,2) total eksizyon uygulanmış olup 219 (%77,1) hastanın sonucu keratoakantom ve 6 (%2,1) hastanın sonucu skar dokusu ile uyumlu bulunmuştu. 45 (%15,8) hastaya total eksizyon uygulanmamış olup 14 (%4,9) hastaya ise total eksizyon yapıp yapılmadığı bilinmemekteydi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen keratoakantomların tanı ve tedavi özellikleri.

Tanısal özellikler				Lezyon sayısı (n=284) n (%)
Tanısal biyopsi	Var			96 (33,8)
	Biyopsi tipi	Punch		78 (27,4)
		İnsizyonel		13 (4,6)
		Shave		5 (1,8)
	Yok			188 (66,2)
Tanısal biyopsi sonucu	Keratoakantom			89 (31,3)
	Skuamöz epitelyal hiperplazi			2 (0,7)
	Verrü			1 (0,4)
	İrrite seboreik keratoz			1 (0,4)
	Aktinik keratoz			1 (0,4)
	Non-spesifik			2 (0,7)
Total eksizyon	Var			225 (79,2)
	Eksizyon sonucu	Keratoakantom		219 (77,1)
		Skar dokusu		6 (2,1)
	Yok			45 (15,8)
	Bilinmiyor			14 (4,9)
Re-eksizyon	Var			2 (0,7)
	Yok			223 (78,5)
Diğer tedaviler	Kriyoterapi			6 (2,1)
	Elektrokoterizasyon			1 (0,4)
Regresyon	Var			34 (12)

Total eksizyon yapılan hastaların yalnızca 2 (%0,7) tanesine re-eksizyon uygulanmıştı. Re-eksizyon uygulanan hastaların birinde derin cerrahi sınır pozitifliği mevcut olup eksizyon materyalinde keratoakantoma dair bulgu saptanmamıştı. Diğer hastada ise

eksizyon bölgesinde enflamasyon ve ülser gelişmesi nedeniyle re-eksizyon uygulanmış olup histopatolojik incelemede sütüre sekonder yabancı cisim reaksiyonu izlenmişti. Uygulanan diğer tedavi yöntemleri 6 (%2,1) hastaya kriyoterapi ve 1 (%0,4) hastaya elektrokoterizasyondur. 34 (%12) hastada regresyon mevcuttur (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen keratoakantom hastalarının deri ve sistemik malignite öyküsü.

Malignite öyküsü			Hastalar (n=267) N (%)
Deri kanseri öyküsü	Var		31 (11,6)
	Kanser tipi*	BHK	17 (6,3)
		SHK	16 (6)
		Melanom	2 (0,8)
		Mikozis fungoides	2 (0,8)
		Bowen	2 (0,8)
	Yok		57 (21,3)
	Bilinmiyor		179 (67)
Sistemik kanser öyküsü	Var		12 (4,5)
	Kanser tipi	Solid organ	11 (4,1)
		Lenfoproliferatif	1 (0,4)
	Yok		58 (21,7)
	Bilinmiyor		197 (73,7)
BHK: Bazal hücreli karsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom.			
* Bir hastada birden çok deri kanseri bulunabileceğinden dolayı kümülatif toplam %100’ü aşmaktadır.			

Çalışmaya dahil edilen 267 hastanın 31'inde (%11,6) deri kanseri öyküsü mevcuttur. 57 (%21,3) hastada deri kanseri öyküsü olmadığı bilinirken 179 (%67) hastanın deri kanseri olup olmadığı bilinmemektedir. Hastalarda izlenen deri kanserleri 17 (%6,3) bazal hücreli karsinom (BHK), 16 (%6) skuamöz hücreli karsinom (SHK), 2 (%0,8) melanom, 2 (%0,8) mikozis fungoides ve 2 (%0,8) bowen hastalığıydı. Deri kanseri öyküsü olan 31 hastanın 20'si (%64,5) ilk deri kanseri tanısını KA'dan önce, 6'sı (%19,3) KA'dan sonra ve 5'i (%16,2) KA ile aynı anda almıştı. KA'dan önce deri kanseri tanısı alan hastalar ortalama 3,2±3,6 yıl önce, KA'dan sonra alanlar ise ortalama 2,6±1,9 yıl sonra bu tanıyı almıştı. 267

hastanın 12'sinde (%4,5) sistemik kanser öyküsü vardı. 58 (%21,7) hastada sistemik kanser öyküsü olmadığı bilinirken, 197 (%73,7) hastanın sistemik kanser öyküsü bilinmemekteydi. Hastalarda izlenen sistemik maligniteler 11 (%4,1) solid organ malignitesi ve 1 (%0,4) lenfoproliferatif maligniteydi (Tablo 4.5).

Muayeneye çağrılan 62 hastanın toplam 62 lezyonu mevcuttu. 1 hastanın lezyon süre ve boyutuna ulaşamadı. Lezyon sürelerinin ortalaması $8,3 \pm 15$ ay, minimum süre 1 ay ve maksimum süre 96 ay olarak görüldü. Lezyon boyutlarının ortalaması $8,9 \pm 5,4$ mm, minimum lezyon boyutu 2 mm ve maksimum lezyon boyutu 35 mm idi (Tablo 4.6).

Lokalizasyon dağılımlarına bakıldığında 28 (%45,2) lezyon baş-boyun, 9 (%14,5) lezyon üst ekstremité, 12 (%19,4) lezyon gövde ve 13 (%21) lezyon alt ekstremité yerleşimliydi. Risk bölgeleri dağılımları değerlendirildiğinde 18 (%29) lezyon H (yüksek risk), 13 (%21) lezyon M (orta risk) ve 31 (%50) lezyon L (düşük risk) bölgesinde yerleşmişti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların klinik özellikleri.

Klinik özellikler		Lezyon sayısı (n=62)
Lezyon süresi, ay*	Ortalama $\pm$ SD	$8,3 \pm 15$
	Ortanca (ÇA)	3 (4)
	Min-maks	1 - 96
Lezyon boyutu, mm*	Ortalama $\pm$ SD	$8,9 \pm 5,4$
	Ortanca (ÇA)	7 (6)
	Min-maks	2 - 35
Lezyon lokalizasyonu, n (%)	Baş-boyun	28 (45,2)
	Üst ekstremité	9 (14,5)
	Gövde	12 (19,4)
	Alt ekstremité	13 (21)
Lezyon lokalizasyonu HML, n (%)	H	18 (29)
	M	13 (21)
	L	31 (50)
H: Yüksek risk, M: Orta risk, L: Düşük risk.		
* 1 hastanın lezyon süre ve boyutuna ulaşamamıştır.		

Muayeneye çağrılan hastaların 23'üne (%37,1) tanısal biyopsi uygulanmıştı. 39 (%62,9) hastanın ise tanısal biyopsisi yoktu. 19 (%30,6) hastaya punch, 2 (%3,2) hastaya insizyonel ve 2 (%3,2) hastaya shave biyopsi yapılmıştı. Tanısal biyopsilerin histopatolojik değerlendirmeleri 21 (%33,9) hastada keratoakantom, 1 (%1,6) hastada irrite seboreik keratoz ve 1 (%1,6) hastada verrü olarak sonuçlanmıştı (Tablo 4.7).

49 (%79) hastaya total eksizyon uygulanmış olup eksizyon sonuçları 47 (%75,8) keratoakantom ve 2 (%3,2) skar dokusu olarak görüldü. 49 hastanın hiçbirine re-eksizyon uygulanmamıştı. Total eksizyon yapılmayan 13 hastanın 2'sine kriyoterapi uygulanmış olup kalan hastalarda biyopsi sonrası spontan remisyon izlenmiş veya ek tedaviye gerek görülmemişti (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların tanı ve tedavi özellikleri.

Tanısal özellikler				Lezyon sayısı (n=62) N (%)
Tanısal biyopsi	Var			23 (37,1)
	Biyopsi tipi	Punch		19 (30,6)
		İnsizyonel		2 (3,2)
		Shave		2 (3,2)
	Yok			39 (62,9)
Tanısal biyopsi sonucu (n=23)	Keratoakantom			21 (33,9)
	İrrite Seboreik Keratoz			1 (1,6)
	Verrü			1 (1,6)
Total eksizyon	Var			49 (79)
	Eksizyon sonucu	Keratoakantom		47 (75,8)
		Skar dokusu		2 (3,2)
	Yok			13 (21)
Re-eksizyon (n=49)	Var			0 (0)
	Yok			49 (100)

Muayeneye çağrılan 62 hastanın 11'inde (%17,7) tanısal biyopsi sonrasında regresyon görülmüş olup 51 (%82,3) hastada ise regresyon izlenmemişti. Sadece 1 (%1,6) hasta nüks görüldü, hastaların hiçbirinde metastaz mevcut değildi. 17 (%27,4) hasta tanı

aldıktan sonra ortalama $21,1 \pm 20,6$ ay takipte kalmış olup en kısa takip süresi 1 ay, en uzun takip süresi 62 aydı. Hastaların tanı tarihleri ile muayeneye çağırılması arasında geçen süre toplamı ortalama $38,2 \pm 26$ ay olup en kısa 1 ay, en uzun toplam süre ise 68 aydı (Tablo 4.8).

Çağrılan hastaların dermatolojik muayenesinde 4 (%6,4) hastada yeni deri tümörü saptandı ve tanısal biyopsi uygulandı. Muayenede yeni saptanan deri tümörlerinin 2'si (%3,2) keratoakantom, 1'i (%1,6) irrite seboreik keratoz ve 1 (%1,6) tanesi proliferatif aktinik keratozdu (Tablo 4.9).

Çağrılan hastalarda eşlik eden lezyonlar değerlendirildiğinde 17 (%27,4) hastada aktinik keratoz, 47 (%75,8) hastada seboreik keratoz, 56 (%90,3) hastada solar lentigo ve 3 (%4,8) hastada displastik nevüs izlendi. Hastaların nevüs sayıları 33 (%53,2) hastada 0-20, 27 (%43,5) hastada 20-50 ve 2 (%3,2) hastada 50'nin üzerinde olarak görüldü (Tablo 4.10).

Muayeneye çağrılan hastaların fenotipik özellikleri ve güneş alışkanlıkları değerlendirildi. Fitzpatrick skalasına göre 9 (%14,5) hasta tip 2, 43 (%69,4) hasta tip 3 ve 10 (%16,1) hasta tip 4 olarak sınıflandırıldı. Hastaların ten rengi açık-orta-koyu olarak kategorize edildiğinde 29 (%46,7) hasta açık, 32 (%51,6) hasta orta ve 1 (%1,6) hasta koyu tenli olarak izlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.8. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların takip özellikleri.

Takip özellikleri		Hastalar (n=62)
Regresyon, n (%)	Var	11 (17,7)
Nüks, n (%)	Var	1 (1,6)
	Yok	61 (98,4)
Metastaz, n (%)	Var	0 (0)
	Yok	62 (100)
Çalışma öncesi takipte olan hasta sayısı		17 (27,4)
Çalışma öncesi takipte olan hasta takip süresi, ay	Ortalama $\pm$ SD	$21,1 \pm 20,6$
	Min-maks	1-62
Toplam süre, ay	Ortalama $\pm$ SD	$38,2 \pm 26$
	Min-maks	1-68

Tablo 4.9. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastalarda muayene bulguları.

Muayene bulguları		Hastalar (n=62) n (%)
Muayenede yeni saptanan deri tümörü	Evet	4 (6,4)
	Hayır	58 (93,6)
Muayenede yeni saptanan deri tümörü histopatolojik tanısı	Keratoakantom	2 (3,2)
	İrrite seboreik keratoz	1 (1,6)
	Prolifere aktinik keratoz	1 (1,6)

Tablo 4.10. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastalarda eşlik eden lezyonlar.

Eşlik eden lezyonlar		Hastalar (n=62) N (%)
Aktinik keratoz		17 (27,4)
Seboreik keratoz		47 (75,8)
Solar lentigo		56 (90,3)
Displastik nevüs		3 (4,8)
Nevüs sayısı	0-20	33 (53,2)
	20-50	27 (43,5)
	>50	2 (3,2)

Saç rengi 33 (%53,2) hastada siyah, 23 (%37,1) hastada kahverengi, 3 (%4,8) hastada sarı ve 3 (%4,8) hastada kızıl olarak görüldü. Göz rengi 6 (%9,7) hastada siyah/koyu kahverengi, 35 (%56,5) hastada açık kahverengi, 13 (%21) hastada ela/yeşil ve 8 (%12,9) hastada maviydi. Hastaların mesleki ortamları güneş maruziyeti açısından sorgulandığında 11 (%17,7) hastanın açık, 35 (%56,5) hastanın kapalı ve 16 (%25,8) hastanın karma ortamda çalıştığı öğrenildi (Tablo 4.11)

18 yaş öncesi güneş yanığı öyküsü olan 24 (%38,7) hasta ve erişkin dönemde güneş yanığı öyküsü olan 42 (%67,7) hasta mevcuttu. Hastaların güneş koruyucu kullanım alışkanlıkları sorgulandığında 7 (%11,3) hastanın güneş koruyucu kullandığı ve 55 (%88,7) hastanın güneş koruyucu kullanım alışkanlığı olmadığı öğrenildi. Dermoskopik fotoyaşlanma skoru ortalama $17,3 \pm 4,1$, minimum 6 maksimum 25 olarak belirlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların fenotip ve güneş alışkanlıkları.

Fenotip ve güneş alışkanlıkları		Hastalar (n=62) N (%)
Fitzpatrick deri tipi	1	0 (0)
	2	9 (14,5)
	3	43 (69,4)
	4	10 (16,1)
Ten rengi	Açık	29 (46,7)
	Orta	32 (51,6)
	Koyu	1 (1,6)
Saç rengi	Siyah	33 (53,2)
	Kahverengi	23 (37,1)
	Sarı	3 (4,8)
	Kızıl	3 (4,8)
Göz rengi	Siyah/koyu kahverengi	6 (9,7)
	Açık kahverengi	35 (56,5)
	Ela/yeşil	13 (21)
	Mavi	8 (12,9)
Mesleki ortam	Açık	11 (17,7)
	Kapalı	35 (56,5)
	Karma	16 (25,8)
<18 yaş güneş yanığı	Evet	24 (38,7)
	Hayır	38 (61,3)
≥18 yaş güneş yanığı	Evet	42 (67,7)
	Hayır	20 (32,3)
Güneş koruyucu kullanımı	Evet	7 (11,3)
	Hayır	55 (88,7)
Dermoskopik fotoyaşlanma skoru	Ortalama±SD	17,3±4,1
	Min-maks	6-25

Çağrılan hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri sorgulandı. 5 (%8,1) hastada deri kanseri öyküsü olduğu ve 57 (%91,9) hastada olmadığı öğrenildi. Hastalarda izlenen deri kanserleri 3 (%4,8) BHK, 1 (%1,6) SHK ve 2 (%3,2) melanomdu. 4 (%6,5) hastada sistemik kanser öyküsü mevcut olup 3 (%4,8) hastada solid organ malignitesi ve 1 (%1,6) hastada lenfoproliferatif malignite eşlik etmekteydi. Ailede deri kanseri öyküsü olan 4 (%6,5) hasta vardı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların deri ve sistemik malignite öyküsü.

Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri				Hastalar (n=62) N (%)
Deri kanseri öyküsü	Var			5 (8,1)
		Kanser tipi*	BHK	3 (4,8)
			SHK	1 (1,6)
			Melanom	2 (3,2)
	Yok			57 (91,9)
Sistemik kanser öyküsü	Var			4 (6,5)
		Kanser tipi	Solid organ	3 (4,8)
			Lenfoproliferatif	1 (1,6)
	Yok			58 (93,5)
Ailede deri kanseri öyküsü	Evet			4 (6,5)
	Hayır			58 (93,5)
BHK: Bazal hücreli karsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom.				
* Bir hastada birden çok deri kanseri bulunabileceğinden dolayı kümülatif toplam %100'ü aşmaktadır.				

Hastaların 41'i (%66,1) sigara kullanıyordu ve ortalama sigara kullanımları 32,6±17,8 paket/yıl idi. Sigara kullanan hastalarda en az 5 paket/yıl, en fazla 80 paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. 20 (%32,3) hasta lezyonun geliştiği bölgede travma öyküsü tariflemekteydi. 42 (%67,7) hastada ise lezyon bölgesinde travma öyküsü yoktu. Daha önce fototerapi almış olan 1 (%1,6) hasta vardı. Solaryum kullanımı öyküsü olan ise 6 (%9,7) hasta mevcuttu. 1 (%1,6) hastada transplantasyon öyküsü, 2 (%3,2) hastada radyoterapi

öyküsü, 4 (%6,4) hastada immünsüpresif ilaç kullanım öyküsü vardı. HIV pozitif olan veya BRAF inhibitörü kullanan hasta yoktu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Muayeneye çağrılan keratoakantom tanılı hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri		Hastalar (n=62) n (%)
Sigara kullanımı	Evet	41 (66,1)
	Hayır	21 (33,9)
Sigara kullanımı, paket/yıl	Ortalama±SD	32,6±17,8
	Min-maks	5-80
Lezyonun geliştiği bölgede travma öyküsü	Evet	20 (32,3)
	Hayır	42 (67,7)
Fototerapi öyküsü	Evet	1 (1,6)
	Hayır	61 (98,4)
Solaryum öyküsü	Evet	6 (9,7)
	Hayır	56 (90,3)
Transplantasyon öyküsü	Evet	1 (1,6)
	Hayır	61 (98,4)
Radyoterapi öyküsü	Evet	2 (3,2)
	Hayır	60 (96,8)
İmmünsüpresif ilaç kullanım öyküsü	Evet	4 (6,5)
	Hayır	58 (93,5)
BRAF inh. kullanım öyküsü	Evet	0 (0)
	Hayır	62 (100)
HIV pozitif	Evet	0 (0)
	Hayır	62 (100)
HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü.		

4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK

4.2.1. Cinsiyetlere göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması

Keratoakantom, cinsiyetler arasındaki farklılıklar açısından incelendiğinde, erkek hastalarda tanı yaşı ortalaması $66,6 \pm 13$ yıl, minimum tanı yaşı 24, maksimum tanı yaşı 102 yaş olarak görüldü. Kadın hastalarda tanı yaşı ortalaması $63,5 \pm 13,9$ yıl, minimum tanı yaşı 23 ve maksimum tanı yaşı 91 yaştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Keratoakantom tanılı hastalarda cinsiyetlere göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması.

Klinik ve demografik özellikler		Erkek hastalar (n=156)	Kadın hastalar (n=111)	P değeri
Tanı yaşı, yıl	Ortalama±SD	66,6±13	63,5±13,9	0,041 ^a
	Ortanca (ÇA)	69 (18)	62 (18,5)	
	Min-maks	24-102	23-91	
Lezyon lokalizasyonu, n (%)*	Baş boyun	101 (59,8)	57 (50,9)	0,059 ^b
	Üst ekstremité	32 (18,9)	15 (13,4)	
	Gövde	16 (9,5)	19 (17)	
	Alt ekstremité	20 (11,8)	21 (18,8)	
Lokalizasyon HML, n (%)*	H	69 (40,8)	37 (33)	0,070 ^b
	M	46 (27,2)	24 (21,4)	
	L	54 (32)	51 (45,5)	
Lezyon süresi, ay**	Ortalama±SD	9±13,5	7,1±15,5	0,092 ^a
	Ortanca (ÇA)	4 (10)	3 (4)	
	Min-maks	1-60	1-96	
a: Mann-Whitney-U testi, b: Ki-kare testi.				
H: Yüksek risk, M: Orta risk, L: Düşük risk.				
*3 hastanın lezyon lokalizasyonu bilgisine ulaşamamıştır.				
*Bir hastada birden fazla lezyon olabileceği için kümülatif toplam %100'ü aşmaktadır.				
** 154 hastanın lezyon süresi bilinmemektedir.				

Lezyon lokalizasyonları karşılaştırıldığında erkeklerde 101 (%59,8) lezyonun baş-boyun, 32 (%18,9) lezyonun üst ekstremité, 16 (%9,5) lezyonun gövde ve 20 (%11,8) lezyonun alt ekstremitéde yerleştíđi, buna karşılık kadınlarda 56 (%50,9) lezyonun baş-boyun, 15 (%13,4) lezyonun üst ekstremité, 19 (%17) lezyonun gövde ve 21 (%18,8) lezyonun alt ekstremitéde yerleştíđi görüldü. Lezyonların lokalizasyonu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,059$) (Tablo 4.14).

Risk bölgeleri yerleşimleri kıyaslandığında ise erkeklerde 69 (%40,8) lezyonun H bölgesinde, 46 (%27,2) lezyonun M bölgesinde, 54 (%32) lezyonun L bölgesinde yerleştíđi görüldü. Kadınlarda 37 (%33) lezyon H bölgesinde, 24 (%21,4) lezyon M bölgesinde ve 51 (%45,5) lezyonun L bölgesinde yerleştíđi izlendi. Lokalizasyonların risk bölgeleri dağılımı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,07$) (Tablo 4.14).

Ortalama lezyon süresi erkeklerde $9\pm13,5$ ay, minimum süre 1 ay ve maksimum süre 60 aydı. Kadınlarda ortalama lezyon süresi $7,1\pm15,5$ ay, minimum süre 1 ay ve maksimum süre 96 aydı. Erkek ve kadınlarda lezyonların süresinde görülen farklılar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,092$) (Tablo 4.14).

4.2.2. Muayeneye çağrılan hastalarda regresyon olan ve olmayanlar arasında klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması

Telefonla aranarak muayeneye çağrılan ve muayeneyi kabul eden keratoakantom tanılı hastaların bir kısmında regresyon olduğu izlendi. Regresyon görülen hastalar ile görülmeyenlerin klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldığında, regresyon görülen 11 hastanın 5'i (%45,5) kadın, 6'sı (%54,5) erkekti. Regresyon görülmeyen hastaların 19'u (%37,3) kadın, 32'si (%62,7) erkekti. Cinsiyetler regresyon özelliklerine göre kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,736$) (Tablo 4.15).

Regresyon görülen hastaların ortalama tanı yaşı $63,3\pm9,4$ yıl, minimum 53 ve maksimum 86 yaş, görülmeyen hastaların ortalama tanı yaşı $61,2\pm10,2$ yıl, minimum 30 ve maksimum 81 yaşı. Her iki grubun tanı yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,529$). Lezyon süreleri regresyon izlenen hastalarda ortalama $6,3\pm10,2$ ay, minimum 1 ve maksimum 36 aydı. Regresyon görülmeyen hastalarda ise ortalama $8,8\pm16$ ay, minimum 1 ve maksimum 96 aydı. Her iki grubun lezyon süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,425$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kontrole gelen ve regresyon görülen/görülmeven hastalarda demografik ve klinik özelliklerin kıyaslanması (n=62).

Klinik ve demografik özellikler		Regresyon var (n=11)	Regresyon yok (n=51)	P değeri
Cinsiyet, n (%)	Kadın	5 (45,5)	19 (37,3)	0,736 ^a
	Erkek	6 (54,5)	32 (62,7)	
Tanı yaşı, yıl	Ortalama±SD	63,3±9,4	61,2±10,2	0,529 ^b
	Min-maks	53-86	30-81	
Lezyon süresi, ay*	Ortalama±SD	6,3±10,2	8,8±16	0,425 ^c
	Ortanca (ÇA)	3 (3)	3,5 (4,5)	
	Min-maks	1-36	1-96	
Lezyon boyutu, mm	Ortalama±SD	9±4,8	8,9±5,5	0,911 ^c
	Ortanca (ÇA)	7 (7)	8 (6)	
	Min-maks	5-20	2-35	
Lezyon lokalizasyonu, n (%)	Baş-boyun	7 (63,6)	21 (41,2)	N/A
	Üst ekstremité	0 (0)	9 (17,6)	
	Gövde	1 (9,1)	11 (21,6)	
	Alt ekstremité	3 (27,3)	10 (19,6)	
Lokalizasyon HML, n (%)	H	4 (36,4)	14 (66,6)	0,838 ^d
	M	2 (18,2)	11 (21,5)	
	L	5 (45,4)	26 (50,9)	
Travma öyküsü	Var	1 (9,1)	19 (37,3)	0,070 ^d
	Yok	10 (90,9)	32 (62,7)	
Sigara kullanımı	Var	1 (9,1)	20 (39,2)	0,056 ^d
	Yok	10 (90,9)	31 (60,8)	
a: Fisher Exact test, b: Student T test, c: Mann-Whitnet-U testi, d: Ki-kare testi.				
H: Yüksek risk, M: Orta risk, L: Düşük risk.				
*1 hastanın lezyon süresi bilinmemektedir.				

Lezyon boyutları kıyaslandığında regresyon izlenen hastalarda ortalama lezyon boyutu 9±4,8 mm, minimum boyut 5 mm, maksimum boyut 20 mm idi. Regresyon

görülmeyen hastalarda ise ortalama lezyon boyutu $8,9 \pm 5,5$ mm, minimum boyut 2 mm ve maksimum boyut 35 mm idi. Lezyon boyutları arasındaki fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,911$) (Tablo 4.15).

Regresyon görülen hastalardaki lezyon lokalizasyon dağılımı 7 (%63,6) baş-boyun, 0 üst ekstremité, 1 (%9,1) gövde ve 3 (%27,3) alt ekstremité iken, regresyon görülmeyenlerde 21 (%42,2), 9 (%17,6) üst ekstremité, 11 (%21,6) gövde ve 10 (%19,6) alt ekstremitéydi. Lezyon yerleşimleri istatistiksel olarak kıyaslanamadı. Risk bölge yerleşimleri karşılaştırıldığında regresyon görülen hastalarda 4 (%36,4) lezyon H, 2 (%18,2) lezyon M ve 5 (%45,4) lezyon L bölgesinde yerleşimli, regresyon görülmeyen hastalarda 14 (%66,6) lezyon H, 11 (%21,5) lezyon M ve 26 (%50,9) lezyon L bölgesinde yerleşimliydi. Risk bölgesi yerleşimleri arasında regresyon açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,838$) (Tablo 4.15).

Regresyon görülen hastaların 1'inde (%9,1), regresyon görülmeyen hastaların 19'unda (%37,3) travma öyküsü vardı. Lezyonun geliştiği bölgede travma öyküsü ile regresyon ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,07$). Sigara kullanımı ile regresyonun ilişkisi değerlendirildi. Regresyon görülen hastaların 1'inde (%9,1), regresyon görülmeyen hastaların ise 20'sinde (%39,2) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,056$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Kontrole gelen hastalarda regresyon özellikleri, tümör boyutu ve süresinin kıyaslanması.

Tümör boyutu ve süresi		Regresyon var (n=11)	Regresyon yok (n=51)	P değeri
Tümör boyutu	<10mm	8 (72,7)	33 (64,7)	0,610 ^a
	>=10mm	3 (27,3)	18 (35,3)	
Lezyon süresi*	<6 ay	9 (81,8)	27 (54)	0,089 ^a
	>=6 ay	2 (18,2)	23 (46)	
a: Ki-Kare Testi.				
*1 hastanın lezyon süresi bilinmemektedir.				

Kontrole gelen hastalarda tümör boyut ve süresinin regresyon ile ilişkisi değerlendirildiğinde, regresyon görülen 8 (%72,7) hastanın lezyon boyutunun 10 mm'den küçük olduğu, 3 (%27,3) hastanın ise 10 mm ve üzeri olduğu saptandı. Regresyon

görülmeyen 33 (%64,7) hastanın lezyon boyutu 10 mm'nin altında ve 18 (%35,3) hastanın 10 mm ve üzeriydi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,610$) (Tablo 4.16).

Regresyon görülen 9 (%81,8) hastanın lezyon süresi 6 aydan kısa ve 2 (%18,2) hastanın 6 ay ve üzeriydi. Regresyon görülmeyen 27 (%54) hastanın lezyon süresi 6 aydan kısa ve 23 (%46) hastanın 6 ay ve üzeriydi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,089$) (Tablo 4.16).

Muayeneye çağrılan ve kontrole gelen hastalar fenotip ve güneş maruziyetlerinin regresyona etkisini anlamak amacıyla karşılaştırıldı. Regresyon görülen 1 (%9,1) hastanın deri tipi 2, 9 hastanın (%81,8) deri tipi 3, 1 (%9,1) hastanın deri tipi 4, regresyon görülmeyen 8 (%15,6) hastanın deri tipi 2, 34 (66,6) hastanın deri tipi 3 ve 9 (%17,7) hastanın deri tipi 4 idi. Regresyon görülen 7 (63,7) hastanın ten rengi açık, 4 (%36,4) hastanın ten rengi ortaydı. Regresyon görülmeyen 22 (%43,1) hastanın ten rengi açık, 28 (%54,9) hastanın ten rengi orta, 1 (%1,9) hastanın ten rengi koyu idi (Tablo 4.17).

Regresyon görülen 5 (%45,4) hastanın saç rengi siyah, 5 (45,4) hastanın kahverengi, 1 (%9,1) hastanın sarı, regresyon görülmeyen 28 (%54,9) hastanın saç rengi siyah, 18 (%35,4) hastanın kahverengi, 2 (%3,8) hastanın sarı ve 3 (%5,9) hastanın kıızıldı. Regresyon görülen 5 (%45) hastanın göz rengi açık kahverengi, 3 (%27,2) hastanın ela/yeşil, 3 (%27,2) hastanın maviydi. Regresyon görülmeyen 6 (%10,7) hastanın göz rengi siyah/koyu kahverengi, 30 (%58,8) hastanın açık kahverengi, 10 (%19,6) hastanın ela/yeşil ve 5 (%9,8) hastanın maviydi (Tablo 4.17).

Regresyon görülen 2 (%18,2) hasta açık, 4 (%36,4) hasta kapalı ve 5 (%45,4) hasta karma ortamda çalışmaktaydı. Regresyon görülmeyen 9 (%17,7) hasta açık, 31 (%60,8) hasta kapalı ve 11 (%21,5) hasta karma ortamda çalışmaktaydı. Fitzpatrick deri tipi, ten, saç ve göz rengi, mesleki ortam özellikleri gruplar arasında istatistiksel olarak kıyaslanamadı (Tablo 4.17).

Regresyon görülen hastaların 7'sinde (%63,7) 18 yaşından önce güneş yanığı öyküsü mevcuttu, 4 (%36,3) hastada ise çocukluk çağında güneş yanığı öyküsü yoktu. Regresyon görülmeyen hastaların 31'inde (%60,8) 18 yaşından önce güneş yanığı öyküsü mevcut olup 20'sinde (%39,2) çocukluk çağında güneş yanığı öyküsü bulunmamaktaydı. 18 yaş öncesi güneş yanığı öyküleri gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,860$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kontrole gelen ve regresyon görülen/görülmeyen hastalarda fenotip ve güneş alışkanlıklarının karşılaştırılması.

Fenotip ve güneş alışkanlıkları		Regresyon var (n=11)	Regresyon yok (n=51)	P değeri
Fitzpatrick deri tipi	1	0	0	N/A
	2	1 (9,1)	8 (15,6)	
	3	9 (81,8)	34 (66,6)	
	4	1 (9,1)	9 (17,7)	
Ten rengi	Açık	7 (63,7)	22 (43,1)	N/A
	Orta	4 (36,4)	28 (54,9)	
	Koyu	0 (0)	1 (1,9)	
Saç rengi	Siyah	5 (45,4)	28 (54,9)	N/A
	Kahverengi	5 (45,4)	18 (35,4)	
	Sarı	1 (9,1)	2 (3,8)	
	Kızıl	0 (0)	3 (5,9)	
Göz rengi	Siyah/koyu kahverengi	0 (0)	6 (10,7)	N/A
	Açık kahverengi	5 (45,4)	30 (58,8)	
	Ela/yeşil	3 (27,2)	10 (19,6)	
	Mavi	3 (27,2)	5 (9,8)	
Mesleki ortam	Açık	2 (18,2)	9 (17,7)	N/A
	Kapalı	4 (36,4)	31 (60,8)	
	Karma	5 (45,4)	11 (21,5)	
<18 yaş güneş yanığı	Evet	7 (63,7)	31 (60,8)	0,860 ^a
	Hayır	4 (36,3)	20 (39,2)	
≥18 yaş güneş yanığı	Evet	2 (18,2)	18 (35,3)	0,478 ^a
	Hayır	9 (81,8)	33 (64,7)	
Solaryum öyküsü	Evet	1 (9,1)	5 (9,8)	0,999 ^a
	Hayır	10 (90,9)	46 (90,2)	

a: Fisher Exact Testi, b: Mann-Whitney-U testi.

18 yaş ve üzeri güneş yanığı öyküleri kıyaslandığında, regresyon görülen hastaların 2'sinde (%18,2) olduğu, 9'unda (%81,8) olmadığı, regresyon görülmeyen hastaların ise

18'ünde (%35,3) olduğu, 33'sinde (%64,7) olmadığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,478$) (Tablo 4.17).

Regresyon öyküsü olan hastaların 1'inde (%9,1) solaryum öyküsü vardı, 10 (%90,9) hastada yoktu. Regresyon öyküsü olmayan 5 (%9,8) hastanın solaryum öyküsü olup 46 (%90,2) hastanın solaryum öyküsü yoktu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,999$) (Tablo 4.17).



5. TARTIŞMA

Keratoakantom, aniden ortaya çıkarak hızlı bir büyüme gösteren, genellikle yaşlı hastaların güneş gören vücut bölgelerinde ortaya çıkan, karakteristik santral keratotik tıkaç içeren krater biçimli bir deri tümörüdür. KA'nın benign veya malign olduğu konusunda tartışmalı görüşler mevcuttur. Dünya sağlık örgütünün 2018 yılında yayınladığı deri tümörleri sınıflandırmasına göre KA iyi diferansiye bir SHK alt tipi olarak sınıflandırılmıştır.(86) Keratoakantomun klinik seyrini ve prognozunu ortaya koymak amacıyla yaptığımız çalışmamızda son 8 yılda hastanemizde tanı almış olan 267 KA tanılı hastanın 284 adet lezyonu retrospektif olarak değerlendirilmiş olup elde edilen bulgular KA'nın regrese olabilen benign bir deri tümörü olduğu görüşünü desteklemektedir. Regresyon görülen hastaların klinik ve demografik özellikleri regresyon görülmeyenlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda KA epidemiyolojisi değerlendirildiğinde, orta-ileri yaş ve erkek cinsiyette daha sık olarak izlendiği ortaya konmuştur.(14) Kingman ve ark. yapmış olduğu 90 KA tanılı hastayı kapsayan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 64,1 yıl, erkek:kadın oranı 1,7:1 olarak bulunmuştur.(87) Kolmodin ve ark. tarafından yapılan ve 584 KA tanılı hastayı kapsayan bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 64 yıl, erkek:kadın oranı 1,4:1 olarak tespit edilmiştir.(88) Çalışmamızda elde edilen verilere göre ortalama tanı yaşı $65,4 \pm 13,5$ yıl, erkek:kadın oranı 1,4:1, olarak sonuçlanmış olup KA görülen yaş aralığı 23-102'dir. Bu veriler KA'nın ileri yaşta ve erkek hastalarda daha sık görüldüğünü desteklemekle birlikte, KA görülebilen yaş aralığının genişliğini de ortaya koymaktadır. Ortalama tanı yaşı erkeklerde $66,6 \pm 13$, kadınlarda $63,5 \pm 13,9$ yıl, medyan tanı yaşı sırasıyla 69 ve 62 yıl olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$).

Ani ortaya çıkan ve aylar içinde hızlıca büyüyen, sonrasında regrese olabilen bir tümör olan KA'nın, kendine has bir klinik seyre sahip olduğu görülmektedir. Lezyonların süre, boyut ve lokalizasyon açısından değerlendirilmesi, klinik açıdan önem arz etmektedir. Kolmodin ve ark. tarafından yapılan ve 738 KA lezyonunu kapsayan çalışmada ortalama

tümör boyutu 9 mm olarak saptanmıştır.(88) Çalışmamızda ortalama lezyon boyutu $9,2\pm5,2$ mm, en küçük lezyon 2 mm ve en büyük lezyon 40 mm olarak görülmüş olup, tümörün ortaya çıkışı ile tanı konması arasında geçen süre ortalama $8,2\pm14,3$ ay, minimum 1 ay, maksimum 96 ay olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde ortalama lezyon süresi $9\pm13,5$ ay, kadınlarda $7,1\pm15,5$ ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,092$).

Lezyonlar yerleşimleri açısından değerlendirildiğinde, Kolmodin ve ark. tarafından yapılan ve 738 KA lezyonunu kapsayan çalışmada 53 (%7) baş-boyun, 238 (%33) kol ve eller, 89 (%12) gövde, 352 (%48) bacak ve ayak yerleşimli lezyon olduğu görülmüştür.(88) Kingman ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise 90 lezyon yerleşimlerine göre sınıflandırıldığında 33 (%36,6) baş-boyun, 8 (%8,9) gövde, 40 (%44,4) üst ekstremitte ve 9 (%10) alt ekstremitte yerleşimli tümör izlenmiştir.(87) Bu çalışmalarda üst ekstremitte yerleşimli lezyonların büyük çoğunluğunun ön kol ve el dorsumunda yerleştiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda 281 lezyonun yerleşim dağılımları incelenmiş olup 158 (%55,6) baş-boyun bölgesi, 47 (%16,5) üst ekstremitte, 35 (%12,3) gövde ve 41 (%14,4) alt ekstremitte yerleşimli lezyon olduğu görülmüştür. Baş-boyun bölgesi ve üst ekstremitenin en sık KA görülen bölgeler olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar KA'nın güneş gören bölgelerde daha sık ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Cinsiyetler arasında tümör yerleşim bölgelerinin farkları karşılaştırdığında erkeklerde en sık baş-boyun (%59,8) ve üst ekstremitte (%18,9) yerleşimi görülürken kadınlarda en sık baş-boyun (%50,9) ve alt ekstremitte (%18,8) tümör saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,059$).

KA, aniden ortaya çıkarak hızlı büyümesi, kubbe şekli, ortasındaki keratotik tıkaç ve krater biçimli görüntüsü nedeniyle klinik olarak kolay tanı konulabilen bir tümördür. Ancak tanının histopatolojik olarak doğrulanması gereklidir. Çalışmamızda 96 (%33,8) tümöre tanısal biyopsi uygulanmıştı. 78 (%27,4) lezyona punch, 13 (%4,6) lezyona insizyonel ve 5 (%1,8) lezyona shave biyopsi uygulanıldığı görüldü. Tanısal biyopsilerin histopatolojik incelenmesi 89 (%31,3) keratoakantom, 2 (%0,7) skuamöz epitelyal hiperplazi, 1 (%0,4) verrü, 1 (%0,4) irrite seboreik keratoz, 1 (%0,4) aktinik keratoz olarak sonuçlanmıştı. 2 (%0,7) hastanın sonucu ise non-spesifikti. KA olarak sonuçlanmayan 7 hastanın lezyonlarına sonrasında total eksizyon uygulandığında bu hastalar KA tanısı aldı. Bu 7 hastaya punch biyopsi uygulanmıştı. Ayrıca punch biyopsi incelemesi KA olarak sonuçlanmasına rağmen total eksizyon sonucu SHK olarak raporlanan 3 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Punch biyopsinin hızlı ve basit uygulanabilirliği, bir tanısal biyopsi yöntemi olarak tercih edilebilirliğini artırmaktadır. Ancak lezyonun yapısal mimarisini

ortaya koyamadığı ve patologa büyük lezyonların tanısında yeterli örnek sağlamadığı için KA tanısında tercih edilmesi önerilmemektedir. Çalışmamızda punch biyopsi sonucu KA olmamasına rağmen total eksizyon sonucunun KA olarak raporlanması punch biyopsinin KA tanısında yetersiz olabileceğini göstermektedir. Boyut olarak 4 mm ve altındaki lezyonlar için 5-6 mm punch aparatı ile lezyonun tamamının yağ dokuyu da içerecek şekilde 1-2 mm marjinle çıkarılması ve histopatolojik incelemeye gönderilmesi önerilebilir. Daha büyük lezyonlarda lezyonun ortasından sağlam deriyi de kapsayarak pasta dilimi şeklinde fusiform uygulanan insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Shave biyopsi deneyimli ellerde derin olarak uygulandığında (soserizasyon) başarılı bir yöntem olup, derin cerrahi sınır pozitiflikleri sıktır.

KA tedavisinde en sık tercih edilen ve önerilen tedavi modalitesi total eksizyondur. Konvansiyonel cerrahi veya Mohs cerrahisi uygulanabilir. Tran ve ark. tarafından yapılan ve 263 KA tanılı hastanın toplam 363 lezyonunun değerlendirildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada, 112 (%30,9) lezyona konvansiyonel cerrahi, 119 (%32,8) lezyona mohs cerrahisi, 8 (%2,2) lezyona elektrodisekasyon ve küretaj, 3 (%0,8) lezyona kriyoterapi uygulanmıştır. Nüks görülen hasta sayısı ve nüks oranları konvansiyonel cerrahi için 1 (%0,9), mohs cerrahisi için 1 (%0,8), elektrodisekasyon ve küretaj için 1 (%12,5) ve kriyoterapi için 1 (%33,3) olarak bulunmuştur. Tüm tedavi modaliteleri gözetildiğinde ortalama nüks süresi 3 aydır. 27 (%7,4) lezyon ise regresyon açısından 3 ay takip edilmiş olup, 3. ayın sonunda 27 lezyonun 23'ünün (%85,2) gerilediği ve 4 (%14,8) lezyonun persiste ettiği gözlenmiştir.(44) Kolmodin ve ark. tarafından yapılan ve 738 KA'nın tanı ve tedavi modalitelerinin değerlendirildiği çalışmada 523 (%71) total eksizyon, 50 (%7) punch biyopsi, 90 (%12) shave biyopsi, 71 (%10) küretaj uygulandığı bildirilmiş olup nüks oranları hakkında bilgi verilmemiştir.(88) Çalışmamızda, 284 hastanın 225'ine (%79,2) total eksizyon uygulanmıştı. Eksizyon materyallerinin histopatolojik incelemesinde 219'u (%77,1) KA, 6'sı (%2,1), skar dokusu olarak raporlandı. Bu hastaların 2'sine re-eksizyon uygulandı. Re-eksizyon uygulama nedenleri bir hastada derin cerrahi sınır pozitifliği, diğer hastada yabancı cisim reaksiyonunun nüks şüphesi olarak değerlendirilmesiydi. Total eksizyon uygulanan 1 (%0,4) hastada nüks görüldü. Eksizyon yapılmayan 6 (%2,1) hastaya kriyoterapi ve 1 (%0,4) hastaya elektrokoterizasyon uygulanarak tedavi sağlandı, takiplerinde nüks izlenmedi.

Regresyon, KA'nın benign karakterde bir tümör olduğunun en önemli göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Regresyon mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, sitotoksik CD8+ T hücrelerinin etkisi, apoptozu tetikleyen faktörler ve kıl folikülünün

regresyon fazı gibi çeşitli immünolojik ve non-immünolojik modeller ile açıklanmaya çalışılmıştır.(14) Griffiths W. tarafından yapılan ve 11 yıllık izlemi kapsayan bir çalışmada, KA olarak değerlendirilen lezyonu olan ve ortalama yaşı 65 olan 19 hasta regresyon açısından izlenmişti. Hastaların tanı anındaki lezyon süresi ortalama 9 haftaydı. 19 hastadan 5'i izlem sırasında büyüme paterni gösterdiği için eksize edilmişti. Kalan 14 hasta regresyon açısından izlendiğinde tümörün ilk ortaya çıkışından itibaren ortalama 27 hafta (12-64 hafta)'da regresyon görüldü. Bu hastaların 4 tanesinin biyopsisi olup kalan hastalar yalnızca klinik tanıyla takip edilmişti. Biyopsi alınan 4 hastanın ortalama regresyon süresi 34 haftaydı. 14 hasta regresyon sonrasında ortalama 3 yıl 5 ay takip edilmiş olup takipler sırasında nüks izlenmemişti.(57) Savage ve ark. tarafından yapılan ve literatürdeki 113 makaleyi tarayarak sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışmada KA ve SHK klinik davranışları açısından kıyaslanmıştı. KA tanılı 445 hastanın 52'sinde (%11,6) regresyon görülmüş, 393 hasta tedavi edilmiş ve tedavi uygulanan hastaların 18'inde (%4,6) nüks izlenmişti. SHK tanılı 429 hastanın 61'sinde (%14,2) tedaviye rağmen metastaz görüldüğü, takipler sırasında 24 (%5,6) hastanın ex olduğu, hiçbir SHK'nın regresyon göstermediği belirtilmişti. Buna karşılık 445 KA tanılı hastanın hiçbirinde metastaz veya KA'ya bağlı mortaliteden bahsedilmemişti.(89) Takai ve ark. tarafından yapılan ve KA'nın tanısal biyopsi sonrası klinik seyrini ortaya koymayı amaçlayan çalışmada, 66 KA benzeri lezyondan 53 tanesi KA ile uyumlu gelerek takipe alınmıştı. 8 haftalık takip sonrasında 43 (%81,1) lezyonun tam regresyon ve 9 (%17) lezyonun kısmi regresyon (lezyon boyutunda en az %25 küçülme) gösterdiği, 1 (%1,9) lezyonunda ise regresyon görülmediği ve tümör boyutunun arttığı kaydedilmişti.(90) Çalışmamızda 284 KA'nın 34'ünde (%12) regresyon izlendi. Muayeneye çağrılan 62 hastanın 11'inde (%17,7) regresyon görüldü. Bu 62 hastanın hiçbirinde metastaz öyküsü ve metastaza dair muayene bulgusu mevcut değildi. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna total eksizyon uygulandığı için KA klinik seyrinde gerçek regresyon oranlarını belirlemek mümkün olmamıştır. Hastaların tanısal biyopsi sonrasında tedavi yerine izlemiyle planlanacak bir çalışma KA'nın gerçek regresyon oranlarını ortaya koyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki mevcut veriler ve çalışmamızda ortaya koyduğumuz veriler KA'nın SHK aksine regresyon gösterebilen benign bir tümör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda demografik, klinik faktörler, fenotip özellikleri ve güneş alışkanlıklarının regresyonla ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Cinsiyet, tanı yaşı, lezyon süre, boyut, lokalizasyon özellikleri, sigara kullanımı, lezyonun olduğu bölgede travma öyküsü muayeneyi kabul eden 62 hastada değerlendirilmiş ve regresyon olan 11 hasta ile diğer hastalar arasında bu özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo

4.15). Lezyon lokalizasyonlarına BHK ve SHK prognozunda önemli rol oynayan risk bölge dağılımına göre bakıldığında, 284 lezyondan regresyon izlenen 34 lezyonun 13 (%38,2) H (yüksek risk), 8 (%23,5) M (orta risk) ve 13'ünün (%38,2) L (düşük risk) bölgesinde yerleştiği görülmüştür. Bu veriler, HML risk bölgelerinin KA klinik seyrinde prognostik bir anlamı olmadığını düşündürmektedir. Fenotip ve güneş alışkanları açısından regresyon görülen ve diğer hastalar deri tipi, ten, saç ve göz rengi, mesleki ortam, güneş yanığı öyküsü açısından karşılaştırıldığında bu özellikler için istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.17).

KA'nın daha sık olarak orta-ileri yaşta ve açık tenli, güneş maruziyet öyküsü olan insanlarda görülen bir tümör olması, özellikle malign deri tümörlerinin eşlik edebileceğini göstermektedir. Çalışmamıza dahil olan 267 hastanın 31'inde (%11,6) deri kanseri öyküsü mevcuttu. Bilinen deri kanserleri 17 (%6,3) BHK, 16 (%6) SHK, 2 (%0,8) melanom, 2 mikozis fungoides (%0,8), 2 (%0,8) bowen hastalığıydı. Deri kanseri öyküsü olan 31 hastanın 20'si (%64,5) ilk deri kanseri tanısını KA'dan önce, 6'sı (%19,3) KA'dan sonra ve 5'i (%16,2) KA ile aynı anda almıştı. KA'dan önce deri kanseri tanısı alan hastalar ortalama $3,2 \pm 3,6$ yıl önce, KA'dan sonra alanlar ise ortalama $2,6 \pm 1,9$ yıl sonra bu tanıyı almıştı. 57 hastada deri kanseri olmadığı bilinirken, 179 (%67) hastada deri kanseri olduğuna veya olmadığına dair veri bulunamadı. Bu veriler, KA tanısı alan hastaların ilk muayene ve kontrol muayenelerinde deri kanserleri açısından da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. KA tanısı almış her hastaya tüm vücut muayanesi yapılarak melanom ve non-melanom deri kanserleri araştırılmalıdır.

267 hastanın 12'sinde (%4,5) sistemik malignite öyküsü vardı. 11 (%4,1) hastada solid organ maligniteleri, 1 (%0,4) hastada lenfoproliferatif malignite eşlik etmekteydi. Çeşitli kemoterapiler ve immünsüpresif ilaçlar, malignitelere bağlı bozulmuş immün regülasyonun, tedavide kullanılan iyonize radyasyonun hem KA hem deri kanserleri patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Sistemik malignite öyküsü olan hastalarda KA ve deri kanserleri açısından detaylı fizik muayene yapılmalıdır.

Çalışmamızda muayeneye çağrılan 62 hastanın tanı tarihleri ile muayeneye çağrılması arasında geçen süre toplamı ortalama $38,2 \pm 26$ ay olup en kısa 1 ay, en uzun toplam süre ise 68 aydı. Bu hastaların 4'ünde (%6,4) yeni deri tümörü saptanmış ve tanısal biyopsi uygulanmıştır. Histopatolojik incelemeler 2 (%3,2) hastada keratoakantom, 1 (%1,6) hastada irrite seboroik keratoz ve 1 (%1,6) hastada proliferatif aktinik keratoz olarak sonuçlandı. Bulgular KA tanılı hastalarda yeni KA gelişebileceğini göstermektedir.

Bu hastalarda eşlik eden diğer lezyonlar da araştırılmıştır. 17 (%27,4) hastada aktinik keratoz, 47 (%75,8) hastada seboreik keratoz, 56 (%90,3) hastada solar lentigo görülmüş olup 3 (%4,8) hastada displastik nevüs öyküsü vardı. Hastaların nevüs sayıları 33 (%53,2) hastada 0-20, 27 (%43,5) hastada 20-50 ve 2 (%3,2) hastada 50'nin üzerinde olarak görüldü. KA'nın ileri yaş ve güneş maruziyeti olan hastalarda görülmesi eşlik eden lezyonlarla birlikteliğini açıklamaktadır. Nevus sayısının KA gelişimi ile ilişkisi gösterilememiştir.

KA sıklıkla güneş gören vücut bölgelerinde ve açık tenli insanlarda görülmektedir. Ultraviyole maruziyeti hem KA hem de deri maligniteleri açısından önemli risk teşkil etmektedir. Cleason ve ark. tarafından KA'nın risk faktörlerini ortaya koymak amaçlı Avustralyada yapılan bir çalışmada, 576 KA tanılı hasta, fenotip ve güneş alışkanlıkları açısından değerlendirilmişti. Hastalar Avustralyada yıl boyunca güneş alan bir iklimde yaşayan açık tenli hastalar olup bu popülasyonda KA insidansı 409/100.000 bulunmuştu. Bu çalışmada KA ile deri rengi, bronzlaşabilme, çocukluk çağı güneş yanığı öyküsü, UVR maruziyeti, aktinik keratoz ve SHK öyküsü varlığının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Açık rengi olan hastaların koyu tenli hastalara göre 3 kat, bronzlaşamayan hastaların ise bronzlaşabilenlere göre 1.5 kat, SHK öyküsü olanların 6 kat daha yüksek riske sahip olduğu ortaya konmuştur.(91) Çalışmamızda muayeneye çağrılan 62 hastanın fenotip ve güneş alışkanlıkları değerlendirilmiştir. 62 hastadan 52'si (%83,8) fitzpatrick deri tipi 2 ve 3, 10'u (%16,2) ise deri tipi 4'tü. 61 (%98,4) hastanın deri rengi açık ve orta iken yalnızca 1 (%1,6) hasta koyu deri rengine sahipti. 56 (%90,3) hasta siyah/kahverengi, 6 (%9,7) hasta sarı ve kırmızı saç rengine sahipti. 41 (%66,1) hasta siyah/kahverengi, 21 (%33,9) hasta el/yeşil/mavi göz rengine sahipti. 27 (%43,5) hasta açık ve karma, 35 (%56,5) hasta ise kapalı mesleki ortamda çalışmaktaydı. 62 hastanın 24'ünde (38,7) 18 yaş öncesi güneş yanığı öyküsü vardı. 42 (%67,7) hastada ise erişkin dönemde güneş yanığı öyküsü mevcuttu. Hastaların yalnızca 7'si (%11,3) güneş koruyucu kullandığını ifade etti. Kümülatif güneş maruziyetini ölçmekte subjektif ancak etkili bir yöntem olan dermoskopik yaşlanma ölçeği skor ortalamaları ise $17,3 \pm 4,1$, en düşük skor 6, en yüksek skor ise 25'ti. Bulgular çalışmanın yapıldığı bölgenin yıl içinde güneşli gün sayısı, bu bölgede yaşayan insanların etnik kökeni göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Literatürdeki çalışmalar ve tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde deri tipi 1-2-3, açık ve orta ten rengi, mesleki ortam, güneş yanığı öyküsü ve kümülatif güneş maruziyetinin KA gelişim riskini artırdığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza dahil olan ve muayeneye çağrılan 62 hasta UVR dışında diğer risk faktörlerinin varlığı açısından sorgulandı. 5 (%8,1) hasta deri kanseri öyküsü, 4 (%6,5)

hastada sistemik malignite öyküsü, 4 (%6,5) hastada ailede deri kanseri öyküsü, 41 (%66,1) hastada ortalama 32,6±17,8 paket/yıl sigara kullanımı öyküsü, 20 (%32,3) hastada lezyonun geliştiği bölgede travma öyküsü, 1(%1,6) hastada fototerapi öyküsü, 6 (%9,7) hastada solaryum öyküsü, 1 (%1,6) hastada transplantasyon öyküsü, 2 (%3,2) hastada radyoterapi öyküsü, 4 (%6,5) hastada immünsüpresif ilaç kullanımı görüldü. Hiçbir hasta BRAF inhibitörü kullanmıyordu ve HIV pozitif olan hasta yoktu. Cleason ve ark. tarafından yapılan çalışmada sigara kullanımının KA riskini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, hastada keratinosit kanser eksizyon öyküsü olmasının KA riskini 6 kat arttırdığı belirtilmiştir.(91) Fototerapi ve solaryumun deri kanserleri riskini artırdığı bilinmektedir.(78) Çalışmamızda KA tanılı hastalarda sigara kullanım oranı %66,1 bulunmuştur. Ayrıca lezyon bölgesinde travma öyküsü hastaların %32'sinde görülmüş olup KA etyopatogenezinde sigara ve travmanın rolü olabileceğini göstermektedir. Diğer risk faktörleri açısından hasta sayısı yetersiz olup daha geniş popülasyon üzerinde araştırılmalıdır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Hastaların bazı parametrelerine ulaşılammış, muayene ve takipler sırasında kaydedilen bilgiler üzerinden verilere ulaşılmıştır. Ayrıca toplam hasta sayısının düşüklüğü, hastaların yalnızca 1/3'ünün kontrol muayenesini kabul etmiş olması bir diğer limitasyondur.

Sonuç olarak, KA, ileri yaşta, erkek hastalarda daha sık görülen, baş-boyun ve üst ekstremiteleri daha sık tutan, regresyon fenomeninin görüldüğü kutanöz benign krater biçimli tümördür. KA gelişiminde UVR'nin rol oynadığı, fenotip, güneş alışkanları, güneş yanığı öyküsü, deri kanseri öyküsü, sigara kullanımı gibi etkenler risk faktörüdür. Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdan elde edilen veriler KA'nın benign karakterde bir tümör olduğunu gösterse de, dermatolojik muayenede KA ile uyumlu bir lezyon görüldüğünde lezyonun total eksizyonu planlanmalıdır. Bunun en önemli sebebi KA ile SHK'nın klinik olarak ayrımının güç olmasıdır. Ayrıca tanısal biyopsi uygulanacak hastalarda punch biyopsi öncelikle düşünülmeli, lezyonun ortasını ve sağlam deriyi içerecek şekilde fusiform insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Tanısal biyopsi sonucu KA ile uyumlu gelen hastalarda 4-8 hafta içerisinde lezyonda küçülme veya tam regresyon görülmemesi durumunda mutlaka total eksizyon planlanmalıdır. KA tanısı alan hastaların total eksizyon sonrasında ilk kontrol muayenesi 3-6 ay sonra yapılmalı, sonrasında yılda bir takip edilmelidir. Bildiğimiz kadarı ile ülkemizde KA'ların özelliklerinin araştırıldığı daha geniş bir deri mevcut değildir. Çalışmamız özellikle ülkemizdeki KA olgularının demografik ve klinik özellikleri, risk faktörleri ve prognozu hakkında literatüre katkıda bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

- 2015-2023 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde klinik ve histopatolojik olarak KA tanısı alan 267 hasta retrospektif olarak incelenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar telefonla aranarak muayeneye çağırılmış ve 62 hasta muayeneye gelmeyi kabul etmiştir.
- Çalışmamızda yer alan 267 hastanın ortalama tanı yaşı $65,4 \pm 13,5$ yıl, erkek/kadın oranı 1,4:1 olarak saptanmıştır. Ortalama tanı yaşı erkeklerde $66,6 \pm 13$, kadınlarda $63,5 \pm 13,9$ yıl, medyan tanı yaşı sırasıyla 69 ve 62 yıl olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$).
- Çalışmaya dahil olan 267 hastanın toplam 284 lezyonu bulunmaktadır. Birden fazla lezyonu olan 7 erkek ve 2 kadın vardır. Lezyon boyutu bilinen 268 tümörün ortalama boyutu $9,2 \pm 5,2$ mm, en küçük lezyon 2 mm ve en büyük lezyon 40 mm olarak saptanmıştır.
- Lezyon süresi bilinen 130 tümörün ortaya çıkışı ile tanı konması arasında geçen süre ortalama $8,2 \pm 14,3$ ay, minimum 1 ay, maksimum 96 ay olarak saptanmıştır. Erkeklerde ortalama lezyon süresi $9 \pm 13,5$ ay, kadınlarda $7,1 \pm 15,5$ ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,092$).
- Lezyon lokalizasyonu bilinen 284 tümörün yerleşimleri 158 (%55,6) baş-boyun bölgesi, 47 (%16,5) üst ekstremité, 35 (%12,3) gövde ve 41 (%14,4) alt ekstremité olarak saptanmıştır. Baş-boyun bölgesi ve üst ekstremité en sık KA görülen bölgeler olarak sonuçlanmıştır.
- Cinsiyetler arasında tümör yerleşim bölgelerinin farkları karşılaştırdığında erkeklerde en sık baş-boyun (%59,8) ve üst ekstremité (%18,9) yerleşimi görülürken kadınlarda en sık baş-boyun (%50,9) ve alt ekstremité (%18,8) tümör saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,059$).
- 284 KA'nın 96'sına (%33,8) tanısal biyopsi uygulanmıştır. 78 (%27,4) lezyona punch, 13 (%4,6) lezyona insizyonel ve 5 (%1,8) lezyona shave biyopsi yapılmış

olup, histopatolojik incelemede 89 (%31,3) keratoakantom, 2 (%0,7) skuamöz epitelyal hiperplazi, 1 (%0,4) verrü, 1 (%0,4) irrite seboreik keratoz, 1 (%0,4) aktinik keratoz olarak raporlanmıştır. 2 (%0,7) hastanın sonucu ise non-spesifiktir.

- 284 hastanın 225'ine (%79,2) total eksizyon uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede 219 (%77,1) KA, 6 (%2,1) skar dokusu olarak raporlanmıştır. 2 hastaya cerrahi sınır pozitifliği ve yabancı cisim reaksiyonu nedeniyle re-eksizyon uygulanmıştır. Total eksizyon uygulanan 1 (%0,004) hastada nüks görülmüştür.
- Eksizyon yapılmayan 6 (%2,1) hastaya kriyoterapi ve 1 (%0,4) hastaya elektrokoterizasyon uygulanmıştır. Takiplerinde nüks izlenmemiştir.
- 284 KA'nın 34'ünde (%12), muayeneye çağrılan 62 hastanın 11'inde (%17,7) regresyon mevcuttur. Bu lezyonların HML bölgelerine göre 13 (%38,2) H (yüksek risk), 8 (%23,5) M (orta risk) ve 13'ünün (%38,2) L (düşük risk) bölgesinde yerleştiği görülmüştür.
- Demografik, klinik, fenotip özellikleri ve güneş alışkanlıklarının regresyonla ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Muayeneye çağrılan 62 hastada cinsiyet, tanı yaşı, lezyon süre, boyut, lokalizasyon özellikleri, sigara kullanımı ve lezyonun olduğu bölgede travma öyküsü, deri tipi, ten, saç ve göz rengi, mesleki ortam, güneş yanığı öyküsü değerlendirildiğinde regresyon görülen 11 hasta ile diğer hastalar arasında bu özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.15 ve 4.16).
- 267 hastanın 31'inde (%11,6) deri kanseri öyküsü mevcuttur. Tanıları 17 (%6,3) BHK, 16 (%6) SHK, 2 (%0,8) melanom, 2 mikozis fungoides (%0,8), 2 (%0,8) bowen hastalığıdır. 57 hastada deri kanseri olmadığı bilinirken, 179 (%67) hastanın deri kanseri öyküsü hakkında verilerine ulaşamamıştır.
- 267 hastanın 12'sinde (%4,5) sistemik malignite öyküsü mevcuttur. 11 (%4,1) hastada solid organ, 1 (%0,4) hastada lenfoproliferatif malignite tanısı mevcuttur. 58 (%21,7) hastada sistemik malignite öyküsü olmadığı bilinirken, 197 (%73,7) hastanın sistemik kanser öyküsü hakkında verilerine ulaşamamıştır.
- Muayeneye çağrılan 62 hastanın tanı tarihleri ile muayeneye çağırılması arasında geçen süre toplamı ortalama $38,2 \pm 26$ ay olup en kısa 1 ay, en uzun toplam süre ise 68 aydır. Hastaların dermatolojik muayanesinde 4 (%6,4) hastada yeni deri tümörü saptanarak tanısal biyopsi uygulanmıştır. Muayenede yeni saptanan deri tümörlerinin 2'si (%3,2) keratoakantom, 1'i (%1,6) irrite seboreik keratoz ve 1 (%1,6) tanesi proliferatif aktinik keratozdur.
- Bu hastada eşlik eden lezyonlar araştırılmıştır. 17 (%27,4) hastada aktinik keratoz, 47 (%75,8) hastada seboreik keratoz, 56 (%90,3) hastada solar lentigo görülmüştür.

3 (%4,8) hastada displastik nevüs öyküsü mevcuttur. Hastaların nevüs sayıları 33 (%53,2) hastada 0-20, 27 (%43,5) hastada 20-50 ve 2 (%3,2) hastada 50'nin üzerinde olarak izlenmiştir.

- Muayeneye çağrılan 62 hastanın fenotip ve güneş alışkanlıkları değerlendirilmiştir. 52 (%83,8) hastanın fitzpatrick deri tipi 2 ve 3, 10'u (%16,2) ise deri tipi 4'tür. 61 (%98,4) hastanın deri rengi açık ve orta, 1 (%1,6) hastanın koyudur. 56 (%90,3) hasta siyah/kahverengi, 6 (%9,7) hasta sarı ve kızıl saç rengine sahiptir. 41 (%66,1) hasta siyah/kahverengi, 21 (%33,9) hasta ela/yeşil/mavi göz rengine sahiptir. 27 (%43,5) hasta açık ve karma, 35 (%56,5) hasta ise kapalı mesleki ortamda çalışmaktadır. 62 hastanın 24'ünde (38,7) 18 yaş öncesi, 42 (%67,7) hastada ise erişkin dönemde güneş yanığı öyküsü mevcuttur. Hastaların 7'si (%11,3) güneş koruyucu kullanmaktadır. Dermoskopik yaşlanma ölçeği skor ortalamaları $17,3 \pm 4,1$, en düşük skor 6, en yüksek skor ise 25'tir.
- Muayeneye çağrılan 62 hasta UVR dışında diğer risk faktörleri açısından sorgulandığında, 5 (%8,1) hastada deri kanseri öyküsü, 4 (%6,5) hastada sistemik malignite öyküsü, 4 (%6,5) hastada ailede deri kanseri öyküsü, 41 (%66,1) hastada ortalama $32,6 \pm 17,8$ paket/yıl sigara kullanımı öyküsü, 20 (%32,3) hastada lezyonun geliştiği bölgede travma öyküsü, 1 (%1,6) hastada fototerapi öyküsü, 6 (%9,7) hastada solaryum öyküsü, 1 (%1,6) hastada transplantasyon öyküsü, 2 (%3,2) hastada radyoterapi öyküsü, 4 (%6,5) hastada immünsüpresif ilaç kullanımı olduğu öğrenilmiştir. BRAF inhibitörü kullanan ve HIV pozitif olan hasta yoktur.
- Klinik olarak KA şüphesi halinde mümkünse total eksizyon yapılmalı, lezyonun total eksizyonu mümkün değilse lezyonun ortasını ve sağlam deriyi içerecek şekilde fusiform insizyonel biyopsi uygulanmalıdır. Punch ve shave biyopsi teknikleri önerilmemektedir.
- Tanısal biyopsi sonucu KA ile uyumlu gelen hastalarda mümkünse total eksizyonla tümörün tamamı alınmalıdır. Total eksizyonun mümkün olmadığı durumlarda lezyonun küçülmesi (en az %25) veya tam regresyonu sık takiple 4-8 hafta izlenebilir, intralezyoner metotreksat, elektrodessikasyon ve küretaj, kriyoterapi gibi tedavi modaliteleri uygulanabilir. Takip sırasında lezyon boyutunda artış görülmesi total eksizyon endikasyonudur.
- KA tanısı alan hastaların total eksizyon sonrası ilk kontrol muayenesi 3-6 ay sonra olmalı, sonrasında yılda bir takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1220-33.
2. Ogita A, Ansai SI. What is a solitary keratoacanthoma? A benign follicular neoplasm, frequently associated with squamous cell carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11.
3. Karaa A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *Int J Dermatol*. 2007;46:671-8.
4. Schwartz RA. Keratoacanthoma: a clinico-pathologic enigma. *Dermatol Surg*. 2004;30:326-33; discussion 33.
5. Weedon D, Malo J, Brooks D, Williamson R. Keratoacanthoma: is it really a variant of squamous cell carcinoma? *ANZ J Surg*. 2010;80:129-30.
6. Beham A, Regauer S, Soyer HP, Beham-Schmid C. Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 1998;5:269-80.
7. Sánchez Yus E, Simón P, Requena L, Ambrojo P, de Eusebio E. Solitary keratoacanthoma: a self-healing proliferation that frequently becomes malignant. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:305-10.
8. Buescher L, DeSpain JD, Diaz-Arias AA, Roller JA. Keratoacanthoma arising in an organoid nevus during childhood: case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 1991;8:117-9.
9. Sullivan JJ. Keratoacanthoma: the Australian experience. *Australas J Dermatol*. 1997;38 Suppl 1:S36-9.
10. Dufresne RG, Marrero GM, Robinson-Bostom L. Seasonal presentation of keratoacanthomas in Rhode Island. *Br J Dermatol*. 1997;136:227-9.
11. Misago N, Inoue T, Nagase K, et al. Crater/ulcerated form of infundibular squamous cell carcinoma: A possible distinct entity as a malignant (or high-grade) counterpart to keratoacanthoma. *J Dermatol*. 2015;42:667-73.
12. Mandrell JC, Santa Cruz D. Keratoacanthoma: hyperplasia, benign neoplasm, or a type of squamous cell carcinoma? *Semin Diagn Pathol*. 2009;26:150-63.
13. Ramselaar CG, Ruitenber EJ, Kruizinga W. Regression of induced keratoacanthomas in anagen (hair growth phase) skin grafts in mice. *Cancer Res*. 1980;40:1668-73.
14. Ko CJ. Keratoacanthoma: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:254-61.
15. Corominas M, Kamino H, Leon J, Pellicer A. Oncogene activation in human benign tumors of the skin (keratoacanthomas): is HRAS involved in differentiation as well as proliferation? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:6372-6.
16. Hu W, Cook T, Oh CW, Penneys NS. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:473-5.
17. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012;366:207-15.
18. Zalaudek I, Bonifazi E, Ferrara G, Argenziano G. Keratoacanthomas and spitz tumors: are they both 'self-limiting' variants of malignant cutaneous neoplasms? *Dermatology*. 2009;219:3-6.
19. Bunker CB. Keratoacanthoma, trauma, and cryotherapy. *Dermatol Surg*. 2011;37:1709.
20. Chowdhury RK, Padhi T, Das GS. Keratoacanthoma of the conjunctiva complicating xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71:430-1.
21. Gewirtzman A, Meirson DH, Rabinovitz H. Eruptive keratoacanthomas following carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg*. 1999;25:666-8.
22. Goldberg LH, Silapunt S, Beyrau KK, Peterson SR, Friedman PM, Alam M. Keratoacanthoma as a postoperative complication of skin cancer excision. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:753-8.
23. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nat Genet*. 2011;43:365-9.
24. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:558-66.

25. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist*. 2013;18:314-22.
26. Miot HA, Miot LD, da Costa AL, Matsuo CY, Stolf HO, Marques ME. Association between solitary keratoacanthoma and cigarette smoking: a case-control study. *Dermatol Online J*. 2006;12:2.
27. Neagu N, Dinzani C, Venuti A, et al. The role of HPV in keratinocyte skin cancer development: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:40-6.
28. Pattee SF, Silvis NG. Keratoacanthoma developing in sites of previous trauma: a report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:S35-8.
29. Smith KJ, Haley H, Hamza S, Skelton HG. Eruptive keratoacanthoma-type squamous cell carcinomas in patients taking sorafenib for the treatment of solid tumors. *Dermatol Surg*. 2009;35:1766-70.
30. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol*. 2014;53:131-6.
31. Janette A, Pecaro B, Loneragan M, Lingen MW. Solitary intraoral keratoacanthoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54:1026-30.
32. Oliwiecki S, Peachey RD, Bradfield JW, Ellis J, Lovell CR. Subungual keratoacanthoma--a report of four cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:230-5.
33. Ozkan F, Bilgiç R, Cesur S. Vulvar keratoacanthoma. *Apmis*. 2006;114:562-5.
34. Perdigão FB, Pierre-Filho Pde T, Natalino RJ, Caldato R, Torigoe M, Cintra ML. Conjunctival keratoacanthoma. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59:135-7.
35. Ujiie H, Kato N, Natsuga K, Tomita Y. Keratoacanthoma developing on nevus sebaceous in a child. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:S57-8.
36. Webb AJ, Ghadially FN. Massive or giant keratoacanthoma. *J Pathol Bacteriol*. 1966;91:505-9.
37. Xiao H, Hooper PB, Umphress BA, Wolverton JE. Keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Dermatol Online J*. 2021;27.
38. Agarwal M, Chander R, Karmakar S, Walia R. Multiple familial keratoacanthoma of Witten and Zak - A report of three siblings. *Dermatology*. 1999;198:396-9.
39. Nofal A, Assaf M, Nofal E, Alradi M. Generalized eruptive keratoacanthoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:397-404.
40. Lin MJ, Pan Y, Jalilian C, Kelly JW. Dermoscopic characteristics of nodular squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4:9-15.
41. Ogita A, Ansai SI, Misago N, Anan T, Fukumoto T, Saeki H. Histopathological diagnosis of epithelial crateriform tumors: Keratoacanthoma and other epithelial crateriform tumors. *J Dermatol*. 2016;43:1321-31.
42. Misago N, Takai T, Toda S, Narisawa Y. The changes in the expression levels of follicular markers in keratoacanthoma depend on the stage: keratoacanthoma is a follicular neoplasm exhibiting infundibular/isthmic differentiation without expression of CK15. *J Cutan Pathol*. 2014;41:437-46.
43. Misago N, Inoue T, Koba S, Narisawa Y. Keratoacanthoma and other types of squamous cell carcinoma with crateriform architecture: classification and identification. *J Dermatol*. 2013;40:443-52.
44. Tran DC, Li S, Henry S, Wood DJ, Chang ALS. An 18-year retrospective study on the outcomes of keratoacanthomas with different treatment modalities at a single academic centre. *Br J Dermatol*. 2017;177:1749-51.
45. Garcia-Zuazaga J, Ke M, Lee P. Giant keratoacanthoma of the upper extremity treated with mohs micrographic surgery: a case report and review of current treatment modalities. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2:22-5.
46. Nedwich JA. Evaluation of curettage and electrodesiccation in treatment of keratoacanthoma. *Australas J Dermatol*. 1991;32:137-41.
47. Annett NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:989-93.
48. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, et al. [Intralesional infusion of methotrexate as neoadjuvant therapy improves the cosmetic and functional results of surgery to treat keratoacanthoma: results of a randomized trial]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:605-15.
49. Moss M, Weber E, Hoverson K, Montemarano AD. Management of keratoacanthoma: 157 tumors treated with surgery or intralesional methotrexate. *Dermatol Surg*. 2019;45:877-83.
50. Goette DK, Odom RB. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol*. 1980;2:212-6.
51. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:689-702.
52. Caccialanza M, Sopelana N. Radiation therapy of keratoacanthomas: results in 55 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:475-7.
53. Goldschmidt H, Sherwin WK. Radiation therapy of giant aggressive keratoacanthomas. *Arch Dermatol*. 1993;129:1162-5.
54. Gray RJ, Meland NB. Topical 5-fluorouracil as primary therapy for keratoacanthoma. *Ann Plast Surg*. 2000;44:82-5.

55. Jeon HC, Choi M, Paik SH, Ahn CH, Park HS, Cho KH. Treatment of keratoacanthoma with 5% imiquimod cream and review of the previous report. *Ann Dermatol.* 2011;23:357-61.
56. Alloo A, Garibyan L, LeBoeuf N, et al. Photodynamic therapy for multiple eruptive keratoacanthomas associated with vemurafenib treatment for metastatic melanoma. *Arch Dermatol.* 2012;148:363-6.
57. Griffiths RW. Keratoacanthoma observed. *Br J Plast Surg.* 2004;57(4):485-501.
58. Aydin F, Senturk N, Sabanciler E, Canturk MT, Turanli AY. A case of Ferguson-Smith type multiple keratoacanthomas associated with keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to oral acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:683-6.
59. Vandergriff T, Nakamura K, High WA. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski treated with isotretinoin. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:1069-71.
60. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:237-47.
61. Stang A, Khil L, Kajüter H, et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 8:6-10.
62. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:621-9.
63. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2006;47:28-33.
64. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British association of dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol.* 2014;170:245-60.
65. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51:1989-2007.
66. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:1-21; quiz 2-4.
67. Pekarek B, Buck S, Osher L. A comprehensive review on Marjolin's ulcers: Diagnosis and treatment. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2011;3:60-4.
68. Paolino G, Donati M, Didona D, Mercuri SR, Cantisani C. Histology of non-melanoma skin cancers: an update. *Biomedicines.* 2017;5.
69. Combalia A, Carrera C. Squamous cell carcinoma: An update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept.* 2020;10:e2020066.
70. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. NCCN Guidelines® insights: Squamous cell skin cancer, version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:1382-94.
71. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152:419-28.
72. LeBoeuf NR, Schmults CD. Update on the management of high-risk squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:26-34.
73. Waxweiler W, Sigmon JR, Sheehan DJ. Adjunctive radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Surg Oncol.* 2011;104:104-5.
74. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:873-84.
75. Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138:1462-70.
76. Chung JH, Kang S, Varani J, Lin J, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2000;115:177-82.
77. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas.* 2000;35:107-17.
78. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, et al. Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-SunExp study. *J Epidemiol.* 2018;28:27-33.
79. Gilchrist BA. Photoaging. *J Invest Dermatol.* 2013;133:E2-6.
80. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157:874-87.
81. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer.* 2006;94:743-51.
82. Black HS, deGrujil FR, Forbes PD, et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol B.* 1997;40:29-47.
83. Kozma B, Eide MJ. Photocarcinogenesis: an epidemiologic perspective on ultraviolet light and skin cancer. *Dermatol Clin.* 2014;32:301-13.
84. Baillie L, Askew D, Douglas N, Soyer HP. Strategies for assessing the degree of photodamage to skin: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol.* 2011;165:735-42.
85. Isik B, Gurel MS, Erdemir AT, Kesmezacar O. Development of skin aging scale by using dermoscopy. *Skin Res Technol.* 2013;19:69-74.

86. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours. 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018. p: 36-38.
87. Kingman J, Callen JP. Keratoacanthoma. A clinical study. Arch Dermatol. 1984;120:736-40.
88. Kolmodin A, Pandeya NP, Olsen CM, Dusingize JC, Whiteman DC, Claeson M. Patient and tumour characteristics of keratoacanthoma in a large, community-based cohort study from Queensland, Australia. Acta Derm Venereol. 2021;101:adv00469.
89. Savage JA, Maize JC, Sr. Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. Am J Dermatopathol. 2014;36:422-9.
90. Takai T, Misago N, Murata Y. Natural course of keratoacanthoma and related lesions after partial biopsy: clinical analysis of 66 lesions. J Dermatol. 2015;42:353-62.
91. Claeson M, Pandeya N, Dusingize JC, et al. Assessment of incidence rate and risk factors for keratoacanthoma among residents of Queensland, Australia. JAMA Dermatol. 2020;156:1324-32.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Keratoakantom tanılı hastalarda klinik ve prognostik faktörlerin araştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Vefa Aslı Erdemir- Dr Umut Mert Yıldırım- Dr Öğretim Üyesi Ozan Erdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐			
	Gözlensel ilaç çalışması	☐			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0337	Tarih: 24.05.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
ETİK KURULU BAŞKANI
Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 24.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Keratoakantom tanımlı hastalarda klinik ve prognostik faktörlerin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *			İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Hacer Hırcan Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİV.
GÖZTEPE E.A.H.
Etik Kurulu Başkanı Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
Unvanı: Tıbbi Farmakoloji
İmza: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

EK-2: Hasta Takip Formu

KERATOAKANTOM HASTA TAKİP FORMU

Tarih: _____ Telefon: _____

Doğum Tarihi: _____

Protokol no: _____ Meslek: _____

Keratoakantom Tanı tarihi: _____

Tanı Yaşı: _____

Lezyonun Boyut ve Lokalizasyonu: _____

Lezyonun Fark Edilmesi ile Eksizyon/Biyopsi Arasında Geçen Süre: _____

Punch Biyopsi yapıldı mı? evet / hayır Ön tanı: _____ Punch biyopsi tanısı: _____

Total Eksizyon yapıldı mı? : evet / hayır Ön tanı: _____ Eksizyonel biyopsi tanısı: _____

Tedavi: _____

Regresyon: evet (tarih: _____) / hayır

Nüks: evet (tarih: _____) / hayır

Metastaz: evet (tarih: _____) / hayır

Lenf Nodu Tutulumu: evet / hayır

Diğer Eksizyon öyküsü: evet (tarih: _____) Diğer Eksizyon Tanısı: _____ (benign/malign) / hayır

Bilinen Hastalıklar: _____

Düzenli Kullandığı İlaçlar: _____

Deri Kanseri Öyküsü: var (tanı tarihi: _____) / yok

Deri Hastalığı Öyküsü: _____

Sistemik Kanser Öyküsü: var (tanı tarihi: _____) / yok

Ailede Deri Kanseri Öyküsü: _____

Lezyonun Geliştiği Bölgede Travma Öyküsü: _____

Fototerapi Öyküsü: _____

Solaryum Öyküsü: _____

Transplantasyon Öyküsü: _____

Radyoterapi Öyküsü: _____

İmmünsüpresif Kullanım Öyküsü: _____

Braf inh. Kullanım Öyküsü: _____

HIV Öyküsü: _____

Hastanın Deri Tipi (Fitzpatrick): _____

Ten Rengi: Açık Orta Koyu

Göz Rengi: Siyah Açık Kahverengi Ela/Yeşil Mavi

Saç Rengi: Siyah Açık Kahverengi Sarı Kırmızı

Sigara/Alkol Öyküsü: paket/yıl

Güneş Maruziyeti: hafta Mesleki (Açık – Kapalı – Karma)

Güneş Yanığı Öyküsü: var / yok en son tarih:

18 Yaş Öncesi Güneş Yanığı Öyküsü:

Güneş Koruyucu Kullanımı:

DERMATOLOJİK MUAYENE:

Muayenede saptanan deri tümörü: var (tanı: / yok

Aktinik Keratoz:

Seboreik Keratoz:

Solar Lentigo:

Displastik Nevüs:

Nevüs Sayısı: 0-20 20-50 50 üzeri

Dermoskopik Yaşlanma Ölçeği Skoru :

PATOLOJİK ÖZELLİKLER:

DERMOSKOPİK FOTOYAŞLANMA ÖLÇEĞİ:

Klinik Bulgular	Alın	Sağ Yanak	Sol Yanak	Çene
Sarımsı renk değişikliği				
Beyaz lineer sikatri alanları				
Efelid/lentigo				
Hipo-hiperpigmente makül				
Telenjektazi				
Sarımsı papüller				
Aktinik Keratoz				
Senil komedon				
Derin kırışıklıklar				
Yüzeyel kırışıklıklar				
Çaprazlaşan kırışıklıklar				

EK-3: Benzerlik Oranı

24.12.2023 16:47

Summary Report

Umut Tez Keratoakantom Tamamlanmış v4.docx

As of: Dec 24, 2023 4:39:23 PM
15,405 words - 102 matches - 72 sources

Similarity Index

7%

Mode: Summary Report ▼

sources:

107 words / 1% - Internet from 01-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

51 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

45 words / < 1% match - Internet from 02-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

45 words / < 1% match - Internet from 16-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

40 words / < 1% match - Internet from 05-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

26 words / < 1% match - Internet from 12-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

19 words / < 1% match - from 24-Oct-2023 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

15 words / < 1% match - Internet from 24-Feb-2023 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

14 words / < 1% match - Internet from 15-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

14 words / < 1% match - Internet from 01-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

11 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

11 words / < 1% match - Internet from 05-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

https://app.itenticate.com/en_us/report/105185629/summary

1/40

24.12.2023 16:47	Summary Report
11 words / < 1% match - Internet from 02-Oct-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
10 words / < 1% match - Internet from 23-Sep-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
10 words / < 1% match - Internet from 27-Sep-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
10 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 24-Feb-2023 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 16-Nov-2023 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 24-Sep-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 02-Oct-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 23-Sep-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 13-Oct-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 12-Oct-2022 12:00AM ackbilim.vok.gov.tr	
https://app.iftikadate.com/ica_w/report/105185629/summary	
24.12.2023 16:47	Summary Report
14 words / < 1% match - Internet from 04-Mar-2022 12:00AM Derinokad-Qin-Tr	
8 words / < 1% match - Internet from 24-Aug-2022 12:00AM derinokad-on.tr	
22 words / < 1% match - Internet from 03-Jun-2022 12:00AM adl-internu.edu.tr	
10 words / < 1% match - Internet from 20-Oct-2022 12:00AM turkivevliinkleri.com	
9 words / < 1% match - from 26-Jun-2023 12:00AM turkivevliinkleri.com	
9 words / < 1% match - from 18-Oct-2023 12:00AM openaccess.hacettepe.edu.tr	
8 words / < 1% match - from 17-Oct-2023 12:00AM openaccess.hacettepe.edu.tr	
14 words / < 1% match - Publications PINAR, Gül, ALGİBER, Late DOĞAN, Nevri and KAYA, Neçir - "İmmünoetik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi" Akademik Düşünceler Yavruoğlu, 2009.	
14 words / < 1% match - from 30-Oct-2023 12:00AM www.ozufati.com	
13 words / < 1% match - Internet from 29-Nov-2018 12:00AM studylibtr.com	
12 words / < 1% match - from 06-May-2023 12:00AM openaccess.hacettepe.edu.tr	
12 words / < 1% match - Internet from 08-May-2022 12:00AM www.utsakcongress.com	
11 words / < 1% match - Internet from 23-Sep-2022 12:00AM gukerajim.gaharya.edu.tr	
11 words / < 1% match - Internet from 05-Mar-2023 12:00AM bmcaure.biomedcentral.com	

24.12.2023 16:47	Summary Report
48 words / < 1% match - Internet from 22-Nov-2016 12:00AM gsa.gov.com	
32 words / < 1% match - Internet from 20-Nov-2020 12:00AM goceliste.firo.yariba.ac.ma	
32 words / < 1% match - from 14-Jun-2023 12:00AM tr.maden.gov.tr	
13 words / < 1% match - Internet from 10-Jan-2023 12:00AM www.openaccess.hacettepe.edu.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 24-Dec-2022 12:00AM www.openaccess.hacettepe.edu.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 26-Dec-2022 12:00AM www.openaccess.hacettepe.edu.tr	
28 words / < 1% match - Internet from 23-Apr-2021 12:00AM acktemim.dicle.edu.tr	
12 words / < 1% match - from 02-Jun-2023 12:00AM goceliste.biz.tr	
8 words / < 1% match - from 16-Apr-2023 12:00AM goceliste.biz.tr	
8 words / < 1% match - from 09-Sep-2023 12:00AM goceliste.biz.tr	
27 words / < 1% match - from 12-Dec-2023 12:00AM ackbilim.madenevpe.edu.tr	
27 words / < 1% match - Internet from 14-Dec-2022 12:00AM kuruye-akademiklerisiim.com	
27 words / < 1% match - Internet from 17-Jan-2021 12:00AM www.kerhaag@yrtbu.com	
26 words / < 1% match - from 25-Nov-2023 12:00AM ackademik-on.tr	
https://app.iftikadate.com/ica_w/report/105185629/summary	
24.12.2023 16:47	Summary Report
11 words / < 1% match - from 16-Dec-2023 12:00AM goceliste.biz.tr	
11 words / < 1% match - Internet from 25-Mar-2021 12:00AM www.openaccess.hacettepe.edu.tr	
10 words / < 1% match - from 01-Dec-2023 12:00AM acktemim.uludag.edu.tr	
10 words / < 1% match - Internet from 25-Jan-2023 12:00AM gaharya.com	
10 words / < 1% match - Internet from 24-Dec-2022 12:00AM www.turkivevliinkleri.com	
9 words / < 1% match - ProQuest Cordoba, Yıldız Ödemiş - "Ruralin oncelikli ceyre Sorularinin Tespiti ve Evrimi Planı" Gelistirme, Bursa Uludağ University (Turkey), 2022	
9 words / < 1% match - ProQuest Savlar, Emel Taktas - "Böbrek nakli hastalarında kalıtsal inhibisyonun kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi" Bursa Uludağ University (Turkey), 2021	
9 words / < 1% match - Publications VAKIYADA, İbrahim TAN Önder, MENDEPES, Adnan, YILMAZ, Mustafa, TOPCU, Alişen and KARACA, Can - "Geniş tanımlı akciğer kanseri defektlerinin rekonstrüksiyonu: Klinik deneyimimiz ve literatürün gözden geçirilmesi" TÜBİTAK, 2004	
9 words / < 1% match - Internet from 28-Nov-2022 12:00AM acktemim.baskent.edu.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 27-Oct-2021 12:00AM goceliste.biz.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 12-Nov-2018 12:00AM gukerajim.gov.tr	
9 words / < 1% match - Internet from 17-Jan-2022 12:00AM openaccess.ackademik.edu.tr	
8 words / < 1% match - Internet from 19-Jan-2022 12:00AM goceliste.biz.tr	

